

THESE

Présentée à

L'Université de Lille 1 – Sciences et Technologies

Par

Ahmed Mourad SALAH

En vue de l'obtention du grade de

Docteur en Molécules et Matière Condensée

Spécialité : Science des Matériaux

Effets du broyage mécanique sur l'état physique des matériaux pharmaceutiques vitreux

Thèse soutenue publiquement le 15/10/2015 devant le jury composé de :

Mme Fabienne ESPITALIER	Professeur	ENS des Mines d'Albi	Rapporteur
M. Gérard COQUEREL	Professeur	Université de Rouen	Rapporteur
Mme Pauline MARTINETTO	Maître de Conférences	Institut Néel /Grenoble	Examinatrice
M. Marc DESCAMPS	Professeur	Université de Lille1	Examineur
M. J.F. WILLART	DR/CNRS	Université de Lille1	Directeur de thèse

Remerciements

Cette thèse a été réalisée au sein du Laboratoire UMET (Unité Matériaux Et Transformations) de l'Université des Sciences et Technologies de Lille.

Je tiens à remercier Madame, Fabienne Espitalier, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure des Mines d'Albi, et Monsieur, Gérard Coquerel, Professeur à l'université de Rouen, pour avoir accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs. Merci également aux autres membres de jury: Madame Pauline Martinetto, et Monsieur Marc Descamps, d'avoir accepté de juger ce travail.

J'exprime mes sincères remerciements à mon directeur de thèse, Monsieur, Jean François Willart, Directeur de Recherches CNRS de m'avoir aidé à mener à bien ce travail, de m'avoir fait bénéficier de ces compétences scientifiques, de ses qualités humaines, ainsi que de sa disponibilité.

Je suis reconnaissant envers, Madame, Florence Danède, Ingénieur d'étude, pour les expériences de diffraction des rayons X sur poudre et les expériences d'analyse thermogravimétrique.

Je voudrais remercier aussi, Monsieur, Bertrand Chazallon, Professeur à l'université de Lille 1 (PHLAM), de nous avoir prêté la chambre froide pour réaliser les opérations de broyage à basse température.

Un grand merci à, Madame, Odile Cristini Robbe, Maître de Conférences à l'université de Lille 1 (IRCICA), pour la réalisation des expériences de mesure de surface spécifique (BET) des poudres, pour sa disponibilité et sa gentillesse.

Je tiens à remercier aussi, Monsieur, Pierre Bordet (Institut Néel), Madame, Pauline Martinetto (Institut Néel), Monsieur, William Pagnoux (UMET / Institut Néel), et Madame, Agnèska Poulain (ESRF), pour la réalisation des expériences synchrotrons à l'ESRF (European Synchrotron Radiation Facility / Grenoble-France).

Je tiens à remercier également les membres de l'équipe Matériaux Moléculaires et Thérapeutiques (MMT) du laboratoire, pour leur sympathie et leur gentillesse, ainsi que toutes les personnes qui ont contribué de loin ou de près à la réalisation de ce travail.

Enfin, toute ma gratitude et ma reconnaissance vont à mes parents, que je ne remercierai jamais assez, et sans lesquels je ne serais jamais arrivé là. Ainsi que, ma fiancée, mon frère, mes sœurs, mes amis, et toutes les personnes qui me sont chères.

Sommaire

Introduction générale

I. Contexte général.....	3
II. Objectifs de la thèse.....	6
III. Organisation de la thèse.....	7
IV. Références.....	8

Chapitre 1 : Synthèse bibliographiques, rappels théoriques, et techniques expérimentales de caractérisation

I. Propriétés générales des verres et de la transition vitreuse.....	15
I.1. Dualité cristal / amorphe.....	15
I.2. Processus de cristallisation des solides amorphes.....	16
I.3 Formation d'un verre et conditions de vitrification.....	17
I.4 La transition vitreuse.....	19
I.5 Dynamique à l'approche de Tg et relaxation des verres.....	21
II. Vitrification à l'état solide par broyage mécanique.....	25
II 1. Effets microstructuraux du broyage.....	25
II 2. Effets structuraux du broyage.....	25
II.3. Critère généralisé de Lindemann.....	27
II.4. Approche thermodynamique – modèle de Fecht.....	28
II.5. Effet Gibbs-Thomson.....	29
II.6. Approche hors équilibre -Théorie des alliages forcé –.....	30
II.7. Cas particuliers des transformations polymorphiques.....	31
III. Le broyage mécanique.....	32
IV. La calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	33
V. La diffraction des rayons X	35

VI. Analyse thermogravimétrie (ATG).....	37
VII. Calorimétrie isotherme à dissolution (C80)	38
VIII. Références.....	41

Chapitre 2 : Illustration des effets du broyage sur le tréhalose vitreux

I. Présentation du tréhalose.....	47
I.1. Caractéristiques chimiques et applications du tréhalose.....	47
I.2. Les différentes formes solides du tréhalose.....	48
II. Broyage du tréhalose cristallin.....	49
III. Illustration des effets du broyage sur le tréhalose vitreux.....	50
IV. Conclusion.....	56
V. Références.....	57

Chapitre 3 : Spécificités de la transition vitreuse du verre de tréhalose broyé

I. Transition vitreuse du tréhalose amorphe broyé.....	61
II. Transition vitreuse du tréhalose amorphe obtenu par lyophilisation.....	70
II.1. Réalisation pratique de lyophilisats de tréhalose.....	71
II.2. Caractérisation physique des lyophilisats (PXRD, MDSC, MEB).....	73
III. Conclusion.....	79
IV. Références.....	80

Chapitre 4 : Modification de niveau enthalpique d'un verre de tréhalose par broyage mécanique

I. La relaxation des verres sous Tg et ses manifestations calorimétriques.....	84
--	----

I.1. Refroidissement, sous refroidissement et vitrification du liquide.....	84
I.2. Relaxation du verre.....	84
I.3. Réchauffage du verre.....	86
I.4. Température fictive du verre.....	86
I.5. Détermination expérimentale de la température fictive du verre.....	87
II. Relaxation enthalpique du tréhalose sous Tg.....	88
III. Evolutions enthalpiques du tréhalose vitreux sous broyage.....	96
III.1. Résultats (temps de broyage inférieurs à 1h).....	96
III.2. Discussion.....	100
III.3. Résultats (temps de broyage supérieurs à 1h).....	102
III.4. Discussion.....	102
IV. La dissolution.....	104
V. La calorimétrie isotherme de dissolution.....	107
V.1. Préparation des cellules échantillon et référence.....	107
V.2. Initialisation de l'expérience.....	108
V.3. Lancement de la dissolution.....	109
V.4. Mesure de la chaleur de dissolution.....	109
VI. Influence du broyage sur l'enthalpie de dissolution.....	111
VI.1. Résultats.....	111
VI. 2. Discussion.....	116
VII. Conclusion.....	119
VIII. Références.....	122

Chapitre 5 : Recristallisation transitoire des verres broyés
(Tréhalose et Maltitol)

I. Effet du broyage mécanique sur la stabilité physique du tréhalose

Vitreux.....	129
I.1. caractérisation thermodynamique et structurale des effets du broyage sur la stabilité physique du tréhalose vitreux.....	129

I.2. Origine de la recristallisation induite par broyage mécanique.....	139
I.2.1. Recherche de noyaux cristallins dans le verre de tréhalose broyé.....	139
I.2.2. Recherche de noyaux cristallins dans le verre broyé (diffraction des rayons X utilisant le rayonnement synchrotron: ID15.B/ESRF).....	142
I.2.2.1. Description du protocole expérimental.....	142
I.2.2.2. Résultats.....	146
I.2.3. Influence de noyaux cristallins sur la recristallisation de l'amorphe.....	151
II. Effet du broyage mécanique sur la stabilité physique du Maltitol vitreux.....	153
II.1. Présentation du Maltitol.....	153
II.1.1. Caractéristiques chimiques et applications du maltitol.....	153
II.1.2. Les différentes formes solides du maltitol.....	154
II.2. Influence du broyage sur le maltitol cristallin.....	154
II.3. Illustration des effets du broyage sur le maltitol vitreux.....	157
II.4. Recherche de noyaux cristallins dans le verre de maltitol broyé.....	165
III. Discussion.....	169
IV. Conclusion.....	173
V. Références.....	175
Conclusion générale.....	179

Annexes

<u>Annexe 1</u> : Détermination de la fraction amorphe d'un matériau par DSC.....	187
--	------------

<u>Annexe 2</u> : La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) à modulation de Température.....	191
---	------------

Introduction générale

I. Contexte général

Les médicaments sont généralement constitués d'un principe actif et d'un (ou plusieurs) excipient(s). Ils sont le plus souvent formulés à l'état solide et administrés par voie orale. Ils sont alors absorbés par l'appareil digestif, transformés dans le foie, puis passent dans la circulation sanguine pour arriver vers les organes où ils exercent leur action. L'efficacité thérapeutique du principe actif contenu dans le médicament est principalement déterminée par sa structure chimique en solution et par la manière dont il interagit avec sa cible [1] (organes, récepteurs, enzymes...). L'aptitude à délivrer le principe actif au patient de manière efficace et sécurisée est, quant à elle, très dépendante de l'état physique du principe actif à l'état solide [2-4].

Les matériaux pharmaceutiques sont constitués de molécules de faibles masses moléculaires. Ils se caractérisent par un contraste fort entre les forces d'interactions intramoléculaires fortes (liaisons covalentes) et les forces d'interactions intermoléculaires faibles (liaisons hydrogènes et liaisons de Van der Waals par exemple). Cette spécificité leur permet d'exister à l'état solide sous de nombreuses formes physiques différentes [2, 5, 6]. De nombreux matériaux pharmaceutiques présentent en effet un polymorphisme riche, c'est-à-dire la faculté de se maintenir dans différentes formes cristallines stable ou métastables. La forme cristalline stable présente l'avantage de pouvoir garantir la stabilité du médicament dans le temps. Les formes polymorphiques métastables présentent, quant à elles, l'avantage d'avoir des solubilités sensiblement supérieures à celle de l'état cristallin le plus stable, et donc une meilleure biodisponibilité [3, 4, 7]. C'est la raison pour laquelle les industries pharmaceutiques redoublent d'efforts pour identifier, de la manière la plus exhaustive possible, les différentes formes polymorphiques des principes actifs qu'ils développent [8]. Par ailleurs, les principes actifs peuvent aussi souvent exister sous forme amorphe [9]. Cela est principalement dû à leur structures moléculaires complexent qui leur confèrent une faible mobilité moléculaire en phase liquide et en font de bons formateurs de verres. Du point de vue de la biodisponibilité, ces formes amorphes sont très intéressantes puisqu'elles présentent en général une solubilité nettement supérieure à celle des formes cristallines [3, 4, 10]. Les états amorphes présentent par contre l'inconvénient d'être intrinsèquement instables et de retourner vers l'état cristallin plus ou moins rapidement et de manière non incontrôlée [11, 12]. La cinétique de recristallisation est alors essentiellement gouvernée par le degré de sous refroidissement du principe actif par rapport à sa température de transition vitreuse (T_g) [13, 14]. On considère en général que l'état amorphe est "stable en apparence" lorsqu'il est stocké en dessous de $T_g-50^\circ\text{C}$. Cet impératif est cependant difficile à satisfaire car la température de transition vitreuse des matériaux pharmaceutiques se situe bien souvent au voisinage de la température ambiante.

Actuellement, et pour des raisons de sécurité sanitaire, les organismes de régulation du médicaments tels que la FDA (Food and Drug Administration) privilégient la formulation des matériaux thérapeutiques dans leur état ultimement

stable. Cependant, face au nombre grandissant de principes actifs peu solubles, les formulations à l'état amorphe ont commencé à voir le jour grâce au développement de techniques de stabilisation physique des états amorphes [15, 16]. Une solution pour stabiliser un principe actif de faible T_g à l'état amorphe est, par exemple, de réaliser une dispersion moléculaire de ce principe actif dans une matrice polymère de T_g élevé. Cela fournit une solution vitreuse amorphe ayant un T_g intermédiaire situé entre celui du principe actif pur et celui du polymère pur [17]. Cette dispersion moléculaire amorphe a donc, à la fois, une meilleure solubilité que le principe actif cristallin pur et une meilleure stabilité physique que le principe actif amorphe pur [11, 12, 17-19]. Quelques médicaments utilisant ces formulations à l'état amorphe ont déjà été commercialisés: Sopranox (Lab. Jansen - itraconazol/HPMC), Gris-PEG (Pedinol Pharma - griseofulvine/PEG 6000), Isoptine SRE (Abott - verapamil/HPC/HPMC)...

Compte tenu du lien étroit entre "état physique" et "biodisponibilité" il apparaît essentiel de maîtriser l'état physique final du médicament ainsi que sa stabilité lors du stockage. Cela nécessite d'étudier en détail, non seulement les différentes formes physiques des matériaux pharmaceutiques, mais aussi leurs transformations: amorphisations, recristallisations et transformations polymorphiques. Ces transformations peuvent notamment être induites par les nombreux stress subis lors des processus industriels de fabrication des médicaments [20, 21]. Il peut s'agir de stress thermiques (comme lors des étapes de séchage, de lyophilisation [4] ou d'atomisation) ou de stress mécaniques (comme lors des étapes d'extrusion [22, 23] ou de broyage [24, 25]).

Le broyage mécanique, en particulier, est une technique très utilisée lors de la fabrication des médicaments pour modifier la microstructure des poudres et en particulier diminuer la taille de grains. Cette réduction de taille présente plusieurs avantages. Elle permet notamment d'améliorer les performances de solubilisation dans l'eau et les fluides du corps humain [15, 26]. Une surface spécifique plus grande augmente la vitesse de dissolution mais peut aussi transitoirement sursaturer le solvant. La réduction de taille améliore aussi la cohésion des tablettes en augmentant le nombre de points de contact entre les grains lors de la compression. Elle rend les dosages plus précis et améliore la coulabilité de la poudre.

Cependant, le broyage mécanique n'engendre pas que des effets microstructuraux. Il peut aussi modifier l'état structural lui-même du matériau. Le diagramme schématique G(T) (Energie libre de Gibbs - température) de la figure 1 illustre les différentes transformations d'état physique fréquemment observées lors du broyage mécanique d'une poudre cristalline. On peut observer soit des transformations polymorphiques comme dans le modafinil [27], 5-méthyl-5- [28], l'indométhacine [29], la cimetidine [30], le sorbitol [31], le mannitol [32]... soit des amorphisations comme dans le linaprazan [33], l'hydrochlorothiazide [34], le sucrose [35], le lactose [36], le tréhalose [37]... Ces transformations concernent tous les types de matériaux mais elles sont particulièrement marquées dans les matériaux

moléculaires. Ce sont leurs constantes élastiques relativement faibles (en comparaison de celles des métaux par exemple) qui les rendent extrêmement sensibles aux contraintes mécanique telles que la pression et le cisaillement.

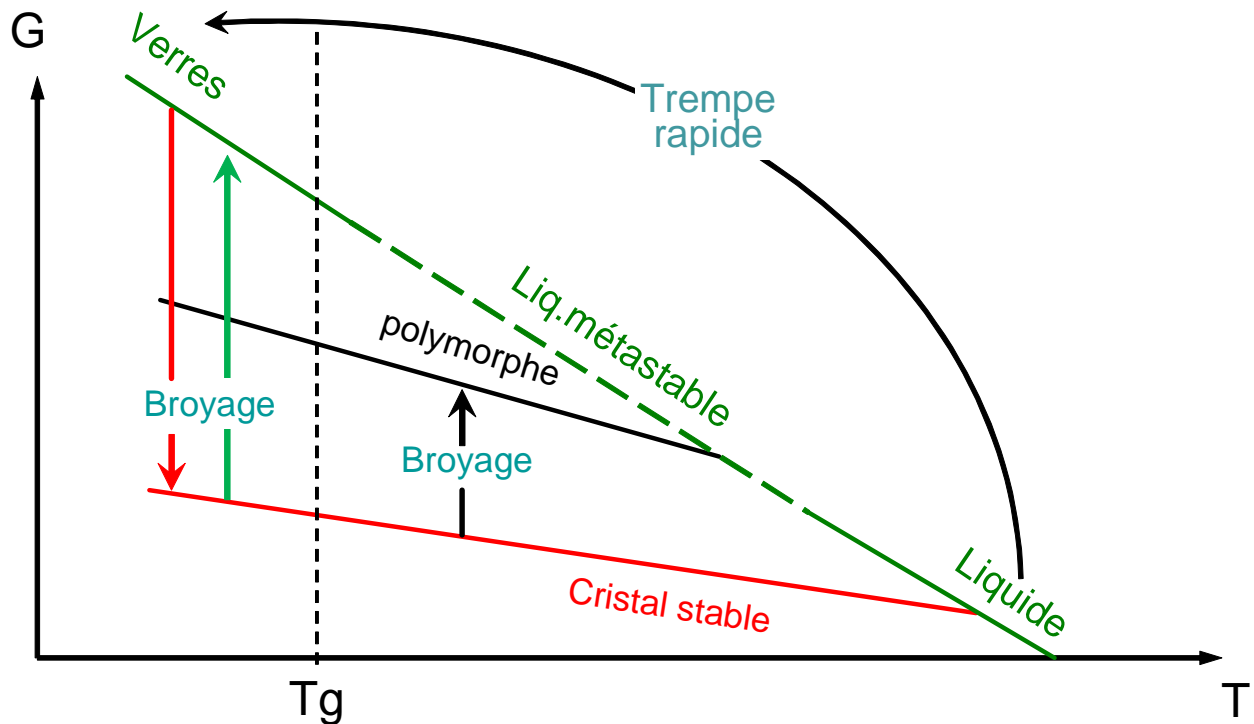


Figure 1 : Diagramme schématisant l'énergie libre de Gibbs des différentes formes physiques d'un matériau en fonction de la température. Les flèches illustrent les différentes transformations d'état physique fréquemment observées lors du broyage mécanique d'une poudre cristalline.

Le génie pharmaceutique cherche à éviter ces transformations sous broyage qui sont souvent considérées comme un problème. L'apparition d'un polymorphe métastable ou d'une fraction amorphe instable lors de la fabrication d'un médicament peut, en effet, engendrer des instabilités physiques et chimiques des constituants et ainsi modifier ses propriétés thérapeutiques. Par contre, dans certains cas, ces transformations peuvent être judicieusement utilisées pour manipuler l'état physique des matériaux et les amener dans des états originaux inaccessibles par d'autres techniques [25]. Le broyage permet par exemple d'amorphiser les matériaux sans les chauffer. Il peut donc être utilisé pour amorphiser des matériaux qui se dégradent chimiquement au chauffage [25]. Il permet également de s'affranchir des problèmes de mutarotations qui surviennent à la fusion dans de nombreux sucres (lactose [36], glucose [38]...) et ainsi produire des amorphes anomériquement purs. Des alliages moléculaires amorphes peuvent également être obtenus par cobroyage de deux poudres cristallines [39]. Dans certains cas, le cobroyage permet même de coamorphiser des composés qui sont immiscibles à l'état liquide [19]. Cette technique est de plus considérée comme "verte" car elle n'utilise pas de solvants toxiques pour l'organisme.

II. Objectifs de la thèse

Actuellement, les mécanismes physiques qui gouvernent les transformations sous broyage ne sont pas encore parfaitement compris. Cependant, une activité de recherche intense menée ces 15 dernières années - en particulier dans notre laboratoire - a permis de rationaliser ces transformations et de préciser les paramètres qui les gouvernent. Ces paramètres sont principalement l'intensité [30, 40] et la température de broyage [24, 41, 42]. Il a été montré par exemple que les transformations polymorphiques surviennent, préférentiellement lorsque le broyage est réalisé au-dessus de T_g [24, 39, 41, 43] alors que les amorphisations se produisent, au contraire, lorsque le broyage est réalisé à des températures sensiblement inférieures à la température de transition vitreuse (T_g) du matériau [25, 41]. Les amorphisations sous broyage engendrent donc de manière tout à fait originale des transformations directes : cristal \rightarrow verre à l'état solide.

Les effets du broyage sur les verres moléculaires (liquides trempés) ont par contre été beaucoup moins étudiés. Les rares études ont cependant montré que ces effets sont nombreux et variés. Le broyage peut par exemple:

- ✓ Modifier le niveau énergétique d'un verre. Desprez et al. ont notamment montré dans le cas de l'indométacine que le broyage du verre pouvait occasionner un rajeunissement, i.e. annihiler un vieillissement physique réalisé sous T_g [44].
- ✓ Changer la cinétique et les modes de recristallisation au chauffage (ou au stockage) [34]. Willart et al. ont par exemple montré dans le cas de la griséofulvine que la recristallisation peut devenir bimodale, suggérant l'existence de deux mécanismes de recristallisation différentes, et se déclencher de manière inhabituelle sous T_g [45].
- ✓ Modifier la nature des recristallisations en privilégiant une forme polymorphique ou une autre [44].
- ✓ Entraîner des recristallisations du verre au cours du broyage lui même. Ce phénomène a par exemple été observé dans un verre d'indométacine (liquide trempé) pour des conditions de broyage spécifiques [40].

L'objectif de cette thèse est d'étudier les effets du broyage à haute énergie sur l'état vitreux obtenu de manière classique par trempe du liquide. Nous nous intéresserons en particulier aux modifications énergétiques, structurales et microstructurales et à leurs répercussions sur les propriétés du verre. Nous étudierons notamment comment le broyage modifie l'état relaxationnel d'un verre, c'est à dire son niveau enthalpique; Comment il modifie sa stabilité physique, c'est à dire ses propriétés de recristallisation; Et son influence sur la transition vitreuse calorimétrique.

Les investigations seront principalement menées sur le tréhalose qui est un disaccharide d'intérêt pharmaceutique souvent utilisé pour ses propriétés exceptionnelles de bio préservation des protéines [46, 47]. L'état vitreux sera obtenu par fusion trempe du cristal. Les opérations de broyage seront menées à l'aide d'un broyeur planétaire à haute énergie. Les échantillons broyés seront analysés principalement par DSC ("Differential Scanning Calorimetry") classique et à modulation de température, par calorimétrie isotherme de dissolution, et par diffraction des rayons X (conventionnelle et synchrotron).

III. Organisation de la thèse

La thèse est divisée en cinq chapitres.

Le chapitre 1 présente les éléments de physique de la matière condensée nécessaires à la compréhension de nos travaux. Elles concernent plus particulièrement l'état cristallin, l'état amorphe, et la transformation cristal --> verre induite par fusion-trempe et par broyage mécanique. Cette partie présente également les différentes techniques d'investigations utilisées au cours de cette thèse.

Le chapitre 2 illustre les différents effets du broyage mécanique sur un verre de tréhalose. Ces effets concernent l'apparence de la transition vitreuse calorimétrique du verre broyé, les modifications de son niveau enthalpique au cours du broyage, et les modifications de sa stabilité physique. Ces différents effets seront étudiés spécifiquement et en détails dans les 3 chapitres suivants.

Le chapitre 3 est consacré au effet du broyage sur l'apparence inhabituelle de la transition vitreuse calorimétrique, c'est à dire du saut de chaleur spécifique (ΔC_p) à T_g . Il exploite les avantages spécifiques de la DSC à modulation de température pour caractériser l'influence forte de la microstructure d'un solide amorphe sur l'aspect de sa transition vitreuse.

Le chapitre 4 présente une étude détaillée de la modification du niveau enthalpique d'un verre sous broyage. Il montre comment le broyage mécanique permet d'annihiler rapidement les relaxations structurales lentes des verres sous T_g et d'atteindre des niveaux enthalpiques élevés semblables à ceux des liquides hyper trempés. Une partie de l'étude est menée de manière originale par calorimétrie isotherme de dissolution.

Le chapitre 5 est dédié aux modifications de stabilité physique du verre engendrées par le broyage, c'est à dire à ces propriétés de recristallisation au réchauffage. On cherchera aussi ici à établir un lien entre ces modifications de stabilité et l'état structural du verre après broyage. L'étude s'appuie notamment sur

une expérience synchrotron (ESRF) menée en temps réel au cours d'un broyage in situ.

IV. Références

1. C.R. Gardner, C.T. Walsh and Ö. Almarsson, "*Drugs as materials: Valuing physical form in drug discovery*". *Nature Reviews Drug Discovery*. **3**(11): 926-934. (2004)
2. H.G. Brittain, "*Polymorphism and solvatomorphism 2010*". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **101**(2): 464-484. (2012)
3. S.B. Murdande, M.J. Pikal, R.M. Shanker and R.H. Bogner, "*Solubility advantage of amorphous pharmaceuticals: I. A thermodynamic analysis*". *Journal of Pharmaceutical Sciences*: n/a-n/a. (2009)
4. D.Q.M. Craig, P.G. Royall, V.L. Kett and M.L. Hopton, "*The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: glassy drugs and freeze dried systems*". *International Journal of Pharmaceutics*. **179**(2): 179-207. (1999)
5. J. Bernstein, "*Polymorphism in Molecular Crystals*". Oxford University Press. (2008)
6. D.J.W Grant, "*Theory and origin of polymorphism*", in *Polymorphism in pharmaceutical solids*, H.G. Brittain, Editor. Marcel Dekker: New York. p. 1-33.(1999)
7. H.G. Brittain and D.J.W. Grant, "*Effects of polymorphism and solid-state solvation on solubility and dissolution rate*", in *Polymorphism in Pharmaceutical Sciences, Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, H. G. Brittain, Editor. Marcel Dekker: New York. p. 279-330. (1999)
8. R. Hilfiker, "*Polymorphism*": In the Pharmaceutical Industry. 2006: John Wiley & Sons. (2006)
9. B.C. Hancock and G. Zografi, "*Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems*". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **86**(1): 1-12. (1997)
10. P. Gupta, G. Chawla and A.K. Bansal, "*Physical stability and solubility advantage from amorphous celecoxib: the role of thermodynamic quantities and molecular mobility*". *Mol Pharm*. **1**(6): 406-413. (2004)

11. L. Yu, "Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization". *Advanced Drug Delivery Reviews*. **48**(1): 27-42. (2001)
12. K.A. Graeser, J.E. Patterson and T. Rades, "Physical stability of amorphous drugs: Evaluation of thermodynamic and kinetic parameters". *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. **60**: 116. (2008)
13. C. Bhugra, R. Shmeis, S.L. Krill and M.J. Pikal, "Predictions of onset of crystallization from experimental relaxation times i-correlation of molecular mobility from temperatures above the glass transition to temperatures below the glass transition". *Pharmaceutical Research*. **23**(10): 2277-2290. (2006)
14. C. Bhugra, R. Shmeis, S.L. Krill and M.J. Pikal, "Prediction of onset of crystallization from experimental relaxation times. II. Comparison between predicted and experimental onset times". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **97**(1): 455-472. (2008)
15. K.T. Savjani, A.K. Gajjar and J.K. Savjani, "Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques". *ISRN Pharmaceutics*. **2012**: 1-10. (2012)
16. Y. Huang and W-G. Dai, "Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs". *Acta Pharmaceutica Sinica B*. **4**(1): 18-25. (2014)
17. S. Jaskirat, W. Manpreet and S.L. Harikumar, "Solubility enhancement by solid dispersio method: a review". *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. **3**(5): 148-155. (2013)
18. A. Newman, G. Knipp and G. Zografi, "Assessing the performance of amorphous solid dispersions". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **101**(4): 1355-1377. (2012)
19. A. Mahieu, J.F. Willart, E. Dudognon, F. Danède and M. Descamps, "A New Protocol To Determine the Solubility of Drugs into Polymer Matrixes". *Molecular Pharmaceutics*. **10**(2): 560-566. (2013)
20. A. Newman and G. Zografi, "Critical Considerations for the Qualitative and Quantitative Determination of Process-Induced Disorder in Crystalline Solids". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **103**(9): 2595-2604. (2014)
21. S. Debnath and R. Suryanarayanan, "Influence of Processing-Induced Phase Transformations on the Dissolution of Theophylline Tablets". *AAPS PharmSciTech*. **05**(01): e8. (2004)
22. J.C. DiNunzio, C. Brough, J.R. Hughey, D.A. Miller, R.O. Williams and J.W. McGinity, "Fusion production of solid dispersions containing a heat-sensitive active ingredient by hot melt extrusion and Kinetisol® dispersing". *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. **74**(2): 340-351. (2010)

23. J.C. DiNunzio, C. Brough, D.A. Miller, R.O. Williams and J.W. McGinity, *"Fusion processing of itraconazole solid dispersions by kinetisol® dispersing: A comparative study to hot melt extrusion"*. Journal of Pharmaceutical Sciences: n/a-n/a. (2009)
24. A. De 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. **97**(11): 5000-5012. (2008)
25. J.F. Willart and M. Descamps, *"Solid State Amorphization of Pharmaceuticals"*. Molecular Pharmaceutics. **5**(6): 905-920. (2008)
26. M. Vogt, K. Kunath and J.B. Dressman, *"Dissolution enhancement of fenofibrate by micronization, cogrinding and spray-drying: Comparison with commercial preparations"*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. **68**(2): 283-288. (2008)
27. J. Linol, T. Morelli, M.N. Petit and G. Coquerel, *"Inversion of the Relative Stability between Two Polymorphic Forms of (\pm) Modafinil under Dry High-Energy Milling: Comparisons with Results Obtained under Wet High-Energy Milling"*. Crystal Growth & Design. **7**(9): 1608-1611. (2007)
28. J. Linol and G. Coquerel, *"Influence of high energy milling on the kinetics of the polymorphic transition from the monoclinic form to the orthorhombic form of (\pm)5-methyl-5-(4'-methylphenyl)hydantoin"*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. **90**(2): 367-370. (2007)
29. 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. **20**(9): 1649-1660. (1994)
30. A. Bauer-Brandl, *"Polymorphic transitions of cimetidine during manufacture of solid dosage forms"*. International Journal of Pharmaceutics. **140**(2): 195-206. (1996)
31. J.F. Willart, J. Lefebvre, F. Danede, S. Comini, P. Looten and M. Descamps, *"Polymorphic transformation of the Γ -form of -sorbitol upon milling: structural and nanostructural analyses"*. Solid State Communications. **135**(8): 519-524. (2005)
32. J.F. Willart, N. Descamps, V. Caron, F. Capet, F. Danede and M. Descamps, *"Formation of lactose-mannitol molecular alloys by solid state vitrification"*. Solid State Communications. **138**(4): 194-199. (2006)

33. J.F. Willart, M. Durand, L.E. Briggner, A. Marx, F. Danède and M. Descamps, "*Solid-state amorphization of linaprazan by mechanical milling and evidence of polymorphism*". Journal of Pharmaceutical Sciences. **102**(7): 2214-2220. (2013)
34. S. Chatteraj, C. Bhugra, C. Telang, L. Zhong, Z. Wang and C. C. Sun, "*Origin of Two Modes of Non-isothermal Crystallization of Glasses Produced by Milling*". Pharmaceutical Research,(29): 1-13. (2011)
35. J. Font, J. Muntasell and E. Cesari, "*Amorphization of organic compounds by ball milling*". Materials Research Bulletin. **32**(12): 1691-6. (1997)
36. J.F. Willart, V. Caron, R. Lefort, F. Danede, D. Prevost and M. Descamps, "*Athermal character of the solid state amorphization of lactose induced by ball milling*". Solid State Communications. **132**(10): 693-696. (2004)
37. J.F. Willart, A. De Gusseme, S. Hemon, G. Odou, F. Danede and M. Descamps, "*Direct crystal to glass transformation of trehalose induced by ball milling*". Solid State Communications. **119**(8-9): 501-505. (2001)
38. N. Dujardin, J.F. Willart, E. Dudognon, A. Hedoux, Y. Guinet, L. Paccou, B. Chazallon and M. Descamps, "*Solid state vitrification of crystalline α and β -D-glucose by mechanical milling*". Solid State Communications. **148**(1-2): 78-82. (2008)
39. 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. **144**(7-8): 288-292. (2007)
40. S. Desprez and M. Descamps, "*Transformations of glassy indomethacin induced by ball-milling*". Journal of Non-Crystalline Solids. **352**(42-49): 4480-4485. (2006)
41. M. Descamps, J.F. Willart, E. Dudognon and V. Caron, "*Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and comilling: The role of Tg*". Journal of Pharmaceutical Sciences. **96**(5): 1398-1407. (2007)
42. I. Tsukushi, O. Yamamuro and T. Matsuo, "*Solid state amorphization of organic molecular crystals using a vibrating mill*". Solid State Communications. **94**(12): 1013-18. (1995)
43. A.De Gusseme, "*Transformations de Phases à l'état solide de matériaux pharmaceutiques: la fanansérine et le tréhalose*", University of Lille 1: Th. doct. : Milieux denses mater. (2003)
44. S.Desprez, "*Transformations de phases induites par broyage dans un composé moléculaire: l'indométhacine*", University of Lille 1: Th. doct. Milieux denses mater. (2004)

45. J.F. Willart, L. Carpentier, F. Danède and M. Descamps, "*Solid-state vitrification of crystalline griseofulvin by mechanical milling*". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **101**(4): 1570-1577. (2012)
46. L.M. Crowe, "*Lessons from nature: the role of sugars in anhydrobiosis*". *Comparative Biochemistry and Physiology - Part A: Molecular & Integrative Physiology*. **131**(3): 505-513. (2002)
47. J.H. Crowe, L.M. Crowe, A.E. Oliver, N. Tsvetkova, W. Wolkers and F. Tablin, "*The Trehalose Myth Revisited: Introduction to a Symposium on Stabilization of Cells in the Dry State*". *Cryobiology*. **43**(2): 89-105. (2001)

Chapitre 1 :

*Synthèse bibliographique,
rappels théoriques, et
techniques expérimentales de
caractérisation*

Ce premier chapitre est divisé en deux grandes parties :

La première, est consacrée à des rappels bibliographiques sur, la dualité cristal / verre, la transition vitreuse dans les matériaux moléculaire, et la formation des verres. On rappellera aussi les effets structuraux et microstructuraux du broyage mécanique sur les matériaux moléculaires, ainsi que les principales théories déjà élaborées pour tenter d'expliquer les différentes transformations sous broyage.

La deuxième partie de ce chapitre, présente les détails des techniques expérimentales utilisées pour la préparation et la caractérisation des échantillons étudiés dans cette thèse. Elle est divisée en cinq sous parties. La première, concerne le broyage mécanique. La deuxième, présente l'analyse calorimétrique différentielle (DSC). La troisième, porte sur la diffraction des rayons X (DRX). La quatrième est consacrée à la calorimétrie à dissolution (C80). Enfin, la dernière est consacrée à l'analyse thermogravimétrie (ATG).

Partie 1 : Synthèse bibliographique

I. Propriétés générales des verres et de la transition vitreuse

I.1. Dualité cristal / amorphe

Il existe deux différentes formes pour un solide cristallin, l'une cristalline et l'autre amorphe comme le montre la figure 1.

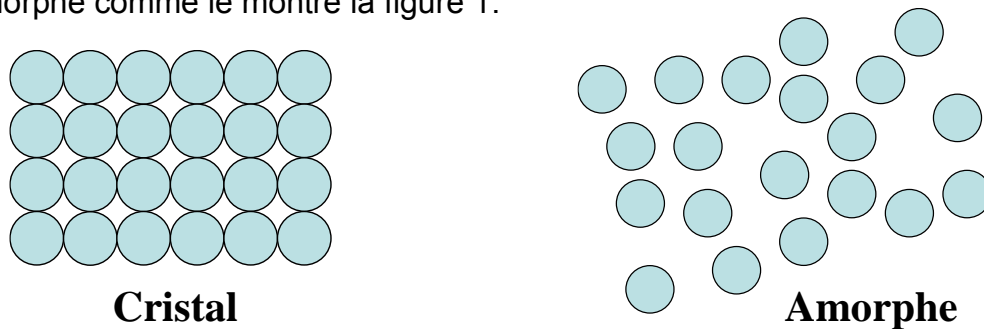


Figure 1: Représentation schématique en deux dimensions du caractère ordonné d'un cristal et du caractère désordonné d'un amorphe.

Un cristal est un arrangement tridimensionnel ordonné et périodique de groupements d'atomes, d'ions ou de molécules, appelés motifs [1]. 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 une absence d'ordre à longue distance.

1.2. Processus de cristallisation des solides amorphes

Le mécanisme de cristallisation présente deux étapes. La première est la formation de germes (nucléation). La deuxième est le grossissement des noyaux (croissance) formés lors de l'étape de nucléation.

1.2.1 La nucléation (N) :

La compétition entre les deux phénomènes suivants, conditionne la nucléation (N) :

- 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 amorphe / cristal : la nucléation est facilitée quand, au refroidissement, la surfusion ΔT augmente ($\Delta T = T_m - T$; Avec T_m : Température de fusion).
- La mobilité des molécules (viscosité) qui doivent pouvoir accéder au germe pour en augmenter le rayon : la mobilité diminue quand la surfusion augmente.

La compétition entre les deux phénomènes précédents entraîne une existence d'un maximum dans l'évolution en température de la vitesse de nucléation comme cela est schématisé sur la figure 2.

1.2.2 La croissance (G) :

Les noyaux stables formés lors de l'étape de nucléation peuvent continuer à croître par l'addition de nouvelles molécules. La vitesse de croissance est ainsi contrôlée par la diffusion de nouvelles molécules vers l'interface amorphe / cristal.

La figure 2 est une représentation schématique de l'évolution en température des vitesses de nucléation et croissance.

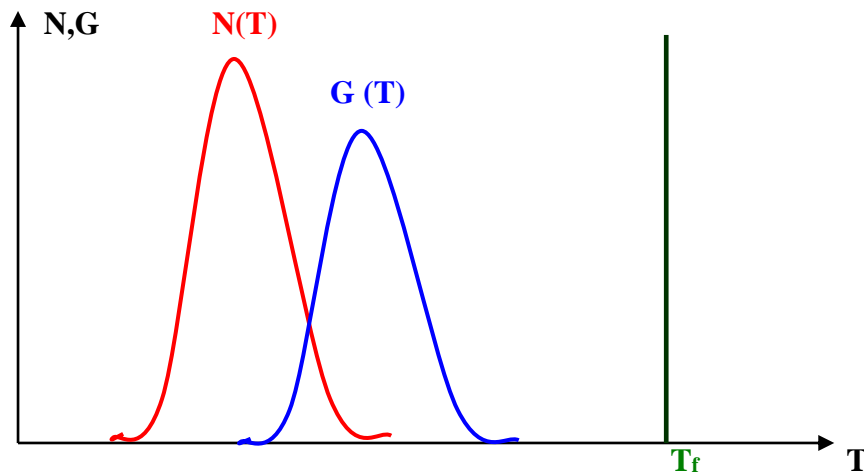


Figure 2 : Représentation schématique des vitesses de nucléation (N) et croissance (G). La formation d'un cristal est plus favorisée dans la zone d'intersection.

I.3 Formation d'un verre et conditions de vitrification

En physique l'état vitreux est un état de la matière dans lequel les molécules constituant la matière sont figées dans un état désordonné. D'un point de vue structural, un verre est composé de molécules (ou parties de molécules) ne respectant aucun ordre à longue distance, ce qui le distingue des solides cristallins. En diffraction des rayons X cette spécificité se traduit par une absence totale de pics de Bragg et un diffractogramme présentant un halo de diffusion. (figure 3).

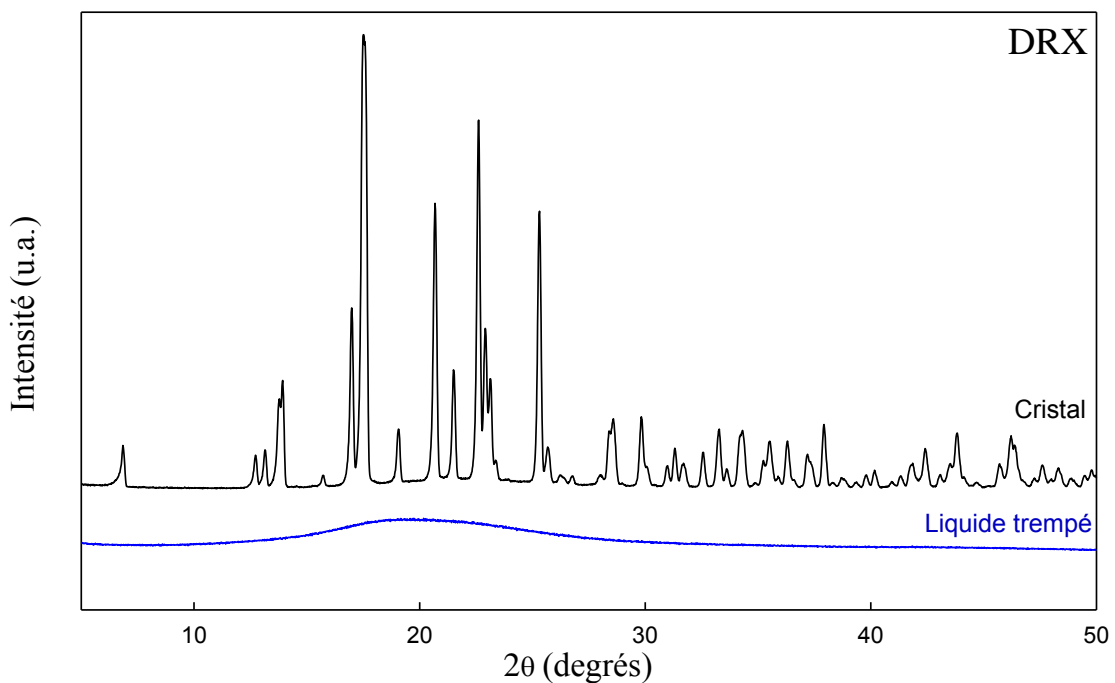


Figure 3 : Diagrammes de diffraction X du tréhalose cristallin (noir) et du liquide trempé (bleu).

Les verres sont généralement obtenus par refroidissement rapide d'un liquide. Selon la vitesse de refroidissement, le système peut recristalliser ou au contraire éviter cette recristallisation. En effet, si la vitesse de refroidissement est suffisamment rapide (trempe rapide) la recristallisation peut être évitée et le système reste dans un état de liquide surfondu. La figure 4 (diagramme Température – Temps – Taux de transformation (T.T.T)) montre une schématisation du rôle que joue la vitesse de refroidissement en fonction de la température. Pour obtenir un liquide surfondu, il faut que la vitesse de refroidissement soit suffisamment grande pour passer le « nez de cristallisation ». Lorsque la température diminue, la mobilité moléculaire devient de plus en plus lente ce qui se traduit par une augmentation de viscosité du liquide. Lorsque les mouvements moléculaires s'opèrent sur des échelles de temps supérieures à 100 secondes, on considère que les relaxations associées sont imperceptibles sur l'échelle de temps des expériences classiques du laboratoire. La température à laquelle les temps caractéristiques des mouvements moléculaires deviennent égaux à 100 secondes est appelée température de transition vitreuse (T_g).

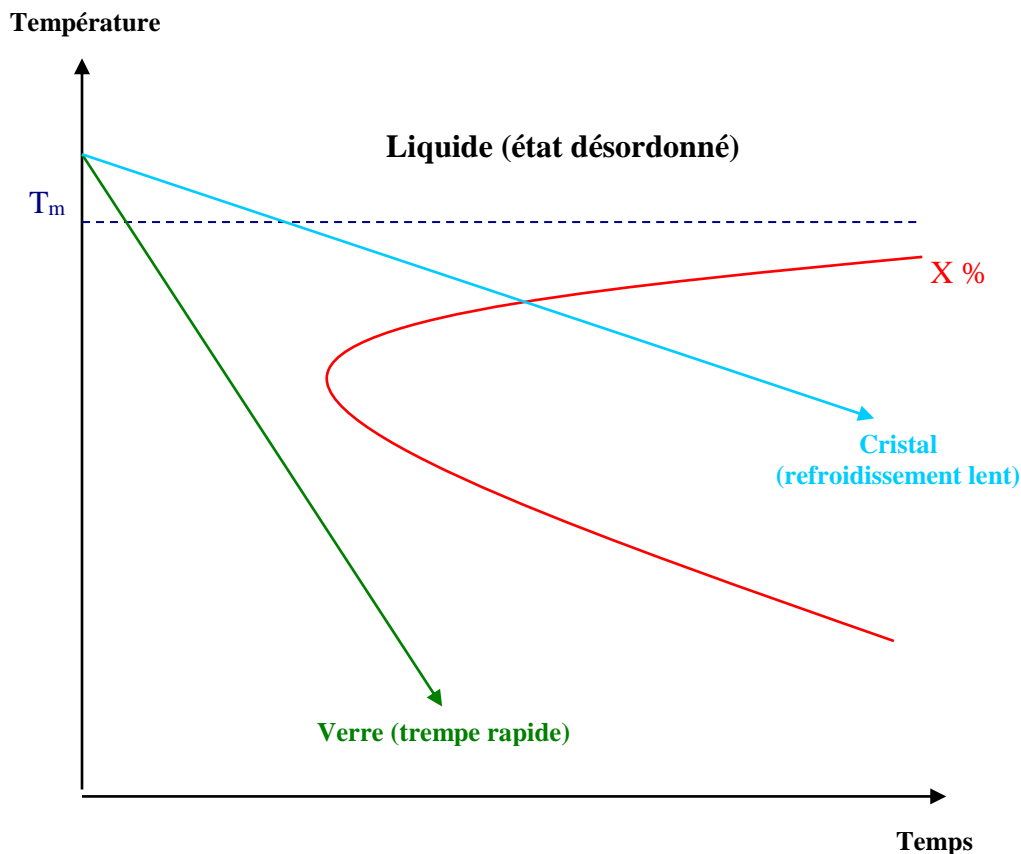


Figure 4 : Diagramme Température – Temps – Taux de transformation. Les deux refroidissements représentés sur le schéma conduisent soit à la formation d'un cristal quand le refroidissement est lent (intérieur du nez de cristallisation), soit à la formation d'un verre dans le cas d'un refroidissement rapide (en évitant le nez de la transformation).

Un système vitreux n'est donc pas stable et évolue au cours du temps pour revenir à son état d'équilibre [2]. Cette instabilité et les évolutions qui en résultent sont des conséquences directes sur les propriétés d'usage des matériaux puisque l'état physique d'un produit affecte les caractéristiques physico-chimiques. Par exemple, les caractéristiques thérapeutiques d'un produit pharmaceutique peuvent être profondément modifiées par la relaxation d'un composant vitreux ou par sa recristallisation.

Dans le domaine pharmaceutique plusieurs autres méthodes peuvent générer un verre (lyophilisation, spray drying, irradiation, broyage mécanique ...). Ces méthodes présentent l'avantage de pouvoir amorphiser les matériaux sans les faire fondre. Elles permettent donc d'amorphiser les matériaux qui présentent des dégradations lors du chauffage, ce qui se produit fréquemment dans le cas des matériaux pharmaceutiques.

1.4 La transition vitreuse

La transition vitreuse n'est pas à proprement parler une transition de phase [3] puisque elle a lieu sans la libération ou l'absorption de chaleur latente. De plus, la transition vitreuse n'est pas réversible et elle dépend des conditions expérimentales telles que la vitesse de chauffage ou de refroidissement.

La transition vitreuse est généralement caractérisée par une modification rapide des propriétés thermiques, physiques, mécaniques, et électriques du matériau [4]. L'analyse calorimétrique différentielle (DSC) reste l'un des outils les mieux adaptés pour étudier la transition vitreuse qui se traduit par un saut de chaleur spécifique (C_p) à T_g . Ce saut de C_p marque la libération apparente des degrés de liberté translationnels et rotationnels à T_g .

Lors d'un refroidissement sous T_g , la mobilité moléculaire devient trop faible pour que le système puisse relaxer vers son état d'équilibre sur l'échelle du temps de l'expérience. Le système s'écarte alors de l'équilibre thermodynamique, et les molécules ne peuvent plus explorer l'ensemble des configurations accessibles de l'espace des phases sur l'échelle des temps expérimentaux imposée par la vitesse de refroidissement. De ce fait, les réarrangements structuraux nécessaires au maintien de l'équilibre interne du liquide ne sont plus possibles, le système passe alors à l'état vitreux. La température à laquelle se produit ce phénomène dépend de la vitesse de refroidissement.

Selon la vitesse de refroidissement, les molécules ont plus 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 basse température). La vitesse de refroidissement influence fortement la température de transition vitreuse (plus la vitesse est lente, plus la transition vitreuse est basse). En dessous de T_g , le système relaxe vers son état de liquide métastable ; il s'agit du phénomène de vieillissement des verres. Si la température n'est pas trop inférieure à T_g , on peut observer des processus lents de

relaxation de l'enthalpie, du volume... Cette relaxation se manifeste au réchauffage du verre, par l'apparition d'un endotherme caractéristique qui accompagne le saut de C_p .

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 [5].

La relation de Maxwell permet de relier la viscosité η au temps de relaxation structural τ

$$\eta = G_{\infty} \tau \quad (1)$$

Avec :

η : La viscosité

G_{∞} : Le module de cisaillement instantané

τ : Le temps de relaxation structurale

La figure 5 montre les évolutions schématiques de : la chaleur spécifique (C_p) et du coefficient de dilatation (α_p), ainsi que de l'enthalpie (H) et du volume (V) lors du refroidissement d'un liquide vitrifiable.

La cristallisation du système se produit lorsque le liquide est refroidi à pression constante en dessous de la température de fusion. On observe alors une discontinuité du volume décrivant une contraction du système [6] (cf. Figure 5). Si la cristallisation est évitée, on obtient un liquide métastable dont l'enthalpie continue de décroître régulièrement. Le saut de chaleur spécifique traduit le gel des degrés de liberté moléculaire. 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 5).

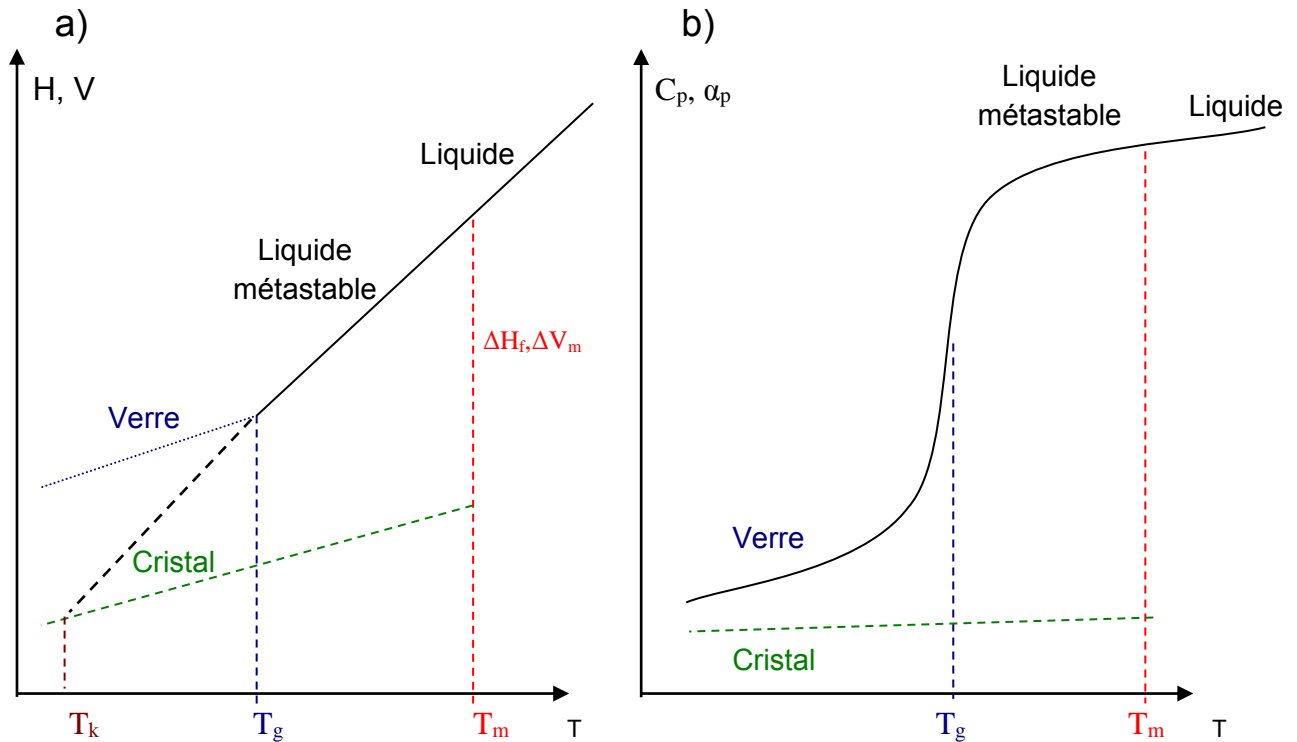


Figure 5 : Représentation schématique de l'évolution de l'enthalpie **H** et du volume **V** en fonction de la température (ΔH_f et ΔV_m sont respectivement les variations d'enthalpie et de volume lors de la fusion) (figure 5a)). La figure 5b) représente l'évolution de la chaleur spécifique **C_p** et du coefficient de dilation **α_p** en fonction de la température.

Cette figure met aussi en évidence l'existence d'un paradoxe thermodynamique à la température de Kauzmann T_k [7], en dessous de laquelle l'enthalpie du liquide sous-refroidi serait plus faible que celle du solide cristallin, ce qui voudrait dire que le liquide est plus ordonné que le solide. Cette situation est bien sûr impossible car un liquide ne peut pas être plus ordonné qu'un solide cristallin [8]. En pratique, ce paradoxe est évité car le liquide sous-refroidi se transforme toujours en un solide vitreux avant d'atteindre T_k

1.5 Dynamique à l'approche de T_g et relaxation des verres

Généralement, la loi d'Arrhenius en fonction de la température décrit les temps caractéristiques de la relaxation structural des verres. Cette loi est donnée par la relation suivante :

$$\tau_\alpha = \tau_0 \exp\left(\frac{E}{T}\right) \quad (2)$$

Avec :

τ_α : Le temps de relaxation structurale

τ_0 : Le temps caractéristique des modes de vibrations

E : La barrière énergétique impliquée dans les mécanismes de réarrangements structuraux

T : La température

En revanche, cette loi n'est valable que pour quelques liquides (liquides forts), notamment ceux à base d'oxyde de silicium. Pour certains composés liquides visqueux et en particulier les composés organiques comme ceux étudiés dans cette thèse, elle se traduit par une évolution extrêmement rapide des temps de relaxations à l'approche du T_g . Typiquement 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 ». Dans ce cas, la loi de Vogel-Fulcher-Tamman (dite loi VFT) donnée ci dessous, est plus adéquate.

$$\tau_\alpha = \tau_0 \exp\left(\frac{B}{T-T_0}\right) \quad (3)$$

Avec :

B : La constante indépendante de la température.

T₀ : La température à laquelle les temps de relaxation deviennent infinis.

Cependant, il est généralement observé que cette loi ne permet pas de décrire correctement la dynamique des systèmes formateurs de verre sur un large intervalle de température, allant de T_g jusqu'à la fusion

➤ Comportement fort/fragile

La classification et le comportement des systèmes formateurs de verre sont donnés par l'indice de fragilité m [9]. Ce paramètre est défini par la relation suivante :

$$m = \left(\frac{d(\log \tau)}{d(T_g/T)} \right)_{T=T_g} \quad (4)$$

L'indice de fragilité m est donc la pente à T_g de la courbe d'évolution des temps de relaxations, dans un diagramme d'Arrhenius normalisé à T_g . Il permet d'estimer, pour un changement de température ΔT donné, la modification de la mobilité moléculaire. On peut classer les systèmes formateurs de verre en deux catégories :

- ❖ Les liquides formateurs de verre dits «**forts**», qui possèdent de faibles indices de fragilité ($m \approx 16$), dont la dynamique est quasiment arrhenienne. Ce sont par exemple les systèmes présentant un réseau de liaisons intermoléculaires fortes, telles des liaisons de type covalentes. Les verres d'oxyde (SiO_2 , GeO_2) appartiennent à cette catégorie.
- ❖ Les liquides formateurs de verre dits «**fragiles** », qui possèdent des indices de fragilité élevés, et dont la dynamique s'éloigne fortement du comportement arrhenien. La valeur de m est d'autant plus grande que la déviation par rapport au comportement arrhenien est marquée. , les molécules sont généralement reliées par des interactions faibles et non directionnelles. Par ailleurs, dans certains cas, des liaisons hydrogène se forment entre les molécules, c'est le cas notamment des alcools qui présentent des indices de fragilité intermédiaires. Dans cette catégorie, on peut trouver les polymères ainsi que les liquides moléculaires.

La figure 6 [10] qui montre le diagramme d'Arrhenius, présente l'évolution du logarithme de la viscosité (qui est proportionnelle au temps de relaxation) en fonction de l'inverse de la température par rapport à T_g . On observe que les verres forts comme la silice ($m=20$ [9]), présentent une dynamique arrhenienne qui se traduit par une droite dans le diagramme d'Arrhenius. Par contre, pour les verre organiques comme par exemple l'o-terphenyl ($m=81$ [9]), présentent une dynamique fortement non arrhenienne qui se traduit par une forte courbure de l'évolution de $\log(\eta)$. Entre ces deux extrêmes, on trouve des composés de fragilité intermédiaire, tel que le glycérol ($m= 53$ [9]).

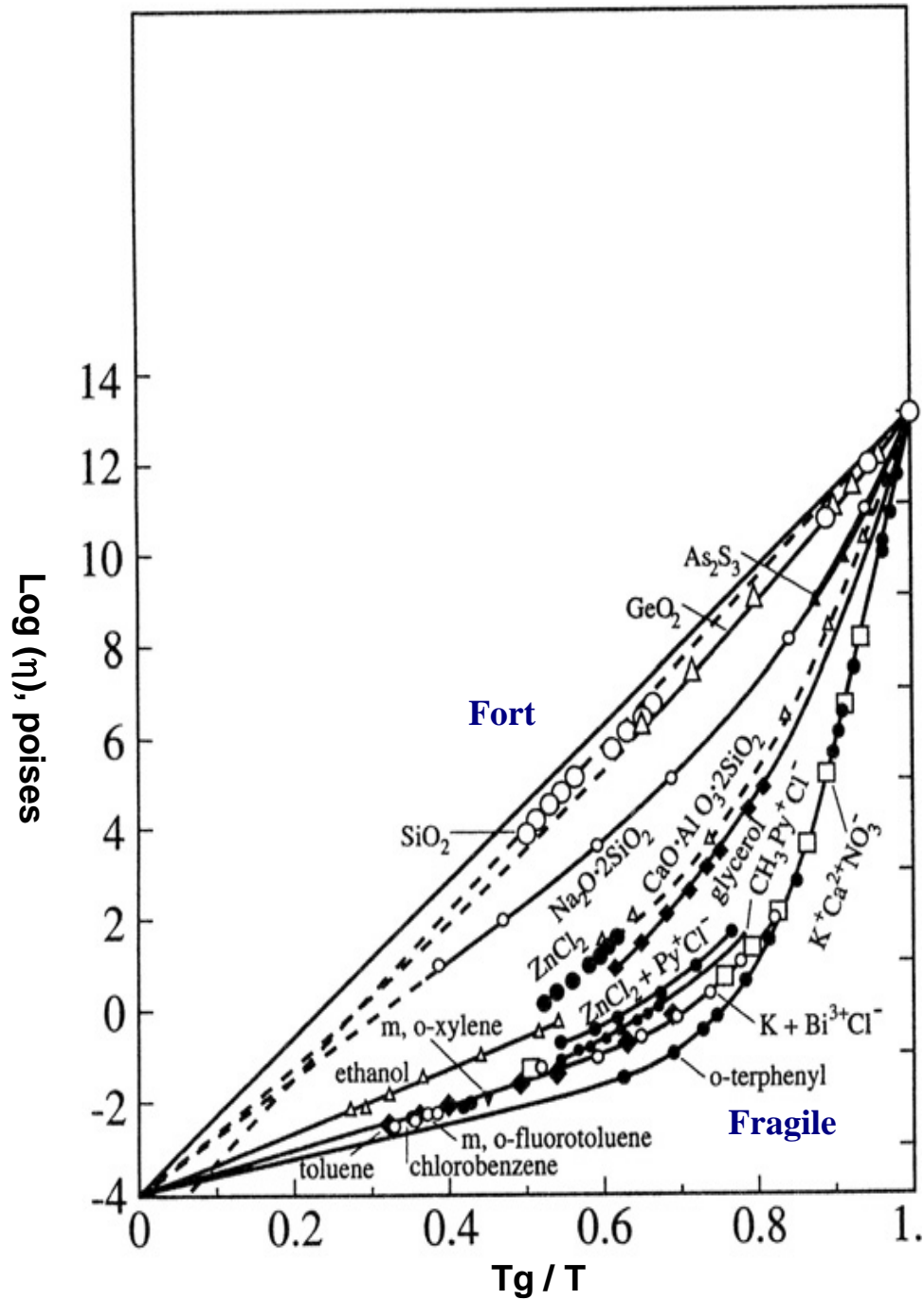


Figure 6 : Evolution du logarithme de la viscosité de certains liquides formateurs de verre en fonction de l'inverse de la température par rapport à T_g . Les systèmes « forts » présentent un comportement arrhézien. Les systèmes « fragiles » présentent un comportement non arrhézien [10].

II. Vitrification à l'état solide par broyage mécanique

Le broyage mécanique est généralement utilisé pour réduire la taille des particules des matériaux poudreux. Il est très utilisé dans l'industrie pharmaceutique car la réduction de tailles des particules permet d'améliorer la biodisponibilité d'une substance. La production de particules submicroniques permet d'augmenter significativement la solubilité et la vitesse de dissolution des principes actifs peu solubles.

II 1. Effets microstructuraux du broyage

Dans l'industrie pharmaceutique, plusieurs techniques permettent d'obtenir des particules de petite taille. Comme exemple, le séchage en pulvérisation (spray-drying), la micronisation, la méthode de germination dans des solutions supercritiques [11] et bien sur le broyage mécanique, qui est probablement la technique la plus utilisée.

Dans le domaine pharmaceutique, le broyage mécanique est très utilisé. Sa capacité à réduire la taille des grains le rend efficace et de plus en plus répandu. La réduction de la taille des grains permet notamment :

- D'augmenter le ratio surface/volume et par conséquent améliorer la solubilité du principe actif à cause de l'augmentation de sa surface spécifique [12]. Cette meilleure solubilité permet de réduire les quantités de principe actif dans les dosages des comprimés et gélules.
- De favoriser la réalisation de comprimés car la réduction de taille provoque l'augmentation de la surface spécifique des grains, et du nombre de points de contacts entre les particules. De ce fait, elle augmente le nombre de liaisons interparticulaires pouvant se former pendant la compression, et améliore ainsi la tenue mécanique du comprimé.
- D'accéder à d'autres modes d'administration des médicaments. On peut citer en exemple les inhalateurs destinés à soigner certaines pathologies pulmonaires qui nécessitent l'élaboration de poudres à très faible granulométrie ($< 1 \mu\text{m}$) [13].

II 2. Effets structuraux du broyage

Cependant, le broyage mécanique peut aussi modifier l'état structural des matériaux. De nombreux solides subissent par exemple des transformations cristal \rightarrow verre sous broyage. C'est le cas par exemple du tréhalose [14], du linaprazan [15], du lactose [16], et du sucrose [17]. D'autres solides subissent au contraire des transformations polymorphiques sous broyage. C'est le cas par exemple de la fanansérine [18], du sorbitol [19] et du mannitol [20].

Les matériaux moléculaires en général et les matériaux pharmaceutiques en

particulier sont très sensibles aux effets du broyage mécanique pour trois raisons essentielles:

- (i) Ces matériaux impliquent des liaisons intermoléculaires faibles (interactions de Van Der Waals ou liaisons hydrogène) ce qui leur confère des constantes élastiques très faibles (au moins un ordre de grandeur plus faible que celles rencontrées dans les métaux par exemple).
- (ii) Les matériaux moléculaires présentent souvent un polymorphisme riche. Les transformations susceptibles de se produire sous broyage ne se limitent donc pas à des amorphisations mais peuvent aussi se traduire par des successions de transformations polymorphiques plus au moins complexes [18, 21]
- (iii) La transition vitreuse de ces matériaux se situe bien souvent au voisinage de la température ambiante. De faibles variations de la température de broyage peuvent donc modifier la nature des transformations observées (amorphisations ou transformations polymorphiques).

Puisque le broyage peut modifier l'état structural des médicaments, il peut aussi profondément modifier leur biodisponibilité. Les transformations s'opérant souvent vers des formes plus métastables, ces transformations ont tendance à améliorer la solubilité des principes actifs déjà accrue par la réduction des tailles des particules. Cependant, lors du stockage après broyage les états métastables créés retournent inévitablement vers leur état d'équilibre le plus stable - et donc moins soluble - avec des cinétiques difficilement maîtrisables. Les opérations de broyage peuvent donc engendrer des problèmes critiques de stabilité physique des médicaments incompatibles avec les réglementations en vigueur. Ces comportements ne permettent donc pas de garantir l'efficacité des médicaments sur une longue période. La maîtrise des transformations sous broyage et la stabilité physique des formes créées est donc un problème crucial actuel du génie pharmaceutique.

La plupart des études systématiques relatives aux effets du broyage sur les matériaux ont été menées dans le domaine de la métallurgie depuis une vingtaine d'années [22-25]. Il a par exemple été montré qu'il est possible d'amorphiser par broyage des matériaux métalliques purs tel que le sélénium [26, 27] ou le germanium [26] et de former des alliages qui ne peuvent pas être obtenus par les traitements thermiques usuels du fait de l'impossibilité d'atteindre des vitesses de trempe suffisamment rapides. De nombreux travaux portent également sur l'amorphisation de composés intermétalliques comme par exemple le Ni_xZr_y [28, 29] ou sur la formation d'alliages binaires amorphes $Ni_{60}Nb_{40}$ [30]. La nature des états finaux obtenus en fonction des paramètres de la sollicitation mécanique est une des principales préoccupations de certains de ces travaux en métallurgie : on peut citer comme exemple l'étude de Chen et al. [28] ou celle de Gaffet [29] sur l'amorphisation de composés intermétalliques Ni_xZr_y , celle de Pochet et al. [31] sur la mise en désordre d'alliage FeAl et celle de Abdellaoui et al. [32] sur le broyage de rubans de

$Ni_{10}Zr_7$ à température ambiante. Ces différentes études ont permis de révéler deux paramètres pertinents permettant d'appréhender les effets du broyage : la température et l'intensité du broyage. Par ailleurs, plusieurs modèles tentant de rationaliser les effets du broyage ont été proposés. Le modèle le plus simple permettant d'expliquer l'amorphisation sous broyage est celui d'une fusion locale suivie d'une trempe thermique. Un autre suppose que le broyage induit des défauts cristallins qui déstabilisent la structure cristalline [33]. Enfin, la théorie proposée par Martin et al. [23] indique que le matériau semble atteindre un état dynamique stationnaire uniquement dépendant de la température et de l'intensité de broyage. Aucun de ces modèles ne peut cependant rationaliser l'ensemble des transformations pouvant se produire sous contrainte mécanique [34].

Nous présentons ci après les différentes théories déjà élaborées pour tenter d'expliquer ces transformations sous broyage.

II.3. Critère généralisé de Lindemann

Au début du 20^{ème} siècle, Lindemann a présenté un modèle qui se base sur les vibrations atomiques au sein d'un solide [1]. L'augmentation de la température provoque une augmentation dans l'amplitude des vibrations atomiques μ_{vib} . Le critère de Lindemann énonce qu'un solide fond lorsque l'amplitude quadratique moyenne des vibrations atomiques est supérieure à la moitié de la distance entre deux atomes proches voisins. Ce modèle a par la suite été généralisé pour considérer le rôle des défauts induits par broyage dans la matrice cristalline. Dans l'expression du déplacement quadratique moyen des atomes [35], il faut tenir compte de ces défauts qui présentent un déplacement statique des atomes par rapport à leur position dans le cristal.

$$\langle \mu_{vib}^2 \rangle + \langle \mu_{sta}^2 \rangle = \langle \mu_{cri}^2 \rangle \quad (5)$$

Avec :

$\langle \mu_{vib}^2 \rangle$: Représente les vibrations atomiques engendrées par la température.

$\langle \mu_{sta}^2 \rangle$: Représente le déplacement statique provoqué par les défauts.

$\langle \mu_{cri}^2 \rangle$: Représente le déplacement atomique critique pour lequel le réseau cristallin se détruit.

A partir de ces équations on constate que la fusion peut être causée, soit par le chauffage du cristal à la température de fusion T_m quand $\langle \mu_{vib}^2 \rangle = \langle \mu_{cri}^2 \rangle$, soit par une augmentation du terme $\langle \mu_{sta}^2 \rangle$ en introduisant des défauts, qui peuvent conduire à la fusion du solide pour des températures inférieures à T_m .

II.4. Approche thermodynamique – modèle de Fecht-

Le modèle de Fecht basé sur la thermodynamique d'équilibre, stipule que les défauts ponctuels engendrés par les sollicitations extérieures (irradiation, broyage mécanique...) font partie intégrante de la structure cristalline et contribuent à augmenter l'énergie libre du matériau.

Lorsque la différence entre l'énergie libre du liquide G_{liq} et l'énergie libre du cristal G_{cri} s'annule, la fusion se produit pour un cristal parfait, comme le montre l'équation suivante:

$$\Delta G = G_{liq} - G_{cri} = 0 \quad (6)$$

En présence de défauts, la différence d'énergie libre (ΔG^*) entre le liquide et le cristal peut s'écrire :

$$\Delta G^* = \Delta G - \Delta G^d = 0 \quad \text{où} \quad \Delta G^d = C [\Delta H^d - T \Delta S^d] + kT [C \ln C + (1-C) \ln (1-C)] \quad (7)$$

Avec :

ΔG^d : La variation de l'enthalpie libre liée à la présence des défauts.

C : La concentration de défauts.

ΔH^d : La variation d'enthalpie associée à la présence des défauts.

ΔS^d : La variation d'entropie associée à la présence des défauts.

La figure 7 [36] montre que plus la concentration de défauts est grande, plus l'enthalpie libre est grande, et plus la température de transition cristal \rightarrow liquide est basse. Pour une concentration limite de défauts (C_2), l'enthalpie libre du cristal défectif devient tangente à celle du liquide. Le cristal fortement défectif se trouve alors dans une situation thermodynamique qui le pousse à basculer vers la phase liquide. En ce point, la transition est sans chaleur latente et isentropique (transition du second ordre). On obtient une transition directe cristal \rightarrow verre à l'état solide.

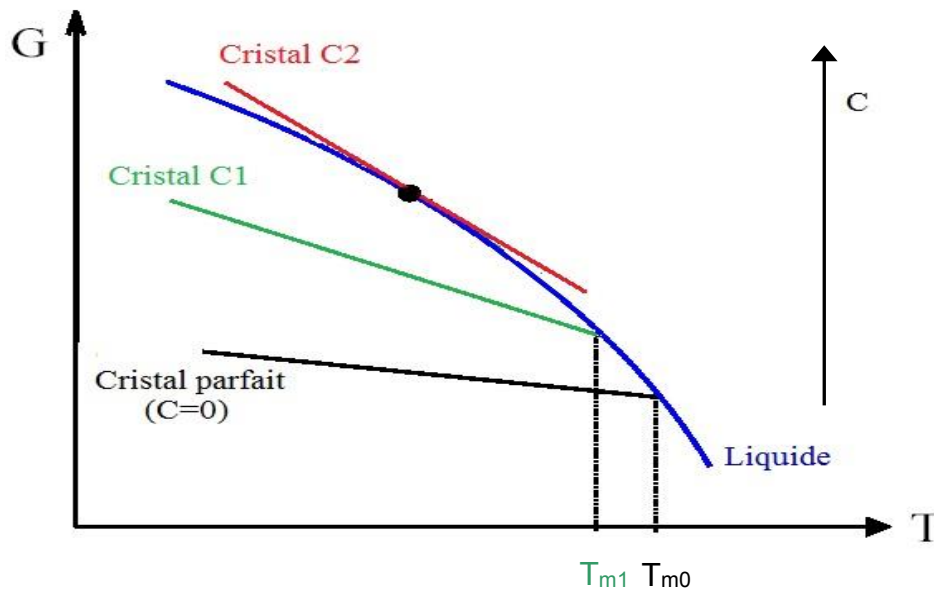


Figure 7 : Représentation schématique du diagramme de Gibbs pour un cristal parfait ($C=0$), pour un cristal avec une concentration $C1$ de défauts, et pour un cristal avec une concentration $C2$ de défauts. ($C2 > C1$). Elle montre que la température de fusion d'un cristal diminue lorsque sa concentration en défauts augmente. Pour une concentration critique de défauts le cristal peut même devenir intrinsèquement instable et s'amorphiser spontanément.

II.5. Effet Gibbs-Thomson

L'effet Gibbs-Thomson est dû la réduction de la taille des cristallites provoquée par les opérations de broyage [37]. La relation ci-dessous donne la surpression ΔP dans le grain provoquée par la réduction de taille, en fonction du rayon de l'agrégat microscopique (r) et de l'énergie d'interface (γ).

$$\Delta P = \frac{2\gamma}{r} \quad (8)$$

Cette surpression augmente l'enthalpie libre du cristal, ce qui diminue sa température de fusion effective comme le montre la figure 8.

Quand l'enthalpie libre augmente, la température de fusion diminue [38]. La figure qui suit démontre cela.

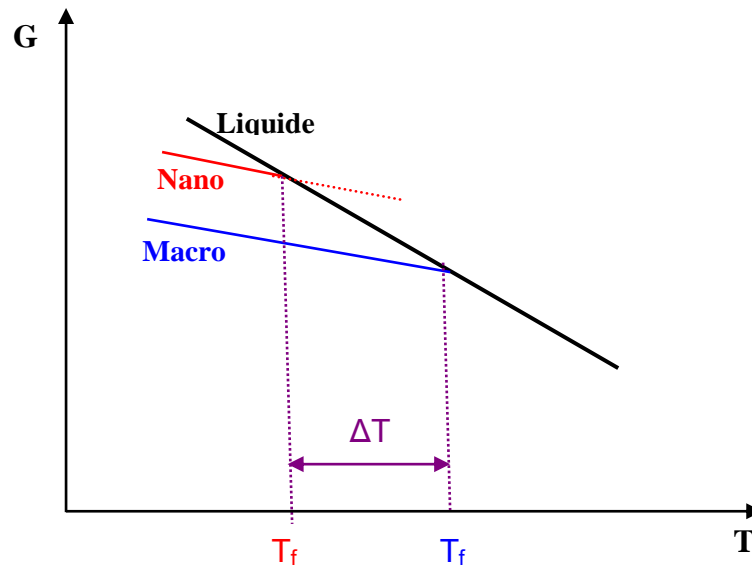


Figure 8: Diagramme de Gibbs $G(T)$ d'un cristal non broyé macroscopique et d'un agrégat microscopique.

Le modèle de Gibbs -Thomson permet donc de rendre compte d'éventuelles dépressions des températures de fusion des échantillons broyés. Toutefois, ces effets ne sont significatifs qu'à l'échelle nanoscopique. Par ailleurs, l'effet Gibbs-Thomson s'apparente au modèle précédent de Fecht dans la mesure où la surface des cristallites peut être perçue comme un défaut.

II.6 Approche hors équilibre -Théorie des alliages forcés –

Cette approche a été développée par Martin et Bellon [23] dans le but de modéliser le comportement des alliages métalliques sous irradiation. Elle a ensuite été appliquée ensuite au cas du broyage mécanique. Les grandes lignes de cette approche sont rappelées ci dessous.

Un système tel qu'un alliage explore son espace des configurations au moyen de sauts thermiquement activés des atomes, pour des conditions thermodynamiques standards et en l'absence de tout forçage externe. La configuration stable est celle qui est la plus fréquemment visitée, elle est telle que l'énergie libre du système soit minimale. La fréquence de ces sauts dépend de l'environnement des atomes qui est lui-même modifié par les mouvements atomiques [39]. Ainsi, la configuration d'équilibre peut être décrite par un profil de concentration correspondant à la solution stationnaire de l'équation de diffusion appropriée au système [40].

Au départ, l'idée de cette théorie est relativement simple. On suppose que sous forçage, le système explore le même espace des configurations mais en suivant une règle totalement différente. En effet, la fréquence des sauts atomiques résulte dans ce cas de l'existence de deux mécanismes agissant en parallèle : d'une part, les

sauts atomiques thermiquement activés et d'autre part, les « sauts balistiques » générés par le forçage externe [23]. Contrairement aux « sauts thermiques », les « sauts balistiques » sont généralement fortement corrélés dans l'espace et le temps. Dans le cas de l'irradiation, les collisions nucléaires peuvent dans certains cas induire des déplacements sous forme de cascades. En ce qui concerne le broyage, des déformations répétées induisent des déplacements atomiques le long de plans de glissement ou suivant des lignes de dislocation.

Le modèle de Martin-Bellon [23] ne fait aucune hypothèse sur la nature de la transition induite par le broyage. Dans une approche hors équilibre, il permet donc de rendre compte aussi bien des transitions polymorphiques que des amorphisations à l'état solide. Toutefois, l'application stricte de ce modèle est aussi soumise à certaines restrictions :

- L'intensité de broyage doit être définie pour un type de broyeur donné, la notion de fréquence de chocs étant indispensable. Dans le cas où le mouvement des billes de broyage est complexe (par exemple, pour un broyeur planétaire) la détermination des paramètres de forçage pose problème.
- Dans le cas de transformations polymorphiques ou d'amorphisations induites par broyage, le choix du paramètre d'ordre pertinent demeure un problème non résolu.

II.7 Cas particuliers des transformations polymorphiques:

Lorsque la température de broyage est supérieure ou proche de la température de transition vitreuse, les transitions polymorphiques induites par broyage apparaissent. La transition polymorphique est indirecte et passe par une étape d'amorphisation transitoire. Cette étape d'amorphisation transitoire a été observée dans l'indométhacine [41], la fanansérine [36], le palmitate de chloramphénicol [42] et la sulfathiazole [43]. Par contre, cette amorphisation transitoire n'a pas été détectée dans le cas du sorbitol [19] et du mannitol [20] qui sont broyés plusieurs dizaines de degrés au dessus de T_g . Il a été supposé que c'est l'extrême ralentissement des relaxations structurales à proximité de T_g qui rend expérimentalement détectable l'état amorphe transitoire [44].

Ainsi, ces observations suggèrent que les transitions polymorphiques sous broyage suivraient un mécanisme en deux étapes :

- Une étape d'amorphisation qui s'explique par la théorie des alliages forcés décrite précédemment.
- Une étape de nucléation /croissance assistée par broyage.

Partie 2 : Techniques expérimentales de caractérisation

III. Le broyage mécanique

L'appareil utilisé pour broyer les échantillons est un broyeur de type planétaire. Il s'agit d'une *Pulvérisette 7* de chez Fritsch, montrée sur la figure 9. Elle se compose de deux jarres de 45 ml pouvant contenir jusqu'à 7 billes de 15 mm de diamètre (figure 10), montées sur le plateau rotationnel de la pulvérisette qui tourne à une vitesse qui peut varier de 100 à 800 tours par minute. Les jarres et les billes du broyage sont en oxyde du zirconium. Les jarres tournent dans le sens opposé du plateau avec une vitesse similaire à ce dernier, ce qui crée des forces centrifuges antagonistes et concurrentes qui occasionnent des chocs violents entre les billes, les jarres et l'échantillon



(a)



(b)

Figure 9: a) Broyeur planétaire, Pulvérisette 7 de chez Fritsch carter fermé. b) Pulvérisette 7 carter ouvert, montrant le disque solaire, et une jarres de broyage.



Figure 10: Les jarres utilisées dans le broyeur planétaire.

Le broyage des matériaux est assuré par les frictions et par les chocs des billes. Pour éviter tout problème d'échauffement au sein des jarres lors des broyages sur la poudre, on programme des périodes de broyage alternées avec des périodes de pause. Enfin, pour les broyages sous atmosphère contrôlée, on utilise des couvercles spéciaux permettant de purger les jarres avec un gaz inerte avant le début de l'opération du broyage.

Pour nos broyages, nous avons utilisé les paramètres suivants :

- ✓ Entre 1 et 1,1 gramme de poudre par jarre.
- ✓ Les cycles de broyages ont été soit de 15 minutes de broyage alternées avec 5 minutes de pause, soit 20 minutes de broyages alternées avec 10 minutes de pause.
- ✓ Les opérations de broyage ont été réalisées à température ambiante ou à basse température (environ -12°C). Dans ce dernier cas, le broyeur est placé dans une chambre froide réglée à -12°C , et sous atmosphère inerte et sèche.
- ✓ Les broyages ont été réalisés avec une vitesse de rotation de disque solaire de 400 tours /minute.

IV. La calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

La DSC (Differential Scanning Calorimetry), est une méthode d'analyse, très largement utilisée dans divers domaines de la recherche, et en particulier dans le domaine pharmaceutique. Elle permet de suivre l'état thermodynamique des matériaux en temps réel en mesurant le flux de chaleur absorbé ou dégagé par des échantillons solides ou liquides au cours de divers traitement thermiques (chauffage, refroidissement, isotherme...).

Le mode de fonctionnement de la DSC est le suivant : l'échantillon et la référence (creuset vide) sont placés dans le même four sur deux coupelles reliées à deux thermocouples. Un balayage continu de la cellule avec de l'azote permet d'améliorer les transferts thermiques, et d'évacuer d'éventuels éléments polluants ou oxydants. La différence entre les températures de l'échantillon et de la référence mesurée, permet de calculer le flux de chaleur absorbé ou dégagé par l'échantillon.

Pour nos expériences, nous avons utilisé la DSC 2920, la DSC Q200, et la DSC Q1000 de chez *TA Instruments*, montrées sur la figure 11. Elles sont équipées d'un RCS (Refrigerated Cooling System). C'est un compresseur réfrigérant qui permet de réaliser des balayages dans une gamme de températures allant de -60°C à 400°C pour la 2920, et de -90°C à 550°C pour la Q200 et la Q1000. Ces appareils peuvent aussi fonctionner en mode modulation de température (cf. Annexe 2).



Figure 11: La DSC Q1000 (à gauche) et la 2920 (à droite).

Les échantillons utilisés sont de faibles masses (entre 3 et 6 mg) de manière à ce qu'ils puissent suivre les variations de température imposées par l'appareil. Les échantillons sont placés dans des creusets en aluminium sans couvercle pour favoriser d'éventuelles déshydratations lors du chauffage. Comme référence, on prend un creuset vide de la même masse que le creuset échantillon. La figure 12 montre une schématisation d'une cellule de mesure.

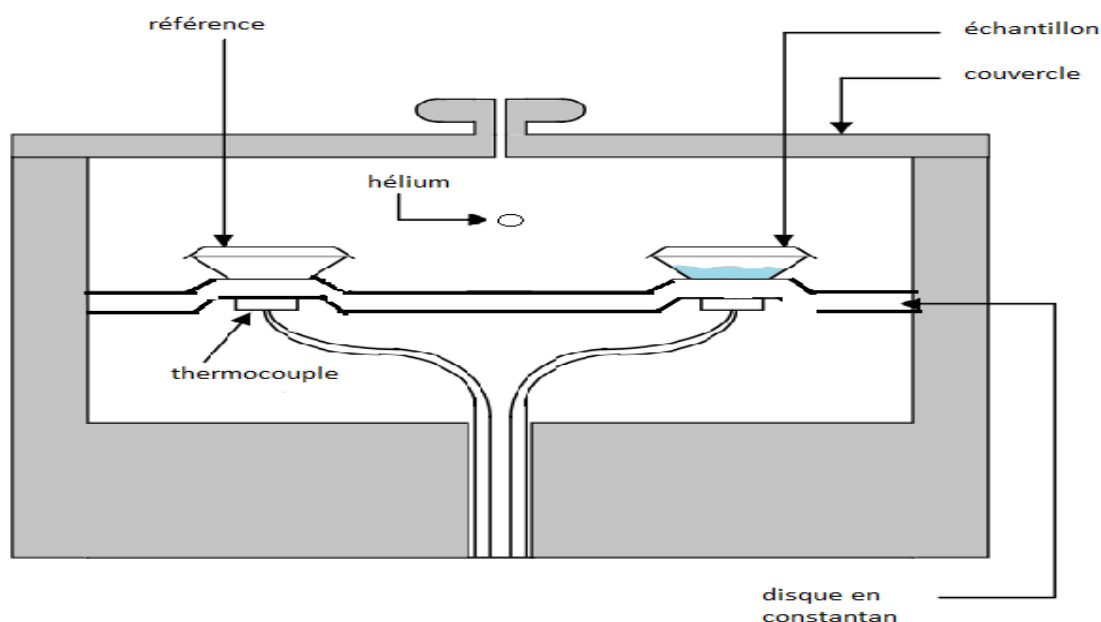


Figure 12: représentation schématique d'une cellule de mesure DSC.

Les expériences de DSC nécessitent une calibration préalable de l'appareil. Cette calibration s'effectue en trois étapes :

- a) La première étape consiste à obtenir une ligne de base plate et horizontale. Cette calibration est obtenue en effectuant une rampe en température avec le four vide à une vitesse de $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$. La même rampe en température avec la même vitesse est effectuée sur un saphir.
- b) La deuxième étape consiste à étalonner l'appareil en température et en enthalpie. Cela se fait à partir du pic de fusion de l'indium ($T_f = 158.4^{\circ}\text{C}$) enregistré avec une vitesse de balayage de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ (vitesse utilisée pour nos expériences).
- c) La dernière étape consiste à faire une calibration sur la chaleur spécifique en effectuant une rampe en modulation de température sur un saphir. Cette calibration est nécessaire pour mesurer les chaleurs spécifiques absolues.

Les résultats ont été analysés avec le logiciel Universal Analysis de TA Instruments.

V. La diffraction des rayons X (DRX)

La diffraction des rayons X est l'une des techniques les plus utilisées pour la caractérisation des matériaux et l'identification des différentes phases cristallines et amorphes présentes dans un échantillon. Le principe de fonctionnement est le suivant : Un faisceau de rayons X monochromatique est envoyé sur un cristal qui est un réseau d'atomes. Le rayonnement X est diffracté par le cristal seulement et

seulement si l'angle Θ entre le faisceau incident et les plans atomiques satisfait à la loi de Bragg (figure 13) :

$$\lambda = 2d \sin \Theta \quad (9)$$

Avec :

λ : Longueur d'onde des rayons X.

d : Distance interréticulaire.

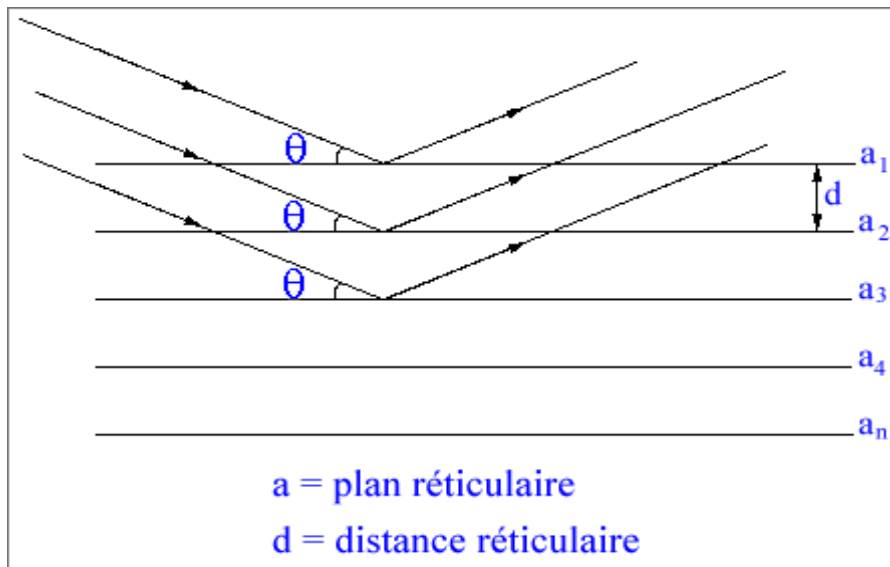


Figure 13: Schéma illustrant la loi de Bragg

Au cours de cette thèse, nous avons utilisé cette technique pour :

- Caractériser les états structuraux et microstructuraux des matériaux utilisés ainsi que leurs évolutions au cours des traitements de broyage.
- Identifier les phases cristallines et amorphes des matériaux et détecter l'apparition d'éventuelles nouvelles phases au cours des divers traitements thermiques et mécaniques.

Les échantillons sont placés dans des capillaires de Lindemann de diamètre 0.7mm. Le capillaire tourne sur lui-même pour limiter les effets d'orientations préférentielles. Ainsi tous les grains peuvent être placés successivement en position de réflexion de Bragg pour des familles de plans réticulaires.

Le diffractomètre utilisé est un *Panalytical XPert Pro* (figure 14). Il est équipé de :

- Un tube anticathode de cuivre de longueurs d'ondes : $\lambda_1 = 1.5405 \text{ \AA}$, qui permet d'obtenir les rayons X.
- Un détecteur Xcelerator.
- Une chambre Anton Paar TTK 450, qui permet de réaliser le vide à 10^{-2} mbar et de faire varier la température de -193°C à $+450^\circ\text{C}$.



Figure 14: Le diffractomètre Panalytical X'Pert Pro

VI. Analyse thermogravimétrique (ATG)

L'Analyse ThermoGravimétrique (ATG) permet de suivre l'évolution de la masse de l'échantillon en fonction de la température ou en fonction du temps au cours d'expériences isothermes. Cette technique d'analyse permet de détecter les déshydratations et les dégradations des échantillons. Elle aide à l'interprétation des thermogrammes de DSC en identifiant les événements DSC qui relèvent d'une modification de la composition chimique de l'échantillon.

L'appareil utilisé est la TGA 7 de Perkin Elmer (figure 15). Les échantillons de masse variant entre 5 et 10 mg, sont placés dans une nacelle en platine balayée par un flux d'azote sec.

Des masses étalons de 100 mg et 1 g fournis par Perkin Elmer sont utilisées pour la calibration de la balance. La température est calibrée en déterminant les points de Curie de l'alumel et du nickel.

Les résultats d'ATG ont été analysés avec le logiciel Universal Analysis, de TA Instruments.



Figure 15: TGA 7 de Perkin Elmer.

VII. Calorimétrie isotherme à dissolution (C80)

La calorimétrie isotherme à dissolution permet de mesurer la chaleur de dissolution d'un échantillon à température donnée ou en fonction de la température. Dans le cadre de cette thèse on a utilisé cette technique pour déterminer le niveau énergétique des amorphes vitreux ayant subi différents traitements thermomécaniques.

L'appareil utilisé est le calorimètre C80 de chez *Setaram* (figure 16). Il se caractérise par:

- Un dispositif de retournement qui permet le mélange (dissolution) du soluté dans le solvant.
- Le contrôleur CS Evolution à microprocesseur.
- Un choix de cellules expérimentales variées selon les applications à réaliser.

Pour nos mesures, nous avons utilisé des cellules à retournement (figure 17) :

- La cellule échantillon : contient l'échantillon dans la partie inférieure et le solvant avec lequel on veut dissoudre dans la partie supérieure.
- La cellule référence : ne contient que le solvant dans la partie supérieure.

La cellule échantillon et la cellule de référence sont totalement entourées par un dispositif de détecteurs thermocouples permettant la mesure de la chaleur dégagée ou adsorbées. Un déséquilibre thermique important du calorimètre se produit à l'introduction des cellules dans le calorimètre. Pour retrouver la stabilité du signal calorimétrique, il est nécessaire d'attendre environ une heure avant de lancer réellement l'expérimentation.

Les résultats ont été analysés avec le logiciel Calisto Precessing.



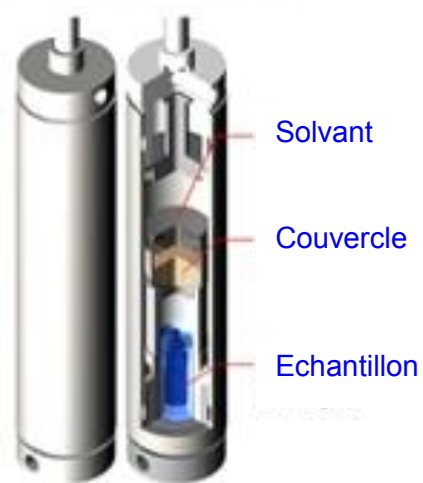
(a)



(b)

Figure 16: a) Le calorimètre C80 de chez Setaram. b) Les deux cellules (échantillon et référence) utilisées pour nos mesures.

Cellules à retournement



Mécanisme de retournement

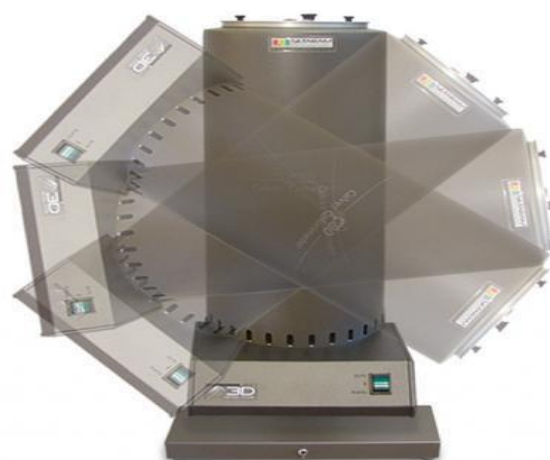


Figure 17 : Schématisation des cellules à retournement (à gauche) et mécanisme du retournement du C80 (à droite)

VIII. Références

1. J. Leblond, P. Papon, and P.H.E. Meijer, *"Physique des transitions de phases"*. Dunod, ed. 210006551-3 Paris. (2002)
2. B. Bhandari, W. Zhou and Y. Liu, *"Glass transition and enthalpy relaxation of amorphous food saccharides"*. Agric. Food Chem. **54**: 5701-5717. (2006)
3. S.J. Schmidt, *"Water and solids mobility in foods"*. Adv. Food Nutr. Res. **48**: 1101. (2004)
4. M.S. Rahman, *"Glass transition and other structural changes in foods"*. Handbook of food preservation. New York, USA: Dekker: 75-93. (1999)
5. G. Tammann, *"Glasses as supercooled liquids"*. J. Soc. Glass Technol. **9**: 166-185. (1925)
6. J. Zarzycki, *"Les verres et l'état vitreux"*. Masson ed. (1982)
7. W. Kauzman, *"The nature of the glassy state and the behaviour of liquids at low temperatures."*. Chemical Review. **43**: 219-256. (1948)
8. J. Perez, *"Theories of liquid-glass transition"*. J. Food Eng. **22**: 89-114. (1994)
9. K.L. Ngai, R. Bohmer, C.A. Angell, and D.J. Plazek, J Chem. Phys. **99**: 4201. (1993)
10. C.A. Angell, *"Relaxation in liquids, polymers and plastic crystals strong/fragile patterns and problems"*. Journal of Non Crystalline Solids. **130**: 1. (1991)
11. M. Türk, *"Formation of small organic particles by RESS: experimental and theoretical investigation"*. J. of Supercritical Fluids. **15**: 79-89. (1999)
12. T.P. Shakhshneider and V.V. Boldyrev, *"Mechanochemical synthesis and mechanical activation of drugs"*. Reactivity of Molecular Solids, E. Boldyreva and V. Boldyrev, Editors. John Wiley & Sons: Chichester, UK. p. 271-312. (1999)
13. P.R. Byron, V. Naini and E.M. Phillips, Drug Dev.Ind. Pharm. **24(10)**: 895. (1998)
14. J.F. Willart, A. De Gusseme, S. Hemon, G. Odou, F. Danede and M. Descamps, *"Direct crystal to glass transformation of trehalose induced by ball milling"*. Solid State Communications. **119(8-9)**: 501-505. (2001)
15. T.P. Shakhshneider, *"Phase transformations and stabilization of metastable states of molecular crystals under mechanical activation"*. Solid State Ionics. **101-103**: 851-856. (1997)

16. J.F. Willart, V. Caron, R. Lefort, F. Danede, D. Prevost and M. Descamps, "*Athermal character of the solid state amorphization of lactose induced by ball milling*". Solid State Communications. **132**(10): 693-696. (2004)
17. I. Tsukushi, O. Yamamuro and T. Matsuo, "*Solid state amorphization of organic molecular crystals using a vibrating mill*". Solid State Communications. **94**(12): 1013-18. (1995)
18. A. De 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. **97**(11): 5000-5012. (2008)
19. J.F. Willart, J. Lefebvre, F. Danede, S. Comini, P. Looten and M. Descamps, "*Polymorphic transformation of the Γ -form of -sorbitol upon milling: structural and nanostructural analyses*". Solid State Communications. **135**(8): 519-524. (2005)
20. M. Descamps, J.F. Willart, E. Dudognon and V. Caron, "*Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and comilling: The role of Tg*". Journal of Pharmaceutical Sciences. **96**(5): 1398-1407. (2007)
21. J. Linol, T. Morelli, M.N. Petit and G. Coquerel, "*Inversion of the Relative Stability between Two Polymorphic Forms of (\pm) Modafinil under Dry High-Energy Milling: Comparisons with Results Obtained under Wet High-Energy Milling*". Crystal Growth & Design. **7**(9): 1608-1611. (2007)
22. G.L. Caër K. Wolski, P. Delcroix, R. Fillit, F. Thévenot, and J.L. Coze "*Influence of milling conditions on the FeAl intermetallic formation by mechanical alloying*". Materials Science and Engineering. **207**: 97-104. (1996)
23. G. Martin and P. Bellon, "*Driven alloys*". Solid State Physics, New York. **50**: 189-331. (1997)
24. C. Suryanarayana, "*Mechanical alloying and milling*". Progress in Materials Science. **46**(1-2): 1-184. (2001)
25. E. Ma, "*Alloys created between immiscible elements*". Progress in Materials Science. **50**(4): 413-509. (2005)
26. J.C. De Lima, T.A. Grandi and R.S. De Biasi, "*Influence of aging on the thermal and structural properties of amorphous selenium prepared by ball milling*". Journal of Non-Crystalline Solids. p. 93-98. (2001)
27. K. Lu, F.Q. Guo, Y.H. Zhao and Z.H. Jin, Journal of Metastable and Nanocrystalline Materials. **2-6**: 43. (1999)
28. Y. Chen, M. Bibole, R. Le Hazif and G. Martin, "*Ball-milling-induced amorphization in Ni_xZr_y compounds*". Physical Review B. **48**(1): 14. (1993)

29. E. Gaffet, "*Planetary ball-milling : an experimental parameter phase diagram*". Mater. Sci. Eng. **132**: 181. (1991)
30. O.B. Cavin, C.C. Koch, C.G. McKamey and J.O. Scarbrough, "*Preparation of amorphous $Ni_{60}Nb_{40}$ by mechanical alloying*". Applied Physics Letters. **43**(11): 1017-1019. (1983)
31. E. Tominez P. Pochet, L. Chaffron, and G. Martin, "*Oder-disorder transformation in Fe-Al under ball milling*". Physical Review B. **52**(6): 4006. (1995)
32. M. Abdellaoui and E. Gaffet, "*A mathematical and experimental dynamical phase-diagram for ball-milled NI10 ZR7*". Journal of Alloys and Compounds. **209**: 351-361. (1994)
33. H.J. Fecht, "*Defect-induced melting and solid-state amorphization*". Nature. **356**(6365): 133-5. (1992)
34. E. Gaffet and M. Abdellaoui "*The physics of mechanical alloying in a planetary ball mill: mathematical treatment*". Acta Metallurgica et Materialia. **43**: 1087-1098. (1995)
35. P.R. Okamoto, N.Q. Lam and L.E. Rehn, "*Physics of crystal-to-glass transformations*". Solid state physics New-York 1955. **52**: 1-135. (1999)
36. A. De Gusseme, "*Transformations de Phases à l'état solide de matériaux pharmaceutiques: la fanansérine et le tréhalose*", University of Lille 1: Th. doct. : Milieux denses mater. (2003)
37. M. Hikosaka, A. Keller, 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 crystallisation: effect of finite size, metastability, ans Ostwald's rule of stages.*". Journal of Materials Sciences. **29**: 2579. (1994)
38. J. Strange and J.B.W. Webber, Meas. Sci. Technol. **8**: 555. (1997)
39. Y. Le Bouar L. Chaffron, and G. Martin, "*Driven phase transformation : a useful concept for wear studies ?*". C. R. Acad. Sc. Paris, t.2 série IV 749-759. (2001)
40. G. Martin, "*Phase stability under irradiation: ballistic effects*". Phys. Rev. B. **30-3**: 1424-1436. (1984)
41. S. Desprez, "*Transformations de phases induites par broyage dans un composé moléculaire: l'indométhacine*", University of Lille 1: Th. doct. Milieux denses mater. (2004)

42. N. Kanewiwa and M. Otsuka, "*Effect of grinding on the transformations of polymorphs of chloramphenicol palmitate*". Chemical and Pharmaceutical Bulletin **33**: 1660-1668. (1985)
43. T.P. Shakhtshneider and V.V. Boldyrev, "*Phase transformations in sulfathiazole during mechanical ventilation*". Drug Development and Industrial Pharmacy. **19**(16): 2055-2067. (1993)
44. A. Aumelas, "*Broyage de composés pharmaceutiques: changement d'état physique et manipulation de la stabilité*", University of Lille 1: Th. doct. : Milieux denses mater.(2008)

Chapitre 2 :
*Illustration des effets du
broyage sur le tréhalose
vitreux*

Dans ce chapitre, nous allons étudier l'influence du broyage mécanique sur le tréhalose vitreux. Ce chapitre sera divisé en trois parties. Dans la première, nous allons présenter la molécule de tréhalose et faire un bref rappel de ses caractéristiques chimiques et de son polymorphisme. Dans la deuxième nous allons voir l'influence du broyage mécanique sur le tréhalose cristallin. Enfin, la dernière partie sera consacrée à l'étude de l'influence du broyage mécanique sur le verre de tréhalose non vieilli et sur le verre du tréhalose vieilli sous T_g .

I. Présentation du tréhalose :

I.1. Caractéristiques chimiques et applications du tréhalose

Le tréhalose ($C_{12}H_{22}O_{11}$) est un disaccharide de masse molaire 342,31 g/mol, constitué de deux molécules de glucose. La molécule de tréhalose est représentée sur la figure 1.

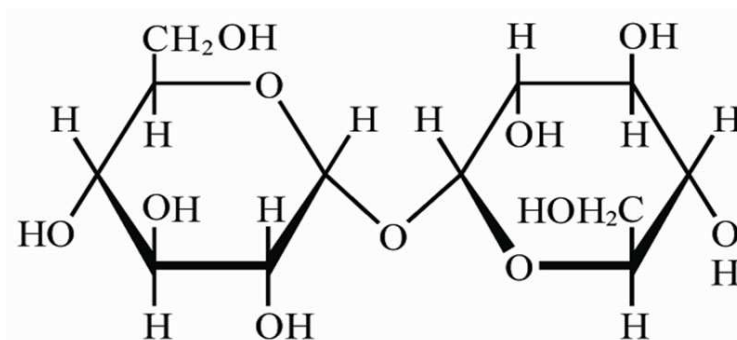


Figure 1 : Représentation de la molécule de tréhalose ($C_{12}H_{22}O_{11}$)

Le tréhalose est actuellement très étudié en biologie pour ses propriétés exceptionnelles de bio protection des molécules labiles [1]. Il est de ce point de vue bien plus efficace que les autres disaccharides. On trouve notamment du tréhalose en très grande quantité dans tous les animaux et plantes anhydrobiotiques, c'est à dire capables de résister à des déshydratations sévères et prolongées (cactus, scorpions, algues...) [1, 2]. L'exemple type est celui du tardigrade. Il s'agit d'un animal de petite taille (environ 1 mm) qui peut retrouver l'usage normal de ses fonctions biologiques après une déshydratation totale de plusieurs mois.

Dans l'industrie pharmaceutique, le tréhalose est de plus en plus utilisé comme excipient pour ses propriétés exceptionnelles de bio-préservation des protéines fragiles. C'est par exemple le cas au cours des opérations de lyophilisation où la phase de congélation engendre un stress important des différents constituants du lyophilisat. Le tréhalose est aussi utilisé dans l'industrie agroalimentaire pour sa transition vitreuse élevée [3], sa bonne stabilité thermique, sa forte solubilité dans

l'eau, ainsi que sa basse cariogénicité. Il entre notamment dans la composition de confiseries, de boissons énergétiques et de produits surgelés.

1.2. Les différentes formes solides du tréhalose

A ce jour, quatre formes solides du tréhalose sont connues :

- **Le tréhalose dihydrate (T_{2H_2O}).** Il est obtenu par évaporation d'une solution d'éthanol aqueuse. Il s'agit de la forme la plus stable dans les conditions ambiantes de température et de pression
- **La forme β du tréhalose ($T\beta$).** Il s'agit d'une forme anhydre que l'on obtient par cristallisation dans la pyridine. Elle peut aussi être obtenue par déshydratation du T_{2H_2O} sous vide à la température de 135°C, pendant 4 heures [4]. Comme le tréhalose est un composé hygroscopique, il nécessite une conservation dans un dessiccateur. La figure 2a montre le diagramme de diffraction des rayons X du tréhalose commercial que nous avons utilisé dans cette étude. Ce diagramme présente de nombreuses raies de Bragg qui sont fines et dont la position en 2θ correspond à la structure cristalline $P2_1$ reportée dans la littérature [3]. Le thermogramme de la forme β enregistré au chauffage (5°C/min) est reporté sur la figure 2b (run 1). Il montre un pic endothermique de fusion à $T_m = 210^\circ\text{C}$, et une enthalpie de fusion $\Delta H_m = 147.8 \text{ J/g}$. Ces valeurs sont en accord avec celles que l'on trouve dans la littérature [5, 6]. On note aussi une absence totale de recristallisation ce qui indique que le tréhalose utilisé est totalement cristallin.
- **La forme α du tréhalose.** Elle est obtenue par déshydratation du T_{2H_2O} pendant 3 heures sous atmosphère inerte, à une température de 50 °C [7]. La forme α est très hygroscopique et une transformation vers la forme T_{2H_2O} survient très rapidement dans des conditions d'humidité ambiante [6]. Jusqu'à présent, aucun procédé, autre que la déshydratation du T_{2H_2O} , n'a permis de générer la forme α
- **Le tréhalose amorphe.** Il est obtenu par fusion-trempe de forme cristalline β . La figure 2a montre le diagramme de diffraction des rayons X du liquide trempé. On constate une absence totale des raies de Bragg, et un halo diffus caractéristique des matériaux amorphes. Le thermogramme du liquide trempé enregistré au chauffage (5°C/min) est reporté sur la figure 2b (run 3). Il révèle un saut de C_p ($\Delta C_p = 0.59 \text{ J/(g}\cdot^\circ\text{C)}$) caractéristique de la transition vitreuse à $T_g = 120^\circ\text{C}$. Cette valeur est en accord avec les valeurs annoncées dans la littérature [8-11]. On remarque aussi une absence totale de recristallisation et de fusion. Cela montrent que le liquide

trempé est totalement amorphe et relativement stable. Le tréhalose est donc un excellent formateur de verre.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons utilisé la forme β du tréhalose fourni par les laboratoires Sigma avec une pureté de 99%.

II. Broyage du tréhalose cristallin

Des études menées au laboratoire ont montré que le tréhalose pouvait aussi être amorphisé directement à l'état solide par broyage mécanique. On peut citer notamment les études menées par Armelle De Gussemme [6, 7] qui a montré que le tréhalose cristallin subit une transformation directe cristal \rightarrow verre, sous broyage mécanique à température ambiante.

Les opérations de broyages ont été effectuées avec le broyeur planétaire «Pulverisette 7» de Fritsch (cf chapitre 1). Toutes les opérations ont été effectuées avec la même vitesse de rotation des jarres (400 tours/min) et à température ambiante. Les analyses par diffraction X ont été réalisées avec un diffractomètre « Panalytical XPert Pro » (cf chapitre 1) directement après le broyage.

La figure 2a montre le diagramme de diffraction X enregistré à température ambiante (TA), d'un échantillon de tréhalose cristallin broyé 30 heures. On constate une absence totale de raies de Bragg et un halo diffus caractéristique des matériaux amorphes. Ce diagramme laisse penser que le tréhalose cristallin s'est amorphisé sous broyage.

Le thermogramme du cristal broyé 30 h enregistré au chauffage à 5 °C/min est présenté sur la figure 2b (run2). Il présente un pic exothermique de recristallisation vers 165°C qui constitue une preuve indirecte de l'amorphisation qui s'est produite au cours du broyage. A plus haute température on observe l'endotherme de fusion. La comparaison des enthalpie de fusion et de cristallisation indique de l'amorphisation est totale. De plus, on observe vers 120 °C un saut de chaleur spécifique caractéristique d'une transition vitreuse et parfaitement identique à celui observé pour le liquide trempé (run 3). Cela signifie que l'amorphe obtenu par broyage a, en plus, un caractère vitreux.

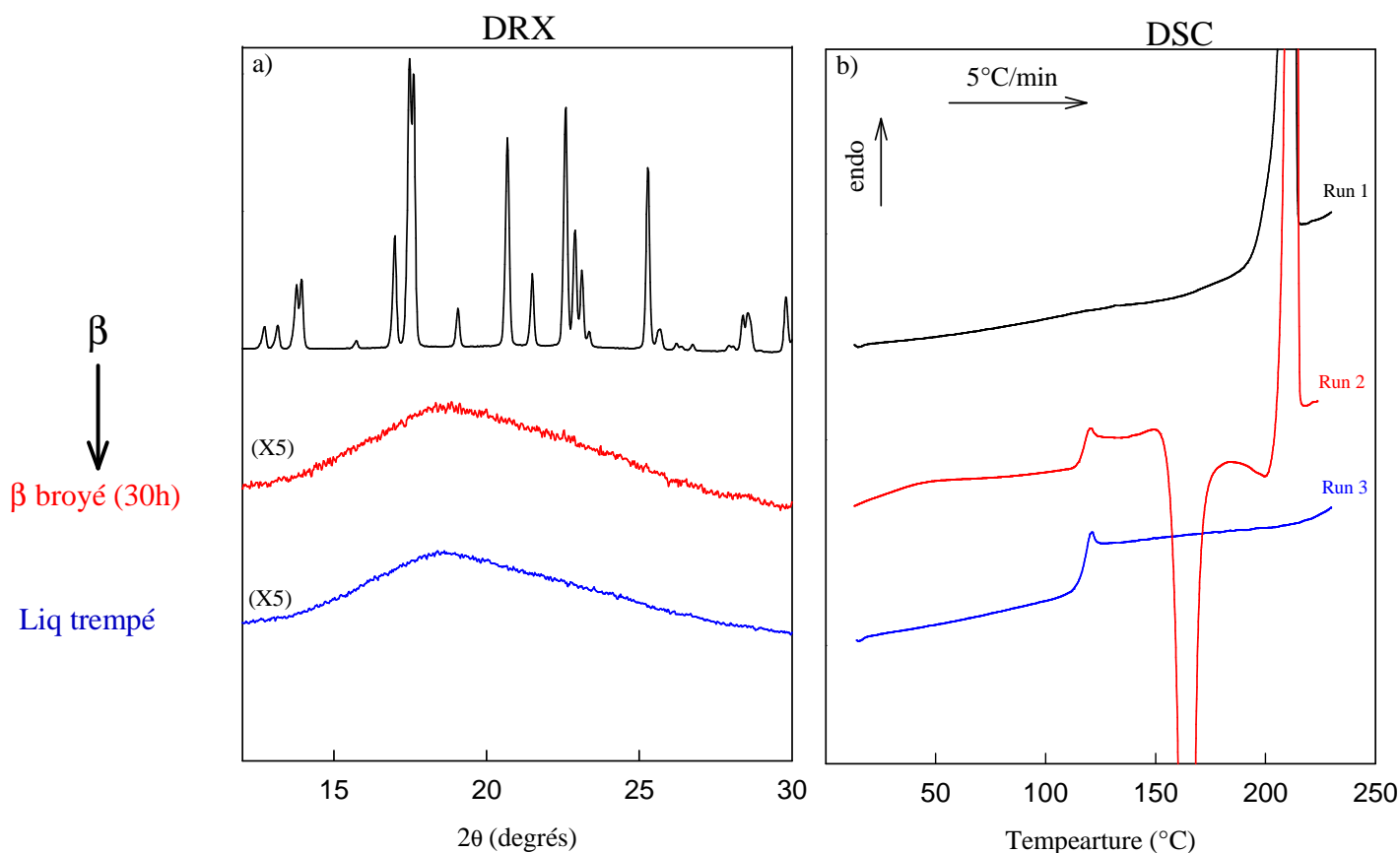


Figure 2 : a) Diagrammes de diffraction des rayons X du tréhalose cristallin (forme β) (courbe noire), du tréhalose β broyé 30 h (courbe rouge), et du liquide trempé (courbe bleu).

b) Thermogrammes enregistrés au réchauffage avec une vitesse de 5°C/min.

Run 1 : Tréhalose cristallin (forme β).

Run 2 : Tréhalose β broyé pendant 30h à TA (vitesse du broyage de 400 tours/min).

Run 3 : Liquide trempé.

III. Illustration des effets du broyage sur le tréhalose vitreux

Nous avons étudié les effets du broyage mécanique sur le tréhalose vitreux. Les différents effets observés sont présentés ici succinctement. Chacun d'eux sera systématiquement étudié plus en détails dans les chapitres suivants.

Les échantillons de verres broyés ont été obtenus en trois étapes comme indiqué sur le schéma de la figure 3. **Dans l'étape 1**, du tréhalose vitreux a été préparé de manière classique par fusion trempé du liquide. Pour cela, 1.5 g de tréhalose cristallin anhydre a été fondu dans un four préchauffé à 220°C (Binder) puis refroidi à température ambiante par retrait rapide du four. Le thermogramme enregistré au chauffage (5°C/min) du verre ainsi obtenu (run 1) est représenté sur la

figure 4. Il montre une transition vitreuse à 120°C ainsi qu'une absence totale de recristallisation et de fusion. Cela montre que le protocole utilisé permet bien d'obtenir du tréhalose totalement amorphe et de stabilité physique identique à celle de l'amorphe généré directement dans la DSC (run 3 - figure 2b). **Dans l'étape 2**, le tréhalose vitreux est chauffé à 105°C ($T_g-14^{\circ}\text{C}$), vieilli à cette température pendant 162h puis refroidi à température ambiante. Le run 2 de la figure 4 correspond au thermogramme du verre vieilli. On observe toujours le saut de C_p à T_g ainsi qu'une absence de recristallisation et de fusion. Cela indique qu'après vieillissement le tréhalose est toujours totalement amorphe est que ses propriétés de recristallisation sont inchangées. On note cependant que le saut de C_p à T_g est maintenant terminé par un endotherme important. Cet endotherme est caractéristique des verres vieillis sous T_g [12, 13]. Il correspond au rattrapage de l'enthalpie perdue par le verre au cours de son vieillissement. **Dans l'étape 3**, le tréhalose vitreux vieilli est soumis à un broyage mécanique de 10 heures. Le broyage a été réalisé à l'aide du broyeur planétaire (pulverisette 7 / Fritsch) en utilisant une vitesse de rotation de 400 tours/min. Des étapes de broyage (20 min) et de pause (10 min) ont été alternées pour éviter l'échauffement de l'échantillon. Des échantillons de verre broyé ont ensuite été prélevés régulièrement au cours du broyage et immédiatement analysés par DSC.

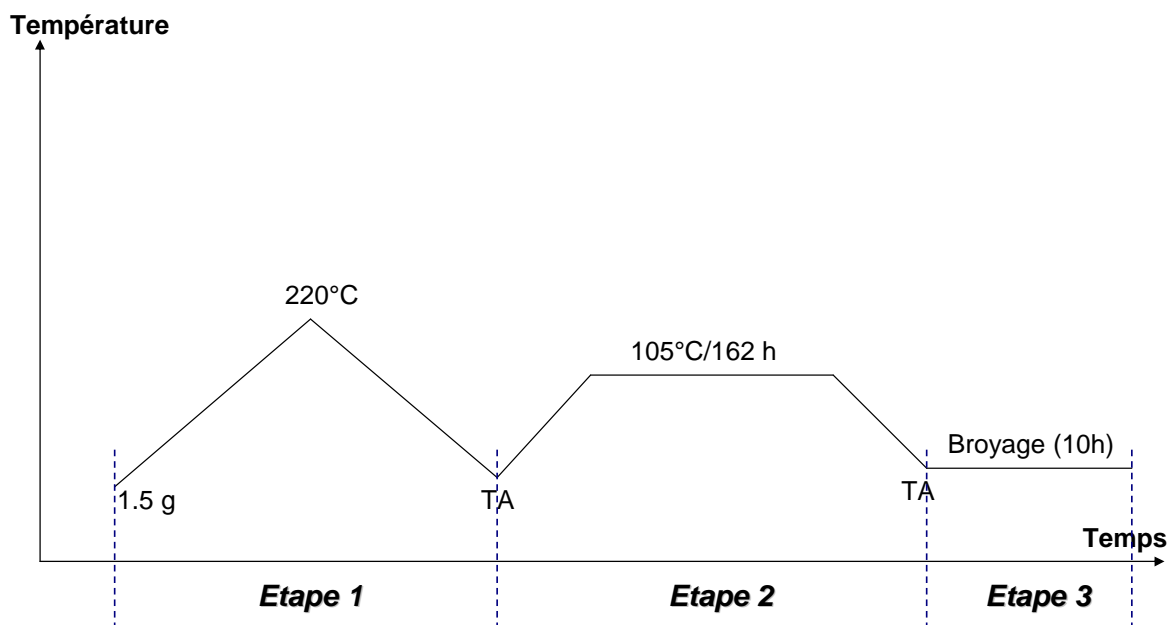


Figure 3 : Schématisation des trois étapes nécessaires pour l'obtention de 1.5 g de tréhalose vitreux (liquide trempé) vieilli 162h à 105°C et broyé 10 h à TA.

La figure 4, montre les thermogrammes enregistrés au chauffage ($5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) des échantillons broyés de 30 sec à 10 h (run 3-11). Le thermogramme du verre non broyé (run 2) et celui du cristal (run 12) sont également reportés pour comparaison. Les résultats révèlent quatre effets majeurs du broyage sur le comportement du verre au réchauffage:

1. Au-delà de 1h de broyage, le saut de chaleur spécifique à T_g est clairement suivi d'un deuxième saut de chaleur spécifique. Le deuxième saut survient immédiatement après le premier et il est légèrement plus étalé. Ce double saut de chaleur spécifique laisse penser que la transition vitreuse se produit ici en deux temps. L'origine de ce double saut de C_p apparaissant au cours du broyage sera étudié en détails au chapitre 3.
2. Le pic endothermique de relaxation qui termine le saut de C_p à T_g diminue rapidement au cours des 15 premières minutes de broyage (run 2-6) pour quasiment disparaître après une heure de broyage (run 7). Il est à noter que le faible endotherme résiduel qui perdure au-delà d'une heure de broyage n'est pas dû au vieillissement réalisé à 105°C avant l'étape de broyage. Il correspond simplement au vieillissement effectif subi par l'échantillon broyé au cours du scan DSC à $5^\circ\text{C}/\text{min}$ dans le domaine de température inférieur à T_g . La diminution de l'endotherme de relaxation sous broyage révèle une augmentation de l'enthalpie du verre sous broyage, c'est-à-dire un rajeunissement du verre. Ce comportement a déjà été observé dans le cas du cryo-broyage de l'indométhacine [14, 15]. Nous allons l'étudier en détail dans le cas du tréhalose au chapitre 4.
3. Au-delà d'une heure de broyage (run 7-11), on observe le développement d'un léger exotherme qui précède le saut de C_p . Ce type d'exotherme est généralement observé dans les systèmes hyper trempés [16] et il est caractéristique des verres de très haute énergie. Angeline Aumlas a par exemple montré que le tréhalose vitreux obtenu directement à l'état solide par broyage du cristal présente, lui aussi, un caractère hypertrempé [17]. L'étude cinétique du broyage tréhalose vitreux, obtenu par trempé thermique de liquide, devrait nous permettre d'étudier en détail la formation progressive du caractère hypertrempé au cours du broyage. Cette étude sera présentée au chapitre 4.
4. Un exotherme de recristallisation se développe progressivement entre 160°C et 180°C au cours de la première heure de broyage (run 2-6), puis disparaît progressivement entre 1 h et 10 h de broyage (run 7-11). Cette recristallisation transitoire indique que la stabilité physique du verre de tréhalose est modifiée tout au long du processus de broyage. Nous tenterons de comprendre l'origine de cette modification au chapitre 5.

Les expériences de broyage précédentes ont également été réalisées à partir de tréhalose vitreux n'ayant subi aucune étape de vieillissement notable sous T_g . Cela signifie que les échantillons ont été obtenus en répétant les étapes 1 et 3 du protocole schématisé sur la figure 3. L'étape 2 (vieillissement à 105°C) a, quant à elle, été supprimée. Au cours des 10h de broyage, des échantillons ont été régulièrement

prélevés dans la jarre de broyage et analysés en DSC au chauffage à la vitesse de 5°C/min. Les thermogrammes correspondants sont reportés sur la figure 5. Comme pour le broyage du verre vieilli (figure 4) on retrouve le double saut de Cp (1), l'apparition du caractère hypertrempé (3) et la recristallisation transitoire (4). Ces trois caractères sont donc indépendants de l'état de vieillissement du verre avant broyage. Le rajeunissement, par contre, n'est bien sûr pas visible ici puisque seul un verre initialement vieilli peut être rajeuni.

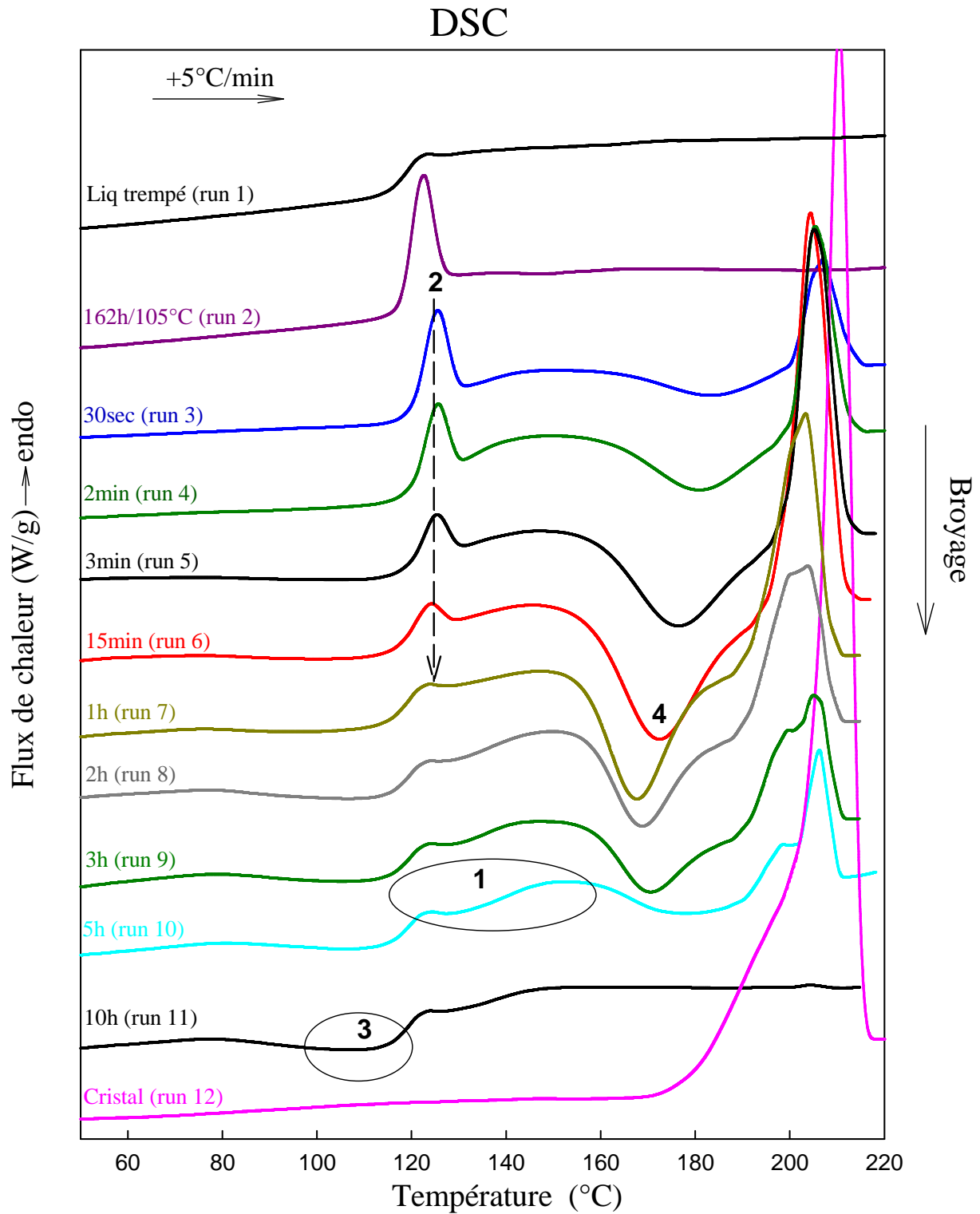


Figure 4 : Évolution des thermogrammes du tréhalose liquide trempé vieilli 162 h à $T=105\text{ °C}$ ($T=T_g-14\text{ °C}$) après différents temps de broyage. Les thermogrammes ont été enregistrés au réchauffage à la vitesse de 5 °C/min . Les broyages ont été réalisés à TA avec une vitesse de 400 tours/min.

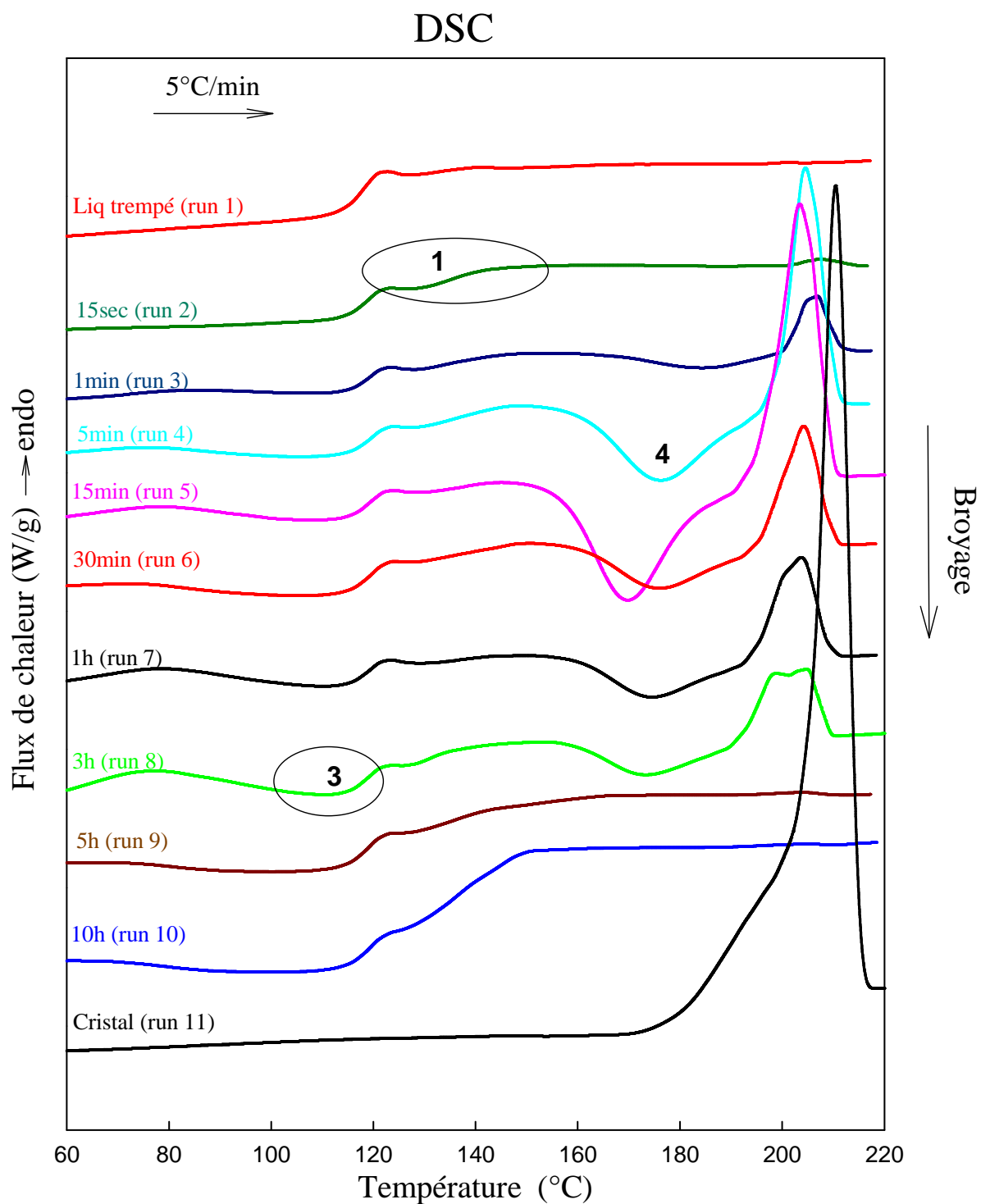


Figure 5 : Évolution des thermogrammes du tréhalose liquide trempé après différents temps de broyage. Les thermogrammes ont été enregistrés au réchauffage à la vitesse de 5 °C/min. Les broyages ont été réalisés à TA avec une vitesse de 400 tours/min.

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons cherché à identifier les principaux effets du broyage mécanique sur l'état physique du tréhalose vitreux obtenu de manière classique par fusion-trempe. Les expériences ont été menées à la fois sur un verre non vieilli, c'est à dire broyé immédiatement après la trempe du liquide, et sur un verre longuement vieilli, c'est à dire broyé après un recuit de 162 h à $T_g-15^\circ\text{C}$. Les évolutions structurales et thermodynamiques de ces matériaux au cours du broyage ont été caractérisées par DSC.

Les investigations ont révélé quatre effets majeurs du broyage sur le comportement du verre au réchauffage. On observe en particulier:

1. Une modification apparente de la transition vitreuse calorimétrique, caractérisée par un double saut de chaleur spécifique.
2. Une disparition progressive de l'endotherme de relaxation terminant le saut de C_p à T_g du verre vieilli. Cette disparition traduit une augmentation de l'enthalpie libre du verre sous broyage c'est à dire un rajeunissement du verre.
3. Le développement d'un léger exotherme qui précède la transition vitreuse. Il témoigne de la formation d'un état vitreux de très haute énergie équivalent à celui des verres obtenus par hyper trempe d'un liquide [17].
4. Une évolution de la stabilité physique du verre au cours du broyage qui se traduit par une modification forte de ses propriétés de recristallisation au réchauffage. Cette recristallisation au réchauffage est par ailleurs complexe puisqu'elle se développe transitoirement avec le temps de broyage. En particulier, elle augmente pour les temps de broyage courts puis qu'elle disparaît progressivement pour les temps de broyage plus longs.

Ces différents effets du broyage sur le tréhalose vitreux vont être analysés en détails dans les chapitres suivants.

V. Références

1. J. H. Crowe, L.M. Crowe, A.E. Oliver, N. Tsvetkova, W. Wolkers and F. Tablin, "*The Trehalose Myth Revisited: Introduction to a Symposium on Stabilization of Cells in the Dry State*". *Cryobiology*. **43**(2): 89-105. (2001)
2. L.M. Crowe, "*Lessons from nature: the role of sugars in anhydrobiosis*". *Comparative Biochemistry and Physiology - Part A: Molecular & Integrative Physiology*. **131**(3): 505-513. (2002)
3. G.A. Jeffrey and E. Nanni, "*The crystal structure of anhydrous α,α -trehalose at -150°* ". *Carbohydrate Research*. **137**: 21-30. (1985)
4. H.J. Reisener, H.R. Goldschmid, G.A. Ledingham and A.S. Perlin, "*Formation of trehalose and polyols by wheat stem rust (*Puccinia graminis tritici*) uredospores*". *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology*. **40**: 1248. (1962)
5. J.F. Willart, A. De Gusseme, S. Hemon, G. Odou, F. Danede and M. Descamps, "*Direct crystal to glass transformation of trehalose induced by ball milling*". *Solid State Communications*. **119**(8-9): 501-505. (2001)
6. A. De Gusseme, "*Transformations de Phases à l'état solide de matériaux pharmaceutiques: la fanansérine et le tréhalose*", University of Lille 1: Th. doct. : Milieux denses mater. (2003)
7. J.F. Willart, A. De Gusseme, S. Hemon, M. Descamps, F. Leveiller and A. Rameau, "*Vitrification and polymorphism of trehalose induced by dehydration of trehalose dihydrate*". *Journal of Physical Chemistry B*. **106**(13): 3365-3370. (2002)
8. R. Lefort, A. De 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*. **280**(1-2): 209-219. (2004)
9. J.L. Green and C.A. Angell, "*Phase relations and vitrification in saccharide-water solutions and the trehalose anomaly*". *Journal of Physical Chemistry*. **93**: 2880. (1989)
10. Y. Roos, "*Melting and glass transitions of low molecular weight carbohydrates*". *Carbohydrate Research*. **238**: 39-48. (1993)
11. S. Ding, J. Fan, L. Green, Q. Lu and C.A. Angell, "*Vitrification of trehalose by water loss from its crystalline dihydrate*". *Journal of thermal Analysis and Calorimetry*. **47**: 1391. (1996)
12. P.G. Debenedetti and F.H. Stillinger, "*Supercooled liquids and the glass transition*". *Nature*. **410**(6825): 259-267. (2001)

13. P.G. Debenedetti, *"Metastable Liquids - Concepts and Principles"*. Princeton University Press. (1996)
14. S. Desprez, *"Transformations de phases induites par broyage dans un composé moléculaire: l'indométhacine"*, University of Lille 1: Th. doct. Milieux denses mater. (2004)
15. S. Desprez and M. Descamps, *"Transformations of glassy indomethacin induced by ball-milling"*. Journal of Non-Crystalline Solids. **352**(42-49): 4480-4485. (2006)
16. L. Wang, S. Borick and C. Angell, *"An electrospray technique for hyperquenched glass calorimetry studies: Propylene glycol and di-n-butyl phthalate"*. Journal of Non-Crystalline Solids. **353**(41-43): 3829-3837. (2007)
17. A. Aumelas, *"Broyage de composés pharmaceutiques: changement d'état physique et manipulation de la stabilité"*, University of Lille 1: Th. doct. Milieux denses mater. (2008)

Chapitre 3 :
*Spécificités de la transition
vitreuse du verre de tréhalose
broyé*

I. Transition vitreuse du tréhalose amorphe broyé

Le premier point que nous allons étudier en détail concerne l'aspect inhabituel du saut de chaleur spécifique à T_g observé lors du réchauffage du tréhalose amorphe - obtenu par fusion trempé - ayant subi des broyages plus ou moins intensifs. Le liquide trempé ayant subi 10h de broyage ne présente aucune raies de Bragg en diffraction des rayons X comme le montre la figure 1. Cela indique que le caractère amorphe du liquide trempé est préservé lors du broyage.

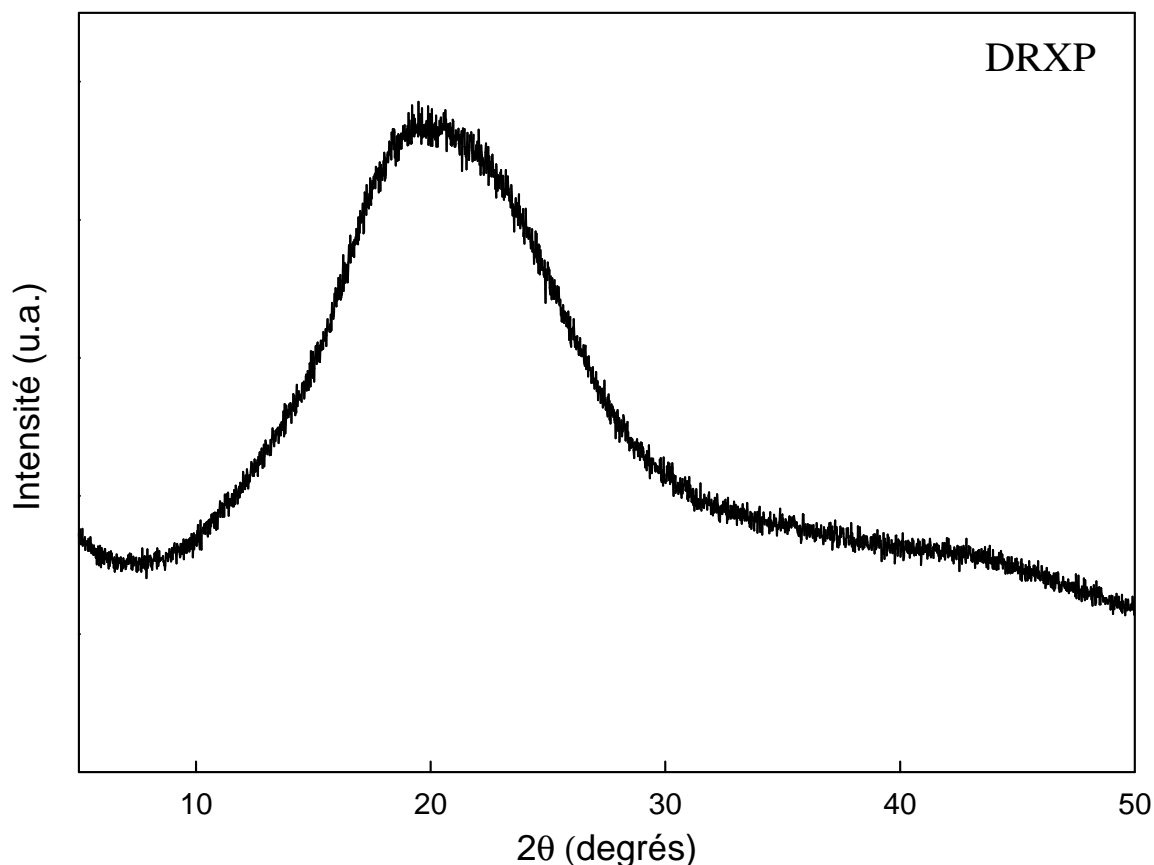


Figure 1 : Diagramme de diffraction des rayons X du verre de tréhalose ayant subi un broyage de 10 h.

La figure 2a montre les thermogrammes enregistrés au réchauffage (5 °C/min) d'un échantillon de tréhalose amorphe obtenu par fusion-trempe puis soumis à un broyage de 10 heures à température ambiante. Le run 1 correspond au premier chauffage et le run 2 au deuxième chauffage c'est à dire, en pratique, au liquide trempé puisque les scans sont réalisés jusqu'à la température de fusion (220 °C). Les runs 1 et 2 permettent donc de comparer les thermogrammes du verre broyé et du verre non broyé sur un seul et même échantillon. Cela permet d'éliminer toutes les sources d'erreurs liées à un changement d'échantillon (masse, positionnement de l'échantillon, composition...) et de s'assurer que les changements observés sont

véritablement inhérents à un changement de structure ou de microstructure de l'échantillon. Lors du run 1, la transition vitreuse se caractérise par un saut de chaleur spécifique en deux temps. On observe tout d'abord un saut de chaleur spécifique ($\Delta C_p = 0.59 \text{ J}/(\text{g}\cdot^\circ\text{C})$) à $T_g = 119.8 \text{ }^\circ\text{C}$ c'est à dire à la température exacte où survient le saut de C_p classique caractéristique du liquide trempé. Ce saut est immédiatement suivi d'un deuxième saut de C_p d'amplitude plus faible ($\Delta C_p = 0.42 \text{ J}/(\text{g}\cdot^\circ\text{C})$) et qui s'étale sur un domaine de température plus large. Ces deux sauts successifs sont également parfaitement visibles sur le signal réversible reporté sur la figure 2b ce qui indique qu'ils correspondent véritablement à des changements apparents de la chaleur spécifique du matériau. Ils ne reflètent donc en aucun cas une modification chimique irréversible du matériau telle qu'une déshydratation ou une dégradation thermique. On constate également que l'amplitude cumulée des deux sauts de C_p ($\Delta C_p = 1.02 \text{ J}/(\text{g}\cdot^\circ\text{C})$) est très nettement supérieure à celle détectée lors du run 2 c'est à dire dans le liquide trempé non broyé. La comparaison des signaux réversibles montre que cette différence provient de la chaleur spécifique apparente très faible du liquide trempé broyé (run 1) qui se situe à un niveau nettement inférieur à celui du liquide trempé non broyé (run 2). Par contre, après le double saut de C_p , les niveaux de chaleur spécifique des matériaux broyés et non broyés coïncident parfaitement.

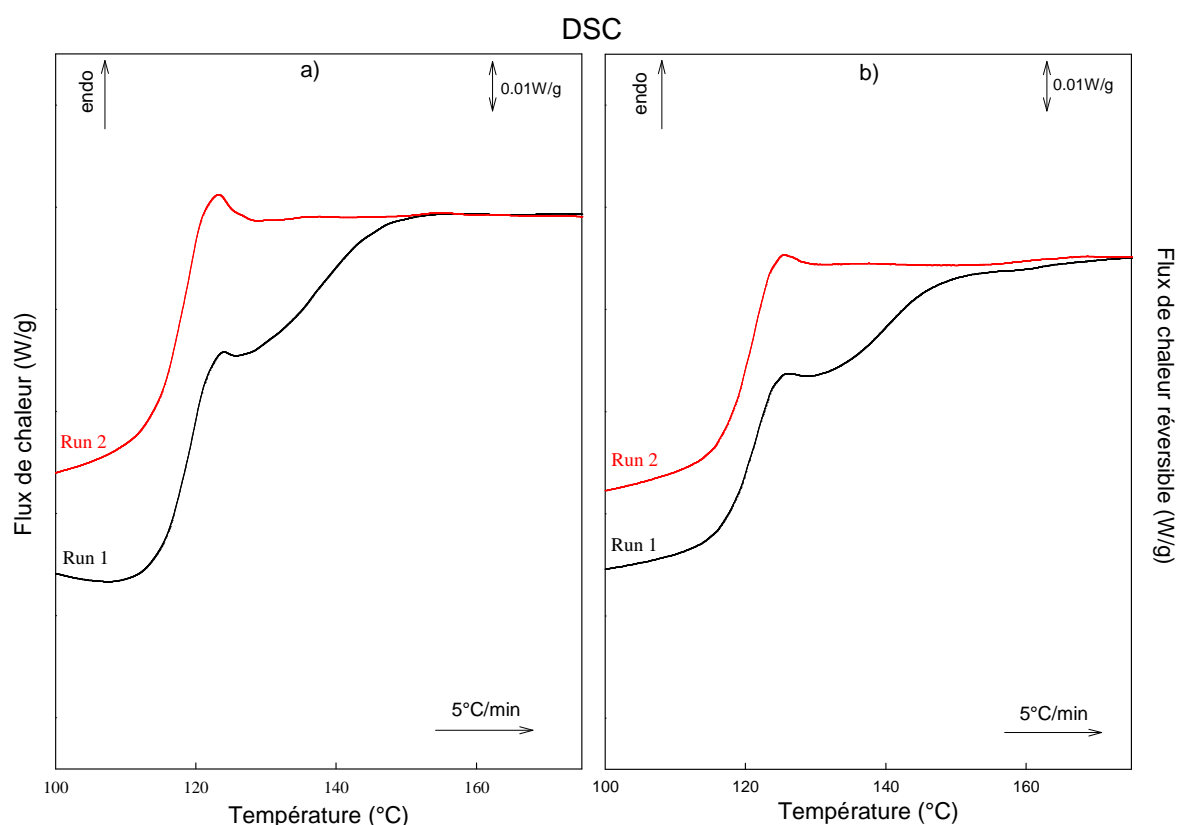


Figure 2 : Flux de chaleur total (figure a) et flux de chaleur réversible (figure b) du verre de tréhalose broyé 10 h enregistrés au réchauffage avec une vitesse de $5 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, une amplitude de modulation $A = 0.663 \text{ }^\circ\text{C}$ et une période de modulation $P = 50 \text{ sec}$. Les échantillons ont été chauffés jusqu'à $220 \text{ }^\circ\text{C}$. Le run 1 correspond au 1^{er} chauffage et le run 2 au 2^{eme} chauffage.

Ce double saut de C_p est fréquemment observé dans les matériaux amorphes broyés (ou obtenus par broyage) mais son origine exacte n'a encore jamais été clairement identifiée. Deux hypothèses peuvent raisonnablement être émises concernant l'origine de ce phénomène :

(i) La présence de deux sauts de C_p successifs, interprétés comme deux transitions vitreuses différentes, pourrait refléter une hétérogénéité dynamique du verre. C'est par exemple l'hypothèse retenue par A. Aumelas [1] pour expliquer le double saut de C_p du tréhalose amorphe obtenu par broyage du cristal. Cette hypothèse implique l'existence de zones amorphes de dynamiques rapides (responsables de la transition vitreuse la plus basse) et de zones amorphes de dynamique légèrement plus lente (responsables de la transition vitreuse la plus haute). L'existence des deux types d'amorphes serait due à deux mécanismes d'amorphisation différents observés au cours du broyage :

- une amorphisation en surface des cristallites donnant naissance à des joints de grains amorphes.
- une amorphisation spontanée des cristallites lorsque, au cours du broyage, la taille des cristallites devient inférieure à une taille critique [2].

Cependant, ce scénario impliquant deux mécanismes d'amorphisation ne peut pas être invoqué dans le cas qui nous concerne puisque que le matériau de départ est déjà totalement amorphe. De plus, nos expériences sur le broyage de l'amorphe montrent que l'amplitude cumulée apparente des deux sauts de C_p est nettement supérieure à celle du saut classique observé dans le liquide trempé et que la chaleur spécifique du verre broyé est notablement inférieure à celle du verre non broyé. Supposer que ces deux sauts de C_p correspondent au déblocage des degrés de liberté des deux amorphes conduit à une situation extrêmement peu réaliste où les degrés de liberté dans le verre non broyé seraient considérablement plus nombreux que dans le verre broyé.

(ii) La différence la plus flagrante entre un verre classique obtenu par trempé d'un liquide et ce même verre après une opération de broyage, concerne sa microstructure. Cette différence de microstructure est clairement illustrée sur la figure 3 qui représente les verres broyés et non broyé dans un creuset DSC. Le liquide trempé forme généralement une goutte hémisphérique compacte qui épouse la base du creuset (figure 3-b). Cet échantillon est donc à la fois compact et en parfait contact avec le creuset ce qui optimise sa conductivité thermique qui est, dans ce cas, très proche de la conductivité thermique effective du matériau. Pour le verre broyé, la situation est très différente puisque le matériau se présente sous la forme d'un amas de grains minuscules (figure 3-a) dont le diamètre déterminé en microscopie optique est de l'ordre de 10 μm . Le contact thermique entre la poudre et le creuset est donc particulièrement mauvais et la diffusion de la chaleur dans

l'échantillon se fait essentiellement au niveau des points de contacts inter granulaires. On peut donc raisonnablement penser que la conductivité thermique apparente de l'échantillon broyé soit très inférieure à celle du liquide trempé non broyé. Le principe de fonctionnement de la DSC reposant sur des échanges thermiques entre l'appareil et l'échantillon, on peut penser qu'une forte différence de conductivité thermique puisse avoir une répercussion sur le signal DSC et éventuellement être à l'origine des effets inattendus observés au voisinage de la transition vitreuse. C'est cette hypothèse que nous allons maintenant tester.

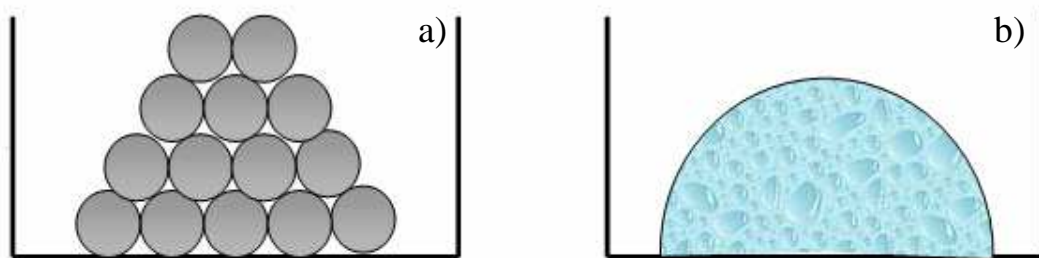


Figure 3 : Représentation schématique d'un échantillon de liquide trempé broyé (figure a) et d'un échantillon de liquide trempé non broyé (figure b) dans un creuset de DSC.

L'idée est ici d'étudier en DSC la réaction des verres broyés et non broyé à une perturbation de température de manière à détecter une éventuelle différence de conductivité thermique et à en déterminer la répercussion sur la chaleur spécifique apparente des deux matériaux. Dans cette optique, les deux types de verres (broyé et non broyé) ont été soumis à une faible modulation de température de part et d'autre d'une température moyenne maintenue constante. Cette température modulée et le flux de chaleur modulé qui en résulte ont ensuite été analysés en détail.

La figure 4 montre les évolutions du flux de chaleur enregistré avec la DSC Discovery (TA-Instrument) lors d'un traitement isotherme à 60 °C d'échantillons de tréhalose vitreux broyé et non broyé. Ce traitement "isotherme" est de plus perturbé par une modulation sinusoïdale de température de faible amplitude: $\pm 0,5$ °C. Cinq périodes de modulation différentes ont été appliquées: 20 sec, 40 sec, 60 sec, 100 sec et 200 sec qui est la période de modulation la plus longue programmable avec la DSC Discovery. Les périodes inférieures à 20 sec n'ont pas été utilisées car pour ces modulations rapides, l'inertie thermique du système four/échantillon ne permet pas en pratique d'assurer une amplitude de modulation de $\pm 0,5$ °C. Dans ce cas on observe une distorsion du signal de température modulée ayant une répercussion artificielle forte, sur le flux de chaleur modulé.

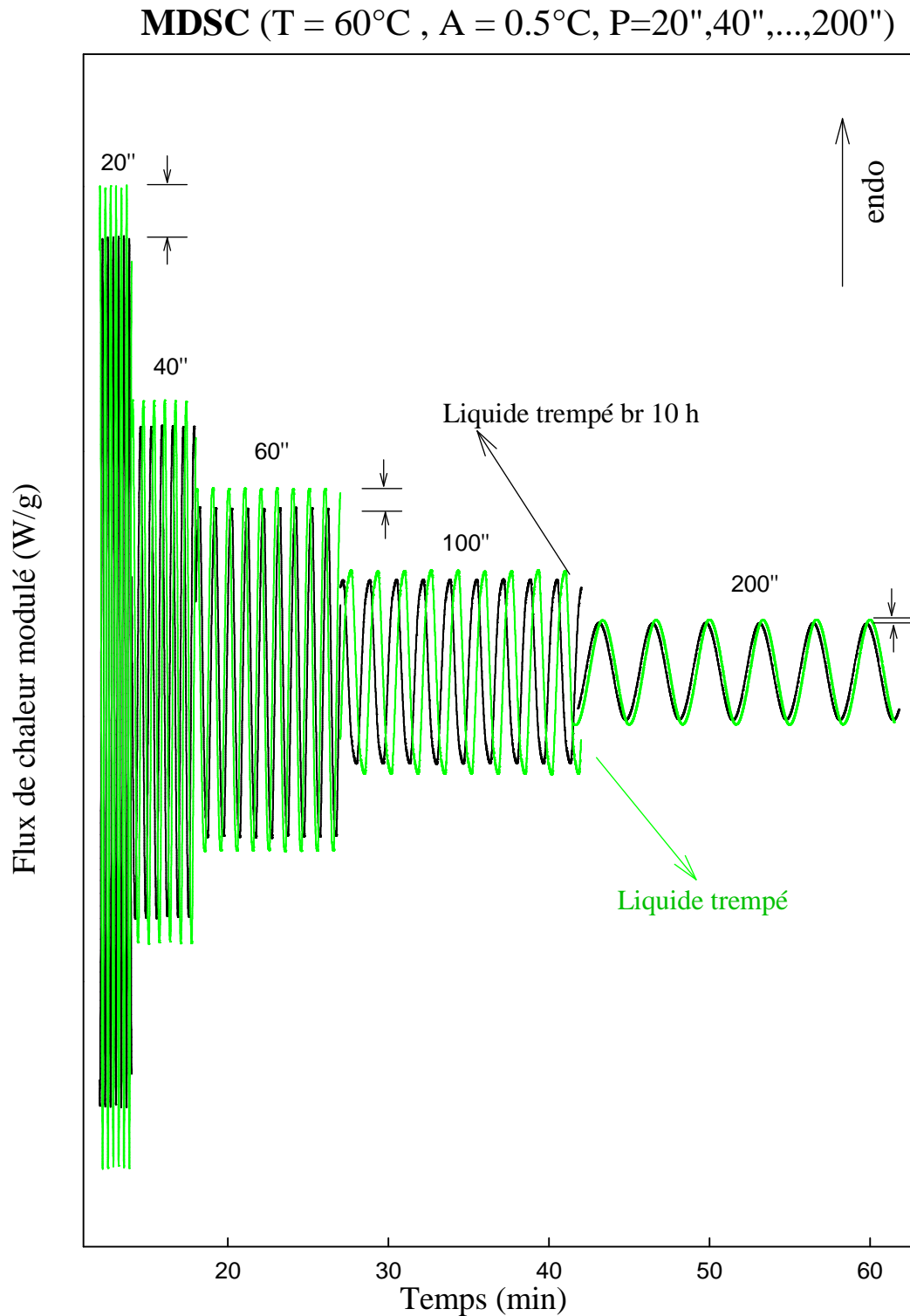


Figure 4: Flux de chaleur modulé du tréhalose enregistré en DSC modulée à une température $T=60^{\circ}\text{C}$ avec une amplitude $A=0,5^{\circ}\text{C}$, et pour différentes périodes de modulation ($P=20''$, $40''$, $60''$, $100''$, $200''$). Les deux jeux de signaux correspondent au verre broyé (10 h) et au verre non broyé (liquide trempé).

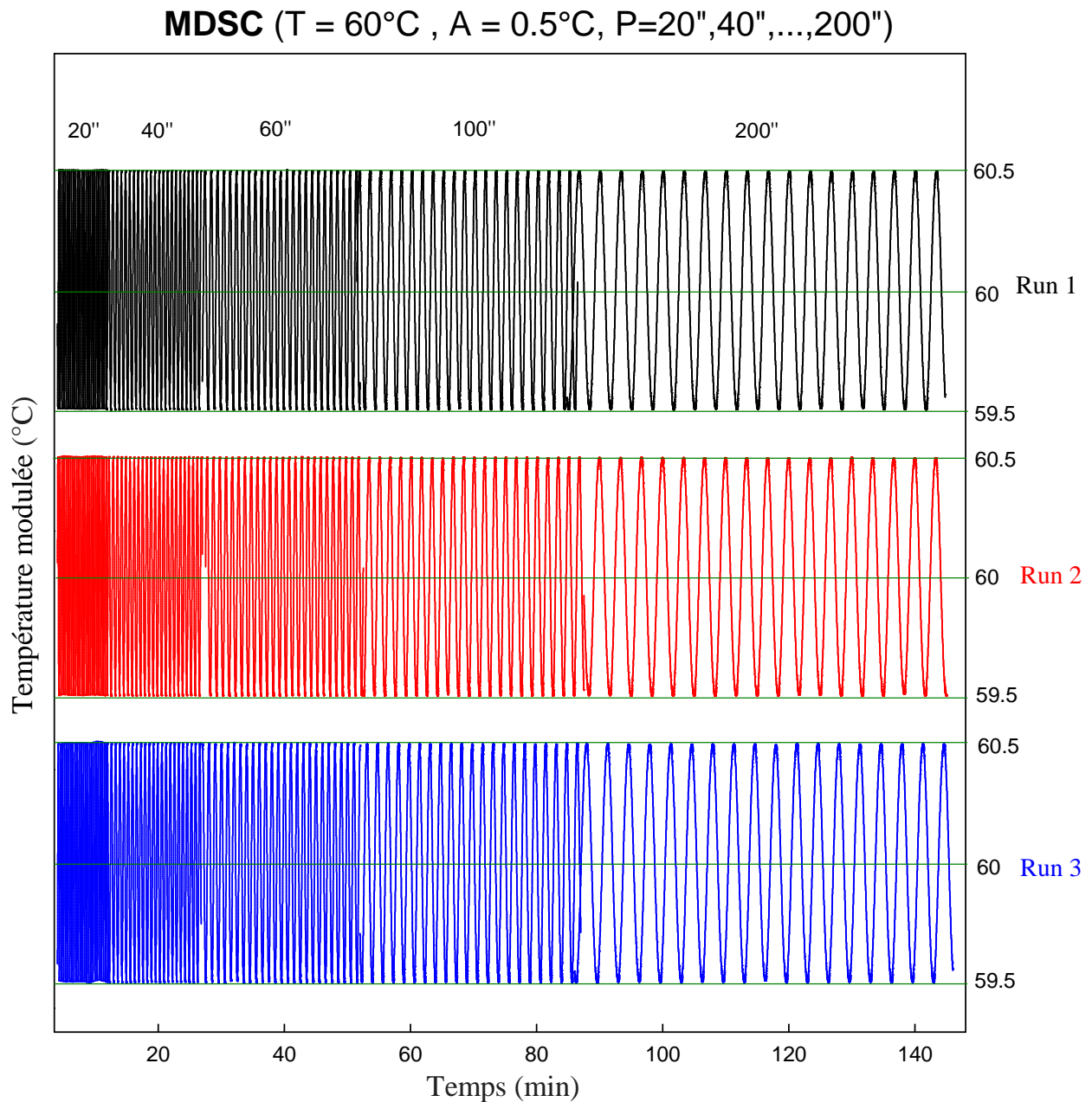


Figure 5a : Évolutions temporelles de la température modulée enregistrées en DSC modulée pour différents paramètres de modulation ($A=0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$; $P=20'',40'',60'',100'',200''$) au cours d'un traitement "isotherme" à 60°C du tréhalose. Run 1 : verre ; Run 2: verre broyé 10 h à TA ; Run 3: lyophilisat. Quel que soit l'échantillon et quelles que soient les caractéristiques de la modulation, on observe aucune distorsion du signal.

MDSC ($T = 60^{\circ}\text{C}$, $A = 0.5^{\circ}\text{C}$, $P=20'',40'',\dots, 200''$)

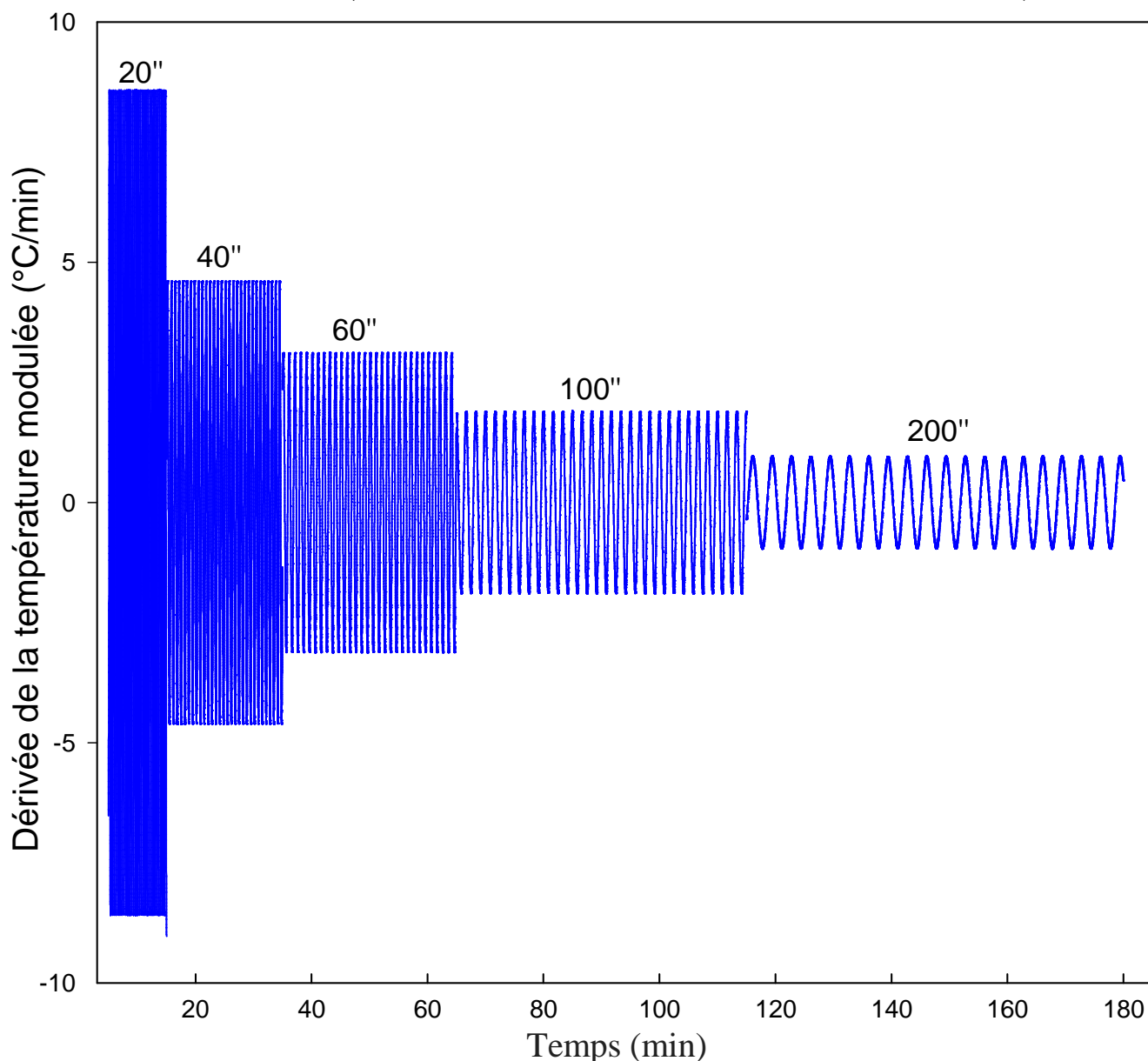


Figure 5b: Évolution temporelle de la dérivée de la température modulée enregistrée en DSC modulée pour différents paramètres de modulation ($A=0,5^{\circ}\text{C}$; $P=20'',40'',60'',100'',200''$) au cours d'un traitement "isotherme" à 60°C du verre de tréhalose. NB: Le verre broyé et le lyophilisat conduisent à des évolutions rigoureusement identiques.

Les figures 5a et 5b montrent, pour chacune des périodes de modulation étudiées, l'évolution temporelle de la température modulée (figure 5-a) et de sa dérivée (figure 5-b). On constate que pour les paramètres de modulation étudiés le signal de température modulée n'est absolument pas distordu. En particulier, la température oscille parfaitement de $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ de part et d'autre de 60°C . On constate également que l'amplitude de la dérivée de la température modulée augmente

lorsque la période de modulation diminue. Cet effet traduit simplement une augmentation de la vitesse de balayage instantanée maximum.

Les flux de chaleur modulés correspondant à chaque période de modulation sont reportés sur la figure 4. Ils présentent trois caractères marquants :

- (i) L'amplitude du flux de chaleur modulé diminue lorsque la période de modulation augmente.
- (ii) Pour la période de modulation de 20 sec, l'amplitude du flux de chaleur modulé est nettement plus importante dans le cas du liquide trempé que dans le cas du verre broyé.
- (iii) Cette différence d'amplitude diminue lorsque la période de modulation augmente, pour devenir quasi nulle pour une période de 200 sec.

Pour interpréter ces résultats, il faut se rappeler que le flux de chaleur (dQ/dt) mesuré en DSC est proportionnel à la chaleur spécifique ($C_p = dQ/dT$) du matériau étudié et à la vitesse de chauffage utilisée (dT/dt) (cf équation 10):

$$dQ/dt = (dQ/dT)(dT/dt) = C_p(dT/dt) \quad (10)$$

Dans les expériences de DSC modulée reportées sur la figure 4 les échantillons sont soumis à un traitement quasi isotherme. Cela signifie que la vitesse moyenne de chauffage est nulle et que le flux de chaleur modulé n'est dû qu'à la vitesse de chauffage instantanée (dT/dt) résultant de la modulation. Comme on peut le voir sur la figure 5-b, pour une amplitude de modulation constante ($\pm 0,5$ °C) cette vitesse diminue logiquement lorsque la période de modulation augmente. C'est donc cette diminution de la vitesse de chauffage qui est à l'origine de la diminution de l'amplitude du flux de chaleur modulé lorsque la période de modulation augmente.

Le fait que les verres broyé et non broyé présentent la même amplitude du flux de chaleur modulé pour une période de modulation de 200 sec indique que les deux matériaux sont caractérisés par la même chaleur spécifique. Cette chaleur spécifique est une donnée caractéristique du matériau et ne doit pas dépendre du mode de sollicitation. La différence croissante entre les amplitudes de modulation observée pour des périodes de modulation plus courtes ne peut donc être qu'un effet artificiel dû aux caractéristiques de la modulation. On peut en particulier penser que pour des périodes de modulation courtes la conductivité thermique de l'échantillon soit insuffisante pour que la variation sinusoïdale de température programmée soit instantanément suivie dans l'ensemble de l'échantillon. Cet effet résulte du fait que la propagation des ondes de chaleur dans un matériau n'est pas instantanée. On s'attend donc à ce que la variation de température soit respectée à la base de l'échantillon qui est en contact direct avec le creuset qui est lui même en contact

direct avec le four de DSC. Par contre, lorsque l'on s'éloigne de cette base on s'attend à avoir une diminution progressive de l'amplitude de la température modulée ainsi qu'un léger déphasage avec l'évolution sinusoïdale programmée. Cet effet est illustré sur le schéma de la figure 6 qui représente l'évolution temporelle de la température effective dans différentes strates de l'échantillon au cours d'une expérience de DSC modulée. La diminution de l'amplitude de modulation de température se traduit bien sûr par une diminution concomitante du flux de chaleur modulée. Bien que cet effet soit déjà présent dans le verre non broyé, il est bien sûr beaucoup plus marqué dans le verre broyé qui présente une conductivité thermique apparente plus faible. Il est aussi d'autant plus marqué que la période de modulation est courte. C'est la raison pour laquelle la différence d'amplitude du flux de chaleur modulé entre les verres broyé et non broyé augmente lorsque la période de modulation diminue. Cette différence d'amplitude du flux de chaleur modulé traduit directement une différence de chaleur spécifique apparente entre les deux matériaux.

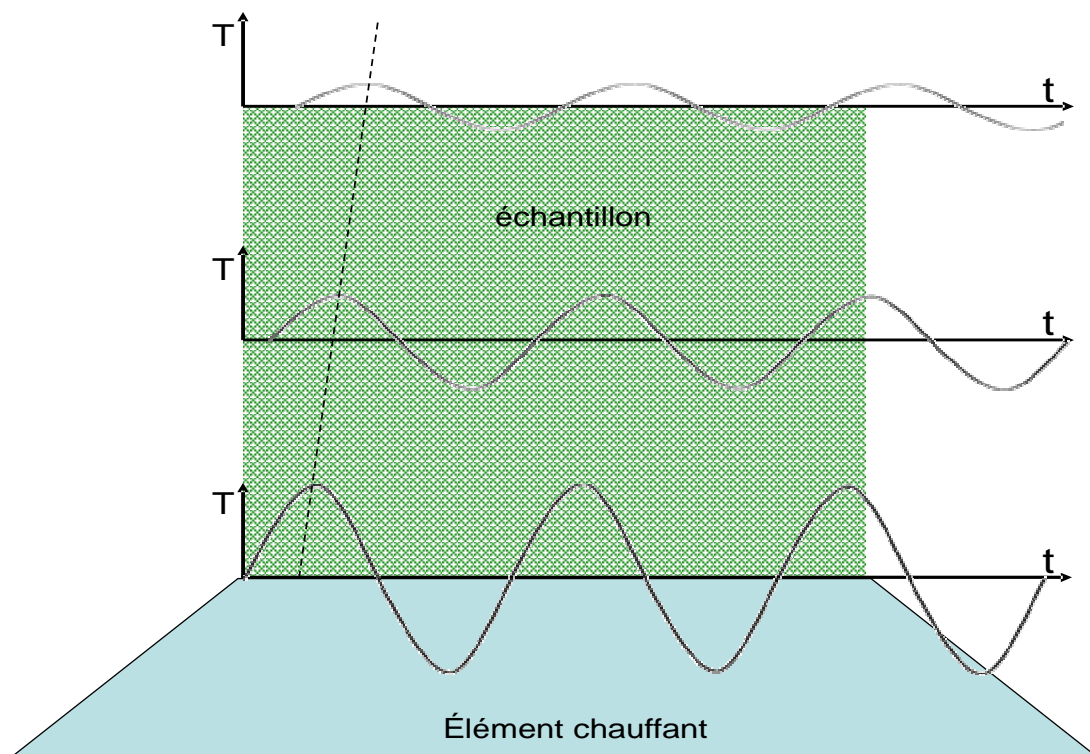


Figure 6 : Évolutions temporelles schématiques de la température effective dans différentes strates de l'échantillon au cours d'une expérience de DSC modulée. Elles illustrent le fait que tout écart à l'élément chauffant se traduit par deux artefacts:

- Une diminution de l'amplitude de la température modulée.
- Un déphasage grandissant entre la température modulée et l'évolution sinusoïdale de température de l'élément chauffant.

La différence de chaleur spécifique apparente des verres broyés et non broyés permet donc d'expliquer l'origine du double saut de C_p qui est observé dans le verre broyé. Au réchauffage du verre broyé, on observe tout d'abord un premier saut de chaleur spécifique correspondant à la transition vitreuse du matériau. Cependant, les chaleurs spécifiques mesurées avant et après le saut sont considérablement inférieures à celles mesurées dans le verre (liquide trempé) non broyé. Comme indiqué précédemment cette différence est un artefact dû à la conductivité thermique apparente plus faible de l'échantillon broyé qui atténue artificiellement l'amplitude de la modulation de température au sein de l'échantillon. Aux températures supérieures à T_g , la viscosité de l'amorphe diminue et l'échantillon redevient progressivement liquide. Cela signifie que la microstructure du verre broyé passe progressivement d'un amas de poudre fine à une goutte compacte identique à celle obtenue lors de la trempe d'un liquide. Au cours de ce changement microstructural la conductivité thermique apparente de l'échantillon augmente pour atteindre celle du liquide trempé. L'artefact lié à l'atténuation de l'amplitude de modulation disparaît donc progressivement et la chaleur spécifique apparente de l'échantillon rejoint celle du liquide trempé. C'est cette évolution de chaleur spécifique associée au changement microstructural de l'échantillon qui est responsable du saut de chaleur spécifique qui suit immédiatement celui associé à la transition vitreuse.

Le double saut de C_p observé lors de la transition vitreuse d'un amorphe broyé est donc la conséquence indirecte d'une diminution apparente de sa conductivité thermique, elle même induite par la microstructure spécifique des poudres finement divisées. Ce double saut de C_p à T_g des amorphes broyés doit donc pouvoir être observé, de manière générale, sur tous les matériaux dont la microstructure est de nature à modifier la conductivité thermique apparente du matériau. De ce point de vue, les amorphes obtenus par lyophilisation devraient être très sensibles à cet effet puisqu'ils présentent, de part leur mode de production, des microstructures extrêmement poreuses qui affectent probablement fortement leur conductivité thermique. Nous avons donc entrepris d'étudier en détail la transition vitreuse du tréhalose lyophilisé pour voir si un double saut de C_p à T_g pouvait être détecté et analysé de la même manière que celui des poudres amorphes broyés.

II. Transition vitreuse du tréhalose amorphe obtenu par lyophilisation

La lyophilisation (parfois appelée cryodessiccation) est une opération de déshydratation à basse température qui consiste à éliminer, par sublimation, la majeure partie de l'eau contenue dans un produit [3, 4]. C'est un procédé couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique [5] pour élaborer des formulations solides, souvent plus stables et plus faciles à conserver que la forme en solution. Il nécessite la congélation d'une solution aqueuse initiale, puis le séchage du mélange par sublimation de la glace. Pour les lyophilisations pharmaceutiques, les solutions de départ sont souvent des mélanges ternaires. L'excipient est alors

utilisé soit comme agent de structure dont le rôle est d'augmenter la quantité de matière sèche, soit comme cryoprotecteur aidant à protéger le principe actif lors de l'étape de congélation.

Le protocole d'obtention des lyophilisats a deux conséquences majeures sur la structure et la microstructure des matériaux produits:

- Les produits finaux sont généralement amorphes puisqu'ils sont directement issus d'une solution liquide où le matériau à lyophiliser est dissout; donc non cristallin.
- Le retrait des cristaux de glace par sublimation rend la microstructure du matériau final extrêmement alvéolée. Cela lui confère une surface spécifique très grande qui est souvent de l'ordre de $10 \text{ m}^2/\text{g}$ [6-8] c'est à dire environ un ordre de grandeur supérieur aux surfaces spécifiques mesurées dans les poudres broyées. En effet, nous avons mesuré en collaboration avec Odile Cristini Robbe (IRCICA / Université Lille 1), les surfaces spécifiques de quelques matériaux broyé (linaprazan, griséofulvine). Les résultats de ces mesures ont montrés que les surfaces spécifiques de ces poudres broyées sont de l'ordre de $2 \text{ m}^2/\text{g}$. On peut donc s'attendre à ce que tout effet lié à cette surface spécifique très grande soit exacerbé.

II.1. Réalisation pratique de lyophilisats de tréhalose

Les Lyophilisats de tréhalose ont été obtenus à l'Université de Lille2 avec le lyophilisateur Martin-Christ type epsilon 2-4D de l'équipe INSERM U1008 (figure 7). Ils ont été préparés à partir d'une solution contenant 90% d'eau distillée et 10% de tréhalose.



Figure 7: Lyophilisateur Martin-Christ type Epsilon 2-4

Le cycle de lyophilisation appliqué à la solution eau/tréhalose est schématisé sur la figure 8. Les courbes en traits pleins représentent les réponses de l'échantillon aux variations de température et de pression. Le processus de lyophilisation se décompose en trois étapes :

- l'étape de congélation de la solution, pendant laquelle la solution eau/tréhalose est refroidie à -45 °C et maintenue à cette température pendant 2 h.
- l'étape de dessiccation primaire, qui vise à sublimer la glace contenue dans le mélange. Cette dessiccation s'opère au cours d'une isotherme à -9 °C sous une pression réduite de 10^{-2} torr pendant 12 h.
- l'étape de dessiccation secondaire, qui achève le séchage du lyophilisat. L'échantillon est réchauffé à 30 °C , puis maintenu à cette température pendant 12 h, sous une pression réduite de 10^{-3} torr.

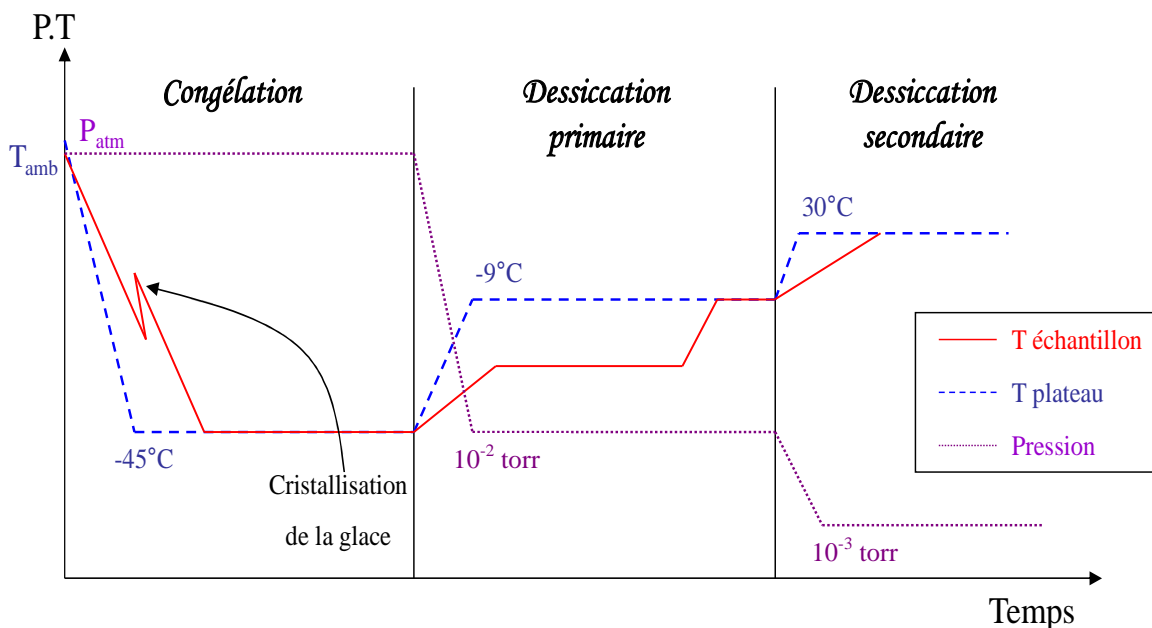


Figure 8 : Représentation schématique des trois cycles intervenant dans la préparation des lyophilisats de tréhalose: le cycle de congélation, le cycle de dessiccation primaire et le cycle de dessiccation secondaire).

II.2. Caractérisation physique des lyophilisats (PXRD, MDSC, MEB)

Les lyophilisats de tréhalose obtenus par le protocole précédent sont d'apparence homogène et de couleur blanche. Il est à noter que le volume des lyophilisats est identique à celui de la solution initiale. Cela montre que les lyophilisats n'ont subi aucun phénomène de « collapse », c'est à dire qu'il n'y a pas eu d'effondrement de la microstructure des lyophilisats.

La figure 9 montre des photos de lyophilisats de tréhalose obtenues par Microscopie Electronique à Balayage (MEB). Elles révèlent que la texture est peu dense mais très homogène. De plus, elles confirment que les lyophilisats ne présentent aucune zone de collapse ce qui prouve que la microstructure des lyophilisats de tréhalose est de très bonne qualité. Ce caractère « non collapsé » est indispensable pour garantir la microstructure extrêmement spongieuse nécessaire à nos investigations.

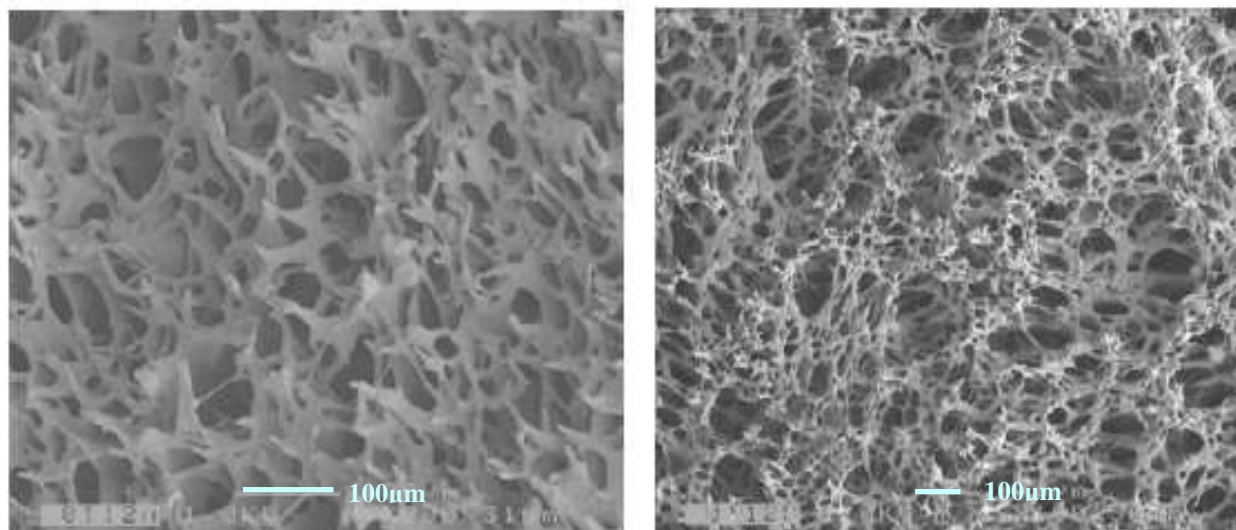


Figure 9 : Lyophilisats de tréhalose photographiés par MEB. La texture est alvéolée et peu dense, mais homogène. Photos de Sophie Noël, Aventis Pharma.

La figure 10 montre le diagramme de diffraction des rayons X d'un lyophilisat. Ce diagramme est identique à celui du liquide trempé présenté sur la figure 1. On note en particulier la présence d'une large bosse de diffusion, mais une absence totale de pics de Bragg. Ce diagramme indique donc que l'échantillon lyophilisé se trouve donc dans un état totalement amorphe.

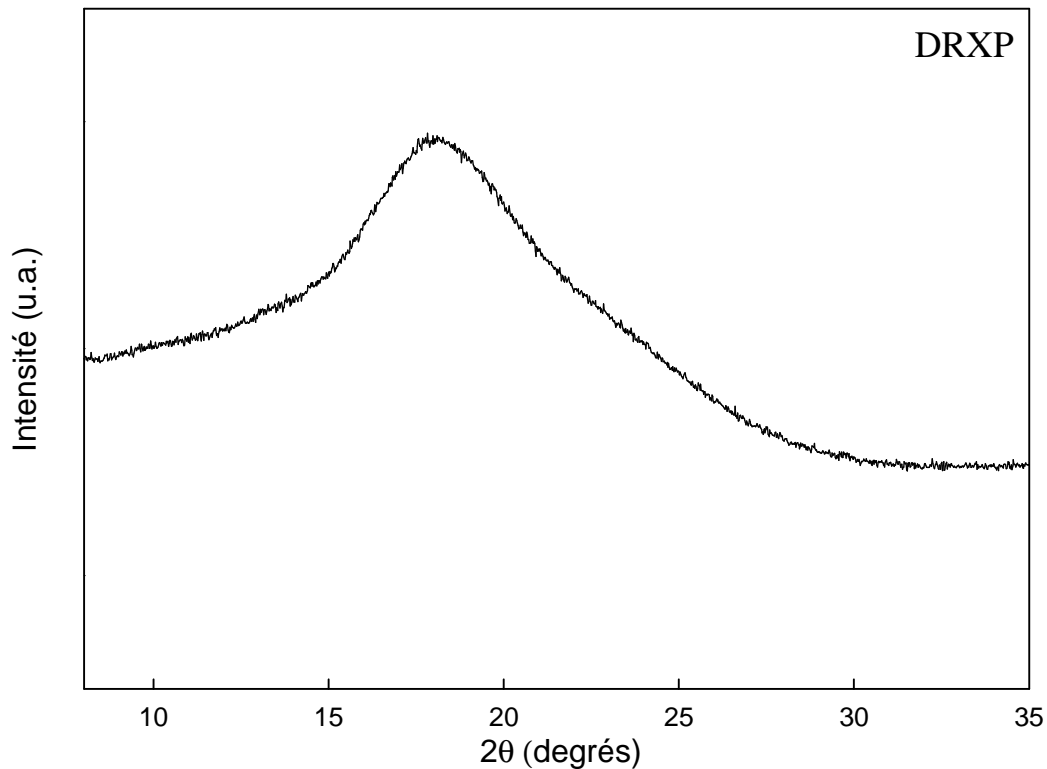


Figure 10 : Diagramme de diffraction des rayons X du tréhalose lyophilisé.

Les figures 11a et 11b montrent le flux de chaleur total et le flux de chaleur réversible enregistrés au chauffage (5°C/min) d'un échantillon de tréhalose lyophilisé. Le run 1 correspond au premier chauffage et le run 2 au deuxième chauffage (c'est à dire, en pratique, au liquide trempé). Ces thermogrammes montrent exactement les mêmes spécificités que celles observées sur les thermogrammes du verre broyé vus précédemment (figure 2). Le run 1 présente en particulier deux sauts de Cp successifs. Le premier est situé à 120 °C, c'est à dire exactement à la température de transition vitreuse du tréhalose amorphe obtenu par trempé du liquide (run 2). Il confirme au passage que les lyophilisats de tréhalose étudiés sont amorphes. Le deuxième saut de Cp vient immédiatement à la suite du premier. Ces deux sauts de Cp confèrent à l'ensemble un saut de Cp global dont l'amplitude est très nettement supérieure à celui observé dans le liquide trempé (run 2). Comme pour le verre broyé (figure 1b), on peut noter sur la figure 10b qu'au-dessus de 160 °C - ie après les deux sauts de Cp - les chaleurs spécifiques du lyophilisat et du liquide trempé sont égales. Par contre, en dessous de Tg le Cp du lyophilisat (run 1) apparaît très nettement inférieur à celui du liquide trempé (run 2). C'est donc cette différence de Cp entre les deux états vitreux qui est directement à l'origine du saut de Cp, en apparence plus grand, qui caractérise le lyophilisat. Le saut de Cp à Tg du lyophilisat présente donc les mêmes caractères phénoménologiques que celui observé dans le

verre broyé. A savoir: Un double saut de C_p à T_g dont l'amplitude globale est nettement supérieure au saut de C_p simple observé à T_g dans le liquide trempé. Par contre, d'un point de vue quantitatif, l'amplitude des sauts est très différente (cf tableau). L'amplitude du saut de C_p à T_g est légèrement plus faible dans le lyophilisat ($\Delta C_{p_1} = 0.47 \text{ J/(g.}^\circ\text{C)}$) que dans le verre broyé ($\Delta C_{p_1} = 0.59 \text{ J/(g.}^\circ\text{C)}$). Par contre, l'amplitude du saut de C_p situé juste au dessus de T_g est nettement plus important dans le lyophilisat ($\Delta C_{p_2} = 1.05 \text{ J/(g.}^\circ\text{C)}$) que dans le verre broyé ($\Delta C_{p_2} = 0.42 \text{ J/(g.}^\circ\text{C)}$). Il en résulte que l'amplitude globale cumulée des deux sauts est plus grande dans l'échantillon lyophilisé ($\Delta C_{p_T} = 1.52 \text{ J/(g.}^\circ\text{C)}$) que dans le verre broyé ($\Delta C_{p_T} = 1.02 \text{ J/(g.}^\circ\text{C)}$). Cette différence est clairement due à la chaleur spécifique apparente extrêmement faible du lyophilisat sous T_g . Dans le cas du verre broyé les caractères atypiques du saut de C_p à T_g ont été attribués à une conductivité thermique apparente beaucoup plus faible que dans le cas du liquide trempé. On peut donc penser que l'accentuation de ces caractères atypiques dans l'échantillon lyophilisé soit le reflet d'une conductivité thermique encore plus faible. Cette hypothèse est d'ailleurs confortée par la microstructure des lyophilisats, réputée moins dense que celle des échantillons broyés, et développant une surface spécifique au moins un ordre de grandeur supérieure.

	$\Delta C_{p_1} \text{ J (G.}^\circ\text{C)}$	$\Delta C_{p_2} \text{ J (G.}^\circ\text{C)}$	$\Delta C_{p_T} \text{ J (G.}^\circ\text{C)}$
Verre broyé	0.59	0.42	1.02
Lyophilisat	0.47	1.05	1.52

Tableau 1 : Les différentes valeurs des sauts de chaleur spécifique, pour le verre broyé et le lyophilisat.

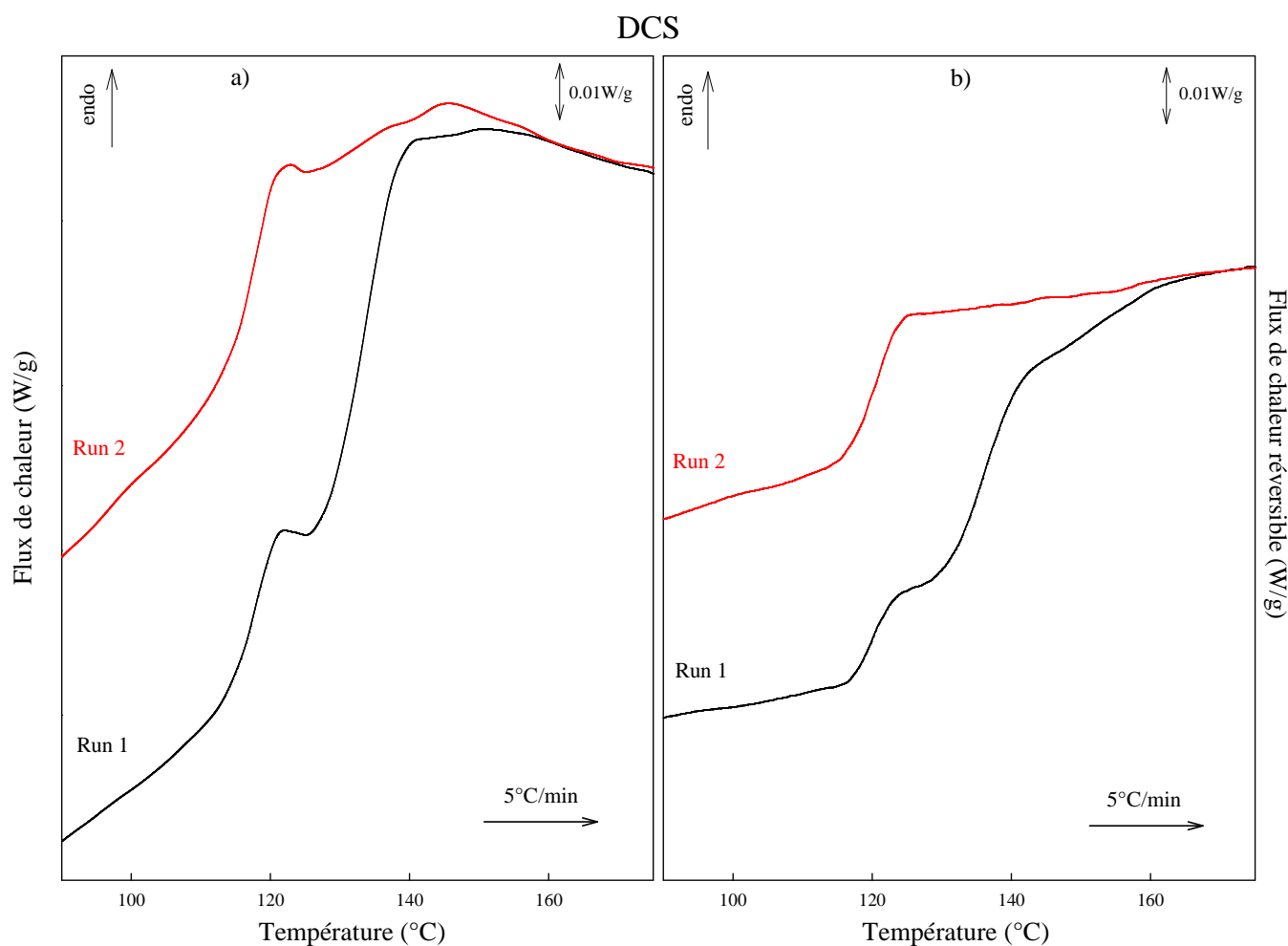


Figure 11 : Flux de chaleur total (figure a) et flux de chaleur réversible (figure b) du tréhalose lyophilisé enregistrés au réchauffage avec une vitesse de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$, une amplitude de modulation $A= 0.663^{\circ}\text{C}$ et une période de modulation $P= 50\text{sec}$. Les échantillons ont été chauffés jusqu'à 220°C . Le run 1 correspond au 1^{er} chauffage et le run 2 au 2^{eme} chauffage.

Pour tester l'hypothèse précédente, nous avons réalisé une analyse calorimétrique fine du lyophilisat semblable à celle réalisée pour le verre broyé. Nous avons en particulier testé la réponse du lyophilisat à différentes modulations de température pour détecter une éventuelle différence de conductivité thermique et en déterminer la répercussion sur sa chaleur spécifique apparente. Tout comme pour le verre broyé, le lyophilisat a été soumis à de faibles modulations de température de part et d'autre d'une température moyenne maintenue constante. La réponse enthalpique du lyophilisat a ensuite été analysée en détail et comparée à celle de liquide trempé soumis aux mêmes perturbations.

Les expériences "isothermes" ont été menées à 60°C avec une modulation sinusoïdale de température de faible amplitude: $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Cinq périodes de modulation différentes ont été appliquées: 20 sec, 40 sec, 60 sec, 100 sec et 200

sec. Les flux de chaleur modulés correspondant à chaque période de modulation sont reportés sur la figure 12. On y retrouve les trois caractères marquants déjà observés dans le cas du verre broyé:

- (i) Une diminution de l'amplitude du flux de chaleur modulé lorsque la période de modulation augmente. Cet effet résulte simplement de la diminution des vitesses de chauffage et de refroidissement lorsque la période de modulation augmente, comme déjà illustré sur la figure 5b.
- (ii) Pour la période de modulation de 20 sec, l'amplitude du flux de chaleur modulé est nettement plus importante dans le cas du liquide trempé que dans le cas du lyophilisat. Cette différence peut s'interpréter exactement comme celle observée dans le cas du verre broyé. En particulier, on peut penser que le lyophilisat, de par sa structure alvéolée, présente une conductivité thermique inférieure à celle du liquide trempé qui est au contraire très compact. De ce fait, les variations effectives de températures au sein du lyophilisat sont inférieures à celles au sein du liquide trempé. Il en résulte des flux de chaleur plus faibles donnant l'apparence d'une chaleur spécifique plus faible.
- (iii) La différence d'amplitude du flux de chaleur modulé entre le lyophilisat et le liquide trempé diminue lorsque la période de modulation augmente. Cela indique que la chaleur spécifique apparente du lyophilisat tend vers celle du liquide trempé lorsque la perturbation devient moins "violente". Cela signifie également que les artefacts liés la conductivité thermique du matériau s'amenuisent lorsque les variations de températures sont moins rapides.

De plus on peut noter que les différences d'amplitude du flux de chaleur modulé observées pour les différentes périodes de modulation (figure 12) sont systématiquement, et notablement, supérieures à celles observées entre le verre broyé et le liquide trempé (figure 4). Cela indique que la conductivité thermique du lyophilisat est encore bien moins bonne que celle du verre broyé. Ce résultat est parfaitement cohérent avec la microstructure extrêmement alvéolée des lyophilisats qui leur confère une surface spécifique beaucoup plus grande (au moins un ordre de grandeur) que celle des verres broyés.

MDSC ($T = 60^{\circ}\text{C}$, $A = 0.5^{\circ}\text{C}$, $P=20'',40'',\dots,200''$)

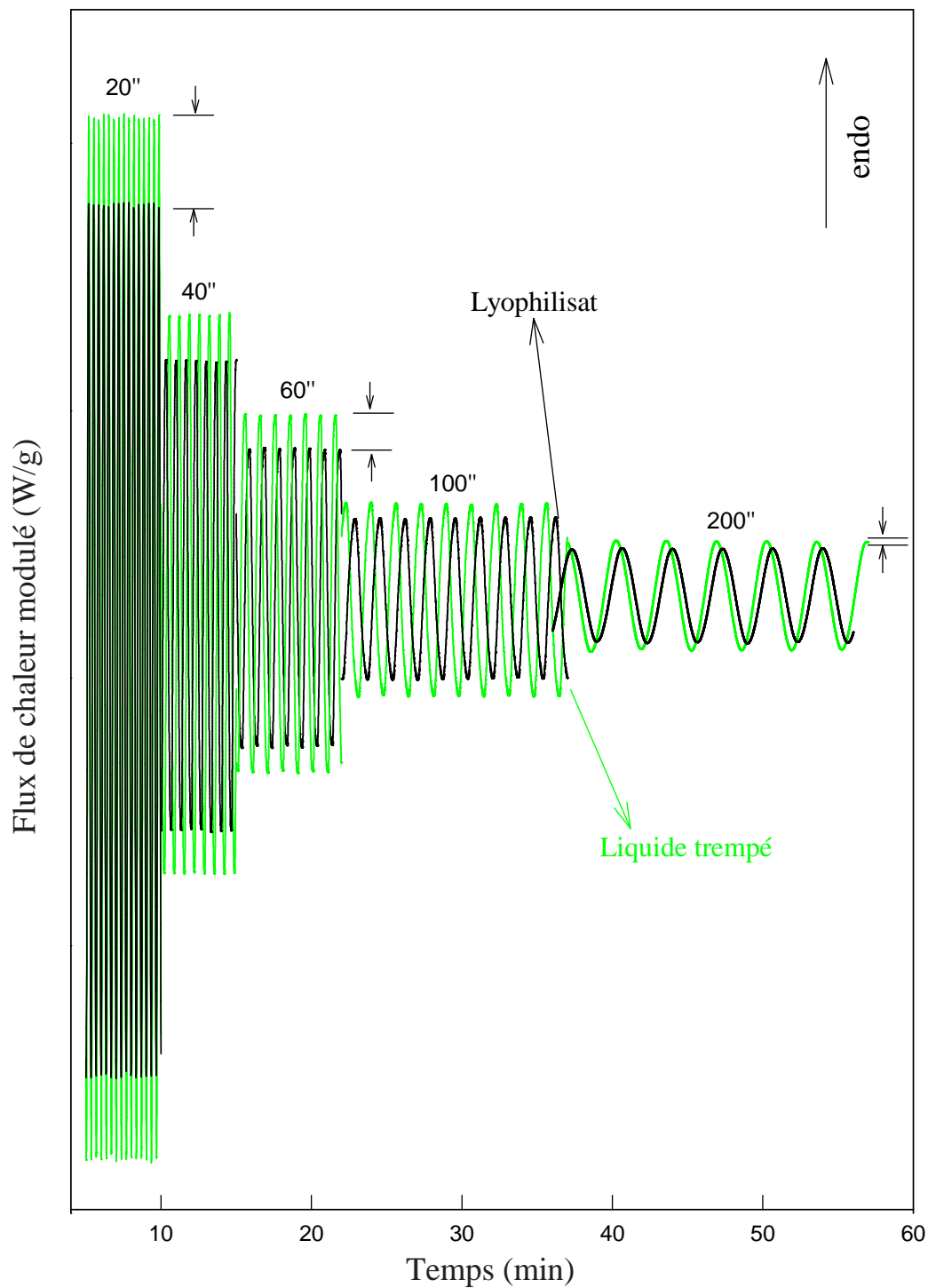


Figure 12: Flux de chaleur modulé du tréhalose enregistré en DSC modulée à une température $T=60^{\circ}\text{C}$ avec une amplitude $A=0.5^{\circ}\text{C}$, et pour différentes périodes de modulation ($P=20'',40'',60'',100'',200''$). Les deux jeux de signaux correspondent à l'échantillon lyophilisé et au verre (liquide trempé).

III. Conclusion

Les investigations menées dans ce chapitre mettent en évidence le caractère atypique de la transition vitreuse des verres broyés observée en DSC. Ils montrent en particulier que la transition vitreuse se manifeste par deux sauts de C_p consécutifs. Le premier survient à la même température que celui observé dans le liquide trempé. Le deuxième apparaît immédiatement après le premier. Il est d'amplitude plus faible et s'étale sur un domaine de température plus large.

Une série d'expériences exploitant les avantages spécifiques de la DSC à modulation de température nous a permis d'identifier clairement l'origine de ce double saut de C_p . Les résultats montrent qu'il est la conséquence indirecte de la microstructure finement divisée du verre broyé qui rend sa conductivité thermique apparente sensiblement plus faible que celle du liquide trempé massif (i.e. non broyé). En DSC, cette différence de conductivité thermique apparente se traduit par une différence de chaleur spécifique apparente. De ce fait:

- **A T_g** , on observe un saut de C_p d'amplitude semblable à celle du verre non broyé mais ce saut se produit ici entre deux valeurs de C_p artificiellement basses en raison de la faible conductivité thermique du verre broyé.
- **Au-dessus de T_g** , la viscosité diminue et l'échantillon amorphe finement divisé retrouve progressivement la microstructure dense et compacte classique d'un liquide. En d'autres termes: la poudre fine issue du broyage se transforme en une goutte liquide. Ce changement microstructural s'accompagne d'une restauration de la conductivité thermique du matériau et donc d'une augmentation apparente de sa chaleur spécifique. C'est cet effet qui est à l'origine du saut de C_p artificiel qui suit immédiatement la véritable transition vitreuse.

Le résultat précédent est de portée très générale puisque qu'un double saut de C_p peut potentiellement se manifester dans tous les matériaux amorphes ayant une microstructure propre à diminuer leur conductivité thermique apparente. C'est par exemple le cas de toutes les poudres amorphes et en particulier des verres obtenus par broyage du cristal. C'est aussi le cas des solides amorphes ayant une structure très alvéolée comme par exemple les lyophilisats. Nous avons d'ailleurs pu vérifier l'existence d'un double saut de C_p très prononcé dans les lyophilisats de tréhalose amorphes.

Nos investigations ont donc permis d'identifier et de caractériser certaines spécificités de la transition vitreuse des amorphes finement divisés. Elles devraient permettre d'éviter une mauvaise interprétation de nombreux thermogrammes de matériaux amorphes dont la microstructure est complexe.

IV. Référence

1. A. Aumelas, "*Broyage de composés pharmaceutiques: changement d'état physique et manipulation de la stabilité*". University of Lille 1. Th. doct. : Milieux denses mater (2008)
2. N. Dujardin, "*Vitrification à l'état solide du glucose et maîtrise de la mutarotation*". University of Lille1. Th. doct. : Milieux denses mater (2009)
3. W. Wang, "*Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals*". Inter J Pharma. **203**: 1-60. (2000)
4. F. René and M. Marin, "*Lyophilisation*". Techniques de l'ingénieur: document F3 240. (2008)
5. X. Tang and M. Pikal, "*Design of Freeze-Drying Processes for Pharmaceuticals: Practical Advice*". Pharmaceutical Research. **21**: 191. (2004)
6. F. Franks and T. Auffret, "*Freeze-drying of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals: : Principles and practice*". The Royal Society of Chemistry, Cambridge. (2007)
7. B. Mathieu, R. Kocklenberg, S. Blacher, R. Pirard, J.P. Pirard, R. Sobry, and G. Van Den Bossche, "*Texture control of freeze-dried resorcinol-formaldehyde gels*". Journal of Non-Crystalline Solids. **225**: 8. (1998)
8. T. Ishihara, I. Sugimoto, H. Habata, and H. Nakagawa, "*Stability of lyophilized sodium prasterone sulfate*". Journal of Parenteral Science and Technology. **35**: 88. (1981)

Chapitre 4 :
*Modification de niveau
enthalpique d'un verre de
tréhalose par broyage
mécanique*

Les verres sont des matériaux hors équilibre qui relaxent vers leur état d'équilibre métastable [1]. De ce fait, ils sont le siège d'évolutions structurales, dynamiques et enthalpiques au cours de vieillissements isothermes sous T_g . Ces évolutions isothermes sont une caractéristique essentielle des verres et leur compréhension est capitale pour l'utilisation de ces matériaux [2-5]. La complexité de la relaxation du verre vient essentiellement de ses caractères non exponentiels et non linéaire [6]. Le caractère non exponentiel indique que la relaxation ne peut être décrite par un temps de relaxation unique. Le caractère non linéaire indique, quant à lui, que les relaxations dépendent de l'histoire thermique du matériau. Ces relaxations complexes ont déjà fait l'objet d'un très grand nombre d'investigations et elles sont maintenant bien documentées (même s'elles ne sont pas encore totalement comprises) [1, 7-10]. Par contre, les études concernant la modification de l'état de relaxation d'un verre au cours d'une opération de broyage restent très rares. Des études menées au laboratoire par Sylvain Desprez ont cependant permis de montrer que le cryobroyage d'un verre vieilli induit un rajeunissement fulgurant de ce verre [11]. Cela signifie que, lors d'un cryobroyage, le verre regagne rapidement l'enthalpie qu'il a perdue au cours d'un vieillissement isotherme sous T_g . D'autres études menées par Angeline Aumlas ont mis en évidence l'existence de relaxations enthalpiques inhabituelles sous T_g dans un verre de trehalose obtenu par broyage mécanique du cristal [12]. De telles relaxations ont également été détectées dans certains verres obtenus par hypertrempe d'un liquide [13-18]. Elles laissent donc penser que le broyage mécanique permet d'engendrer des verres de très haute énergie.

Dans ce chapitre, nous allons étudier en détail les évolutions enthalpiques d'un verre de trehalose (obtenu par trempe du liquide) au cours d'une opération de broyage à température ambiante. L'objectif est ici d'étudier à la fois, le rajeunissement du verre et la formation de son caractère hypertrempé, sur un seul et même échantillon et au cours d'une même opération de broyage. Ce chapitre sera divisé en quatre parties. Dans la première partie nous rappellerons brièvement les caractéristiques essentielles de la relaxation des verres de liquides sous T_g ainsi que les principales manifestations calorimétriques de cette relaxation. Dans la deuxième partie, nous caractériserons la relaxation enthalpique d'un verre de trehalose obtenu par trempe du liquide au cours d'un long vieillissement isotherme sous T_g . La troisième partie concernera l'étude de la relaxation enthalpique de ce verre vieilli de trehalose, au cours d'une opération de broyage à température ambiante. Et, dans la quatrième partie, nous utiliserons la calorimétrie isotherme de dissolution pour comparer le niveau enthalpique du verre broyé à ceux du verre non broyé, du verre vieilli, et du verre obtenu par broyage du cristal. Cette technique devrait permettre d'établir de manière directe si, oui ou non, le broyage mécanique permet d'atteindre des états vitreux de haute énergie semblables à ceux obtenus par hypertrempe d'un liquide.

I. La relaxation des verres sous T_g et ses manifestations calorimétriques.

I.1. Refroidissement, sous refroidissement et vitrification du liquide

Lors du refroidissement d'un liquide moléculaire sous T_m , il est fréquent que la cristallisation soit évitée et que des états métastables de sous refroidissement profonds puissent être atteints. Au cours d'un tel refroidissement, la mobilité des molécules qui compose le liquide diminue. De ce fait, la réorganisation structurale des molécules nécessaire au maintien de l'équilibre thermodynamique métastable à chaque température devient de plus en plus difficile. Lorsque cette réorganisation ne peut plus accommoder le changement de température, le liquide métastable entre dans une situation non ergodique - ie: hors équilibre - qualifiée d'état vitreux. La température à laquelle la mise hors équilibre du liquide se produit est la température de transition vitreuse T_g . En dessous de T_g , les réarrangements structuraux sont cinétiquement bloqués sur l'échelle de temps du refroidissement, de sorte qu'ils n'apportent plus aucune contribution aux grandeurs thermodynamiques telle que l'enthalpie (H) par exemple. Les évolutions schématiques de l'enthalpie et de la chaleur spécifique d'un liquide au cours de son refroidissement et de son réchauffage sont représentées sur la figure 1. A température assez haute la mobilité moléculaire est suffisamment grande pour que l'enthalpie $H(T)$ du liquide suive la courbe d'équilibre métastable. Par contre, à plus basse température le temps de relaxation structural s'allonge et la courbe $H(T)$ s'écarte de l'équilibre pour devenir, à peu de chose près, parallèle à celle du cristal. Cette évolution caractéristique de $H(T)$ de part et d'autre de T_g engendre également une discontinuité de la chaleur spécifique (C_p) du liquide qui est en fait la dérivée de H par rapport à la température:

$$C_p = \left(\frac{\partial H}{\partial T} \right)_p \quad (11)$$

I.2. Relaxation du verre

Aux températures inférieures à T_g , le liquide trempé est dans une situation hors équilibre et a une tendance naturelle à évoluer vers son état d'équilibre métastable. Cela signifie que des relaxations structurales lentes engendrent des modifications de la configuration moléculaire du liquide qui amènent progressivement la courbe $H(T)$ en coïncidence avec celle du liquide d'équilibre. Comme cela est illustré sur la figure 1, l'amplitude potentielle de cette relaxation augmente avec le degré de sous-refroidissement. Il en est de même pour les temps de relaxation qui gouvernent cette évolution. C'est pour ces deux raisons que les temps de vieillissement nécessaires pour atteindre l'état d'équilibre métastable du liquide sous T_g deviennent rapidement inaccessibles à l'expérience lorsque le sous-refroidissement augmente. En théorie, on pourrait aussi imaginer que le liquide trempé relaxe vers un état cristallin plus

stable que le liquide métastable. Cependant, l'état liquide d'équilibre est toujours beaucoup plus accessible au verre qui relaxe que l'état cristallin dont la formation nécessite des réarrangements structuraux beaucoup plus importants. Nous négligerons donc cette possibilité de recristallisation qui en pratique ne survient quasiment jamais.

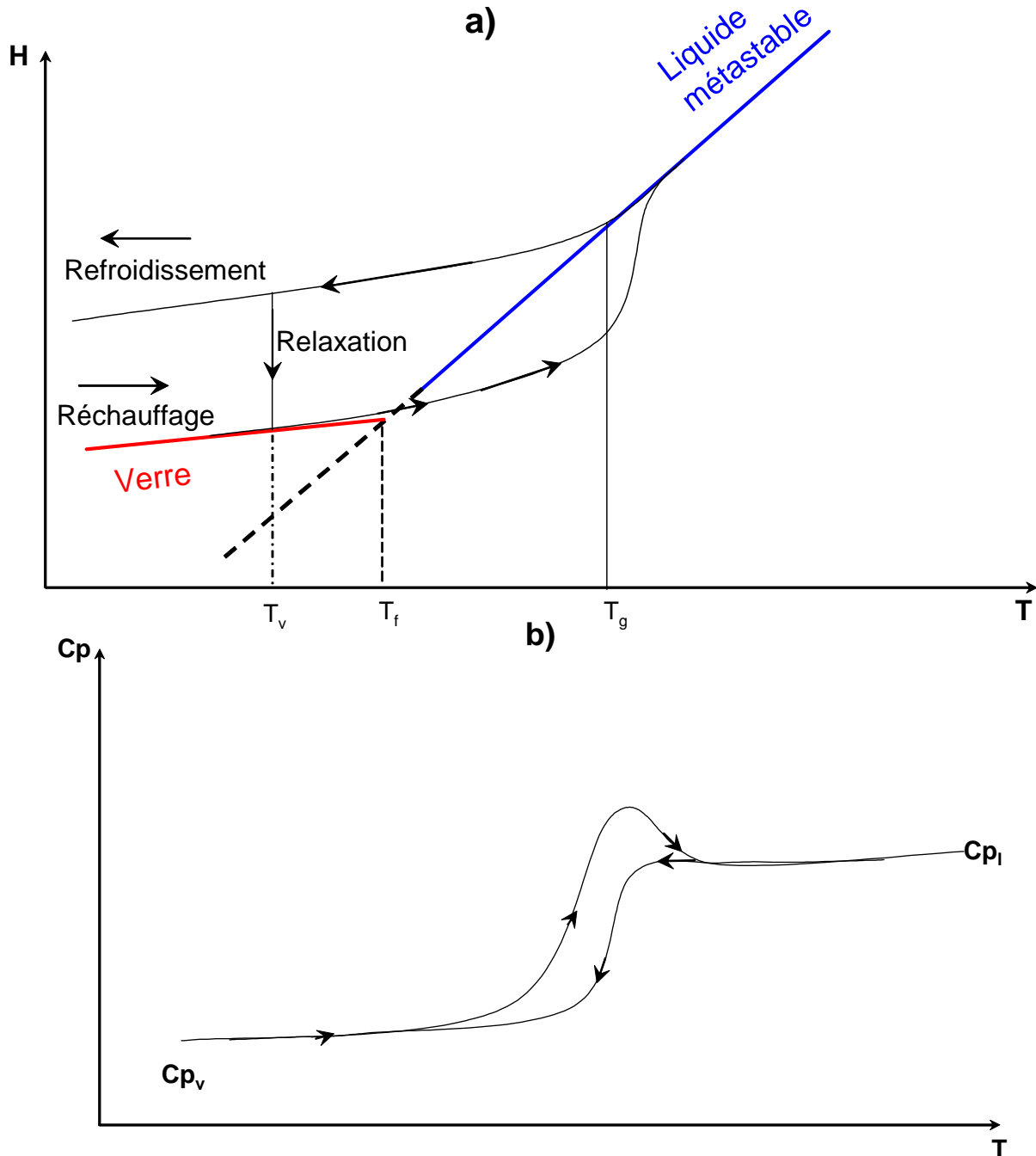


Figure 1 : Évolutions schématiques de l'enthalpie (figure 1a) et de la chaleur spécifique (figure 1b) d'un liquide au cours de son refroidissement et de son réchauffage. T_v , T_f et T_g sont respectivement, la température de vieillissement, la température fictive, et la température de la transition vitreuse. Cp_l est la courbe de la chaleur spécifique du liquide au cours de son refroidissement, et Cp_v est ma courbe de la chaleur spécifique du verre au réchauffage

1.3. Réchauffage du verre

Au cours du réchauffage d'un verre vieilli, la courbe $H(T)$ suit une évolution parallèle à celle suivie lors du refroidissement initial mais à un niveau inférieure en raison de l'enthalpie perdue au cours du vieillissement (figure 1). Dans ces conditions la courbe $H(T)$ croise la courbe d'équilibre sans pour autant être véritablement à l'équilibre car dans ce domaine de température la mobilité moléculaire est insuffisante. Ce n'est donc qu'à l'approche de T_g que la mobilité moléculaire permet au verre de rejoindre définitivement la courbe d'équilibre métastable du liquide trempé. Cela signifie que le système regagne assez brusquement l'enthalpie qu'il a perdu lors du vieillissement sous T_g de sorte que la courbe $H(T)$ présente transitoirement une pente supérieure à celle de la courbe d'équilibre. Cette forte pente est directement à l'origine de l'endotherme qui termine le saut de C_p à T_g et son enthalpie permet d'évaluer l'état relaxationnel atteint par le verre à la fin du vieillissement.

1.4. Température fictive du verre

En pratique, le niveau de relaxation d'un verre est souvent décrit par sa température fictive T_f [18-19] (figure 2). Cette température est déterminée par intégration des évolutions enthalpiques du verre subies au cours de son histoire thermique. La définition prise pour T_f est donnée par:

$$H(T) = H(T_f) - (H(T_f) - H(T)) = H(T_f) - \int_T^{T_f} C_p dT \quad (12)$$

Avec :

$H(T)$: L'enthalpie mesurée.

$H(T_f)$: La valeur d'équilibre de l'enthalpie à la température T_f

C_p : La chaleur spécifique du verre.

Graphiquement, T_f correspond donc à l'intersection des courbes enthalpiques du verre et du liquide obtenue par extrapolation comme indiqué sur le schéma de la figure 1. La valeur de T_f ainsi définie dépend donc clairement de l'histoire thermique de l'échantillon. Elle est d'autant plus basse que la relaxation a été longue et rapide lors du séjour de l'échantillon sous T_g . On peut également noter, que dans l'hypothèse où le verre relaxe vers son état d'équilibre la valeur de la température fictive T_f est nécessairement supérieure ou égale à celle de la température T_v où le vieillissement a eu lieu: $T_f \geq T_v$.

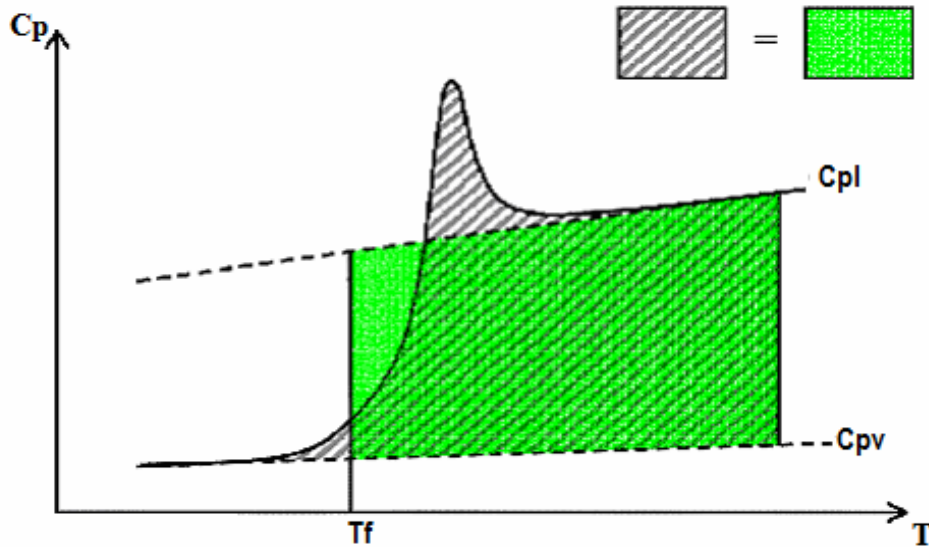


Figure 2 : Illustration schématique de la détermination graphique de la température fictive d'un verre par calorimétrie. La courbe en trait plein est la courbe typiquement observée au réchauffage d'un verre de liquide. Les lignes en tiretés C_{pl} et C_{pv} correspondent respectivement aux courbes de C_p extrapolées du liquide et du verre. T_f est la température fictive du verre. Elle est déterminée de sorte que l'aire hachuré soit égale à l'aire vert.

1.5. Détermination expérimentale de la température fictive du verre

La détermination expérimentale de T_f se fait généralement directement à partir de la courbe de chaleur spécifique de l'échantillon par une résolution graphique qui découle du bilan enthalpique suivant:

$$H_2 - H_1 = (H_2 - H_{Tf}) + (H_{Tf} - H_1) \quad (13)$$

En terme de chaleur spécifique, l'équation (13) s'écrit:

$$\int_{T_1}^{T_2} C_p dT = \int_{T_f}^{T_2} C_{p_l} dT + \int_{T_1}^{T_f} C_{p_v} dT = \int_{T_f}^{T_2} C_{p_l} dT + \int_{T_1}^{T_2} C_{p_v} dT + \int_{T_2}^{T_f} C_{p_v} dT \quad (14)$$

Dans cette équation, T_1 et T_2 sont des températures situées respectivement en dessous et au-dessus de la zone de transition vitreuse c'est-à-dire dans les domaines du verre et du liquide métastable. C_{p_v} et C_{p_l} sont les chaleurs spécifiques du verre et du liquide métastable

D'une façon plus simple, l'équation 14 s'écrit :

$$\int_{T_1}^{T_2} (C_p - C_{p_v}) dT = \int_{T_f}^{T_2} (C_{p_1} - C_{p_v}) dT \quad (15)$$

Les termes situés à droite et à gauche de cette égalité correspondent graphiquement aux zones grise et verte schématisées sur la courbe de chaleur spécifique de la figure 2. La résolution graphique de l'équation 15 consiste donc à déterminer la température T_f pour laquelle les aires grise et verte ont la même surface.

II. Relaxation enthalpique du tréhalose sous Tg

Dans cette partie nous caractérisons la relaxation enthalpique du tréhalose vitreux par DSC. Pour cela, des échantillons de tréhalose cristallin ont été chauffés dans un four (Binder) jusqu'à leur point de fusion ($T_m=210$ °C), refroidis à la température ambiante avec une trempe rapide et recuit à 105 °C (T_g-14 °C) pendant des temps de recuit variant de 0 min à 162 h. La figure 3 montre les thermogrammes de DSC modulée enregistrés au réchauffage de ces échantillons vieilliss. Ces thermogrammes ont été enregistrés avec une vitesse moyenne de chauffage de 5 °C/min, une amplitude de modulation de 0.663 °C et une période de modulation de 50 sec. Ils révèlent tous un pic endothermique qui termine le saut de Cp à Tg. Ce pic est caractéristique des verres vieilliss sous Tg et correspond au rattrapage de l'enthalpie perdue par le verre au cours de sa relaxation sous Tg. Son développement continu lorsque le temps de recuit augmente est donc le reflet de la relaxation enthalpique du verre lors de son recuit isotherme sous Tg.

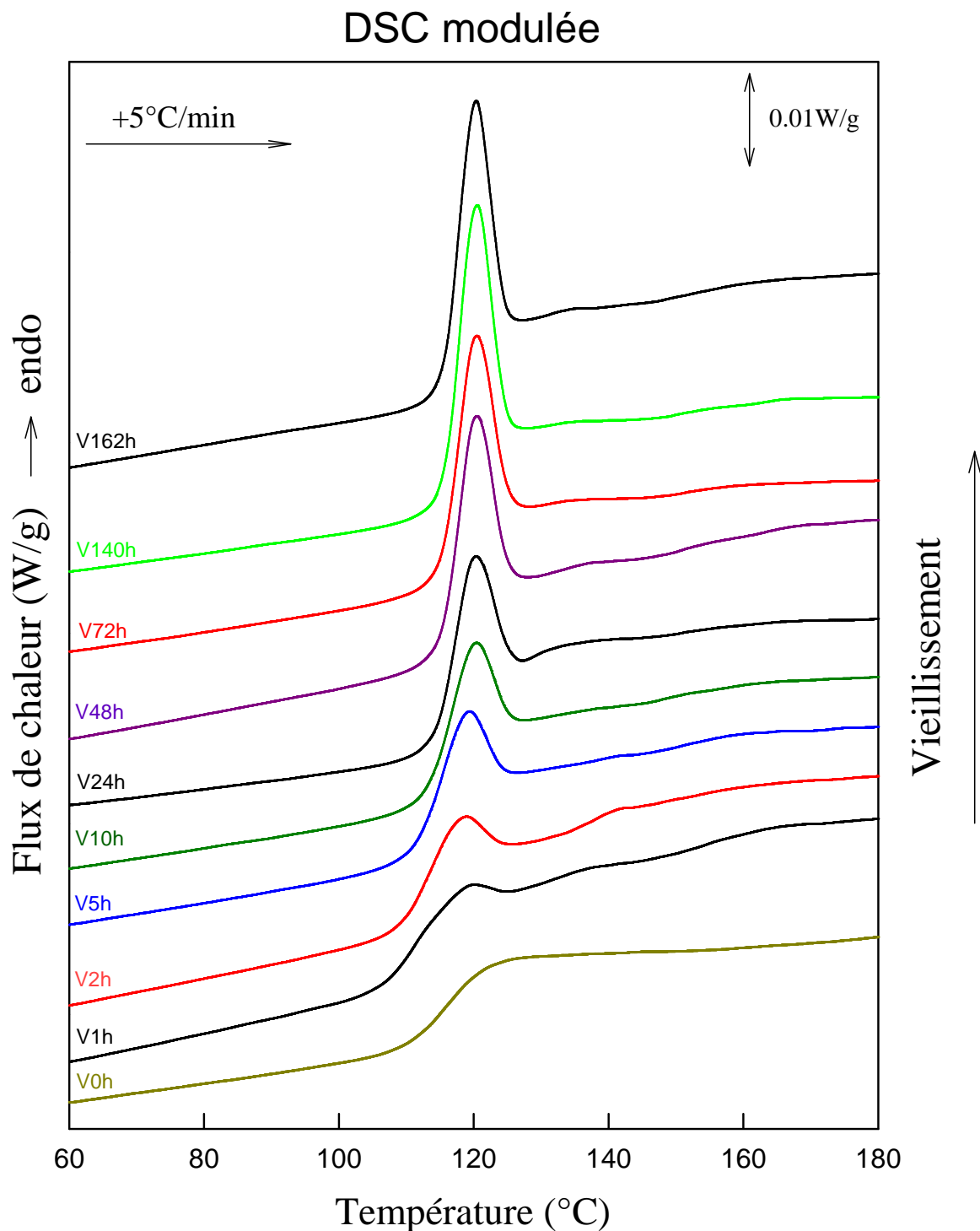


Figure 3 : Évolution des thermogrammes du tréhalose liquide trempé après différents temps de vieillissement à 105 °C ($T_g - 14$ °C) allant de 0 min à 162 h. Les thermogrammes ont été enregistrés au réchauffage à la vitesse de 5 °C/min, avec une amplitude de modulation $A = 0.663$ °C et une période de modulation $P = 50$ sec

Les figures 4a et 4b montrent les signaux respectivement réversibles et non réversibles associés aux thermogrammes précédents (figure 3). Les signaux réversibles (figure 4a) montrent uniquement un saut de chaleur spécifique

d'amplitude ($\Delta C_p = 0.49 \text{ J}/(\text{g}\cdot^\circ\text{C})$) constante situé à $T_g = 119 \text{ }^\circ\text{C}$. Ce saut correspond à la transition vitreuse proprement dite qui est un phénomène essentiellement réversible. Les signaux non réversibles (figure 4b) montrent quant à eux un endotherme situé juste au-dessus de $119 \text{ }^\circ\text{C}$ qui se développe avec le temps de recuit. Cet endotherme est clairement la signature du rattrapage enthalpique du verre qui est un phénomène purement non réversible. La DSC modulée est donc ici parfaitement adaptée pour découpler le saut de C_p à T_g de l'endotherme de relaxation et permet de déterminer facilement et avec précision l'enthalpie associée à cette relaxation.

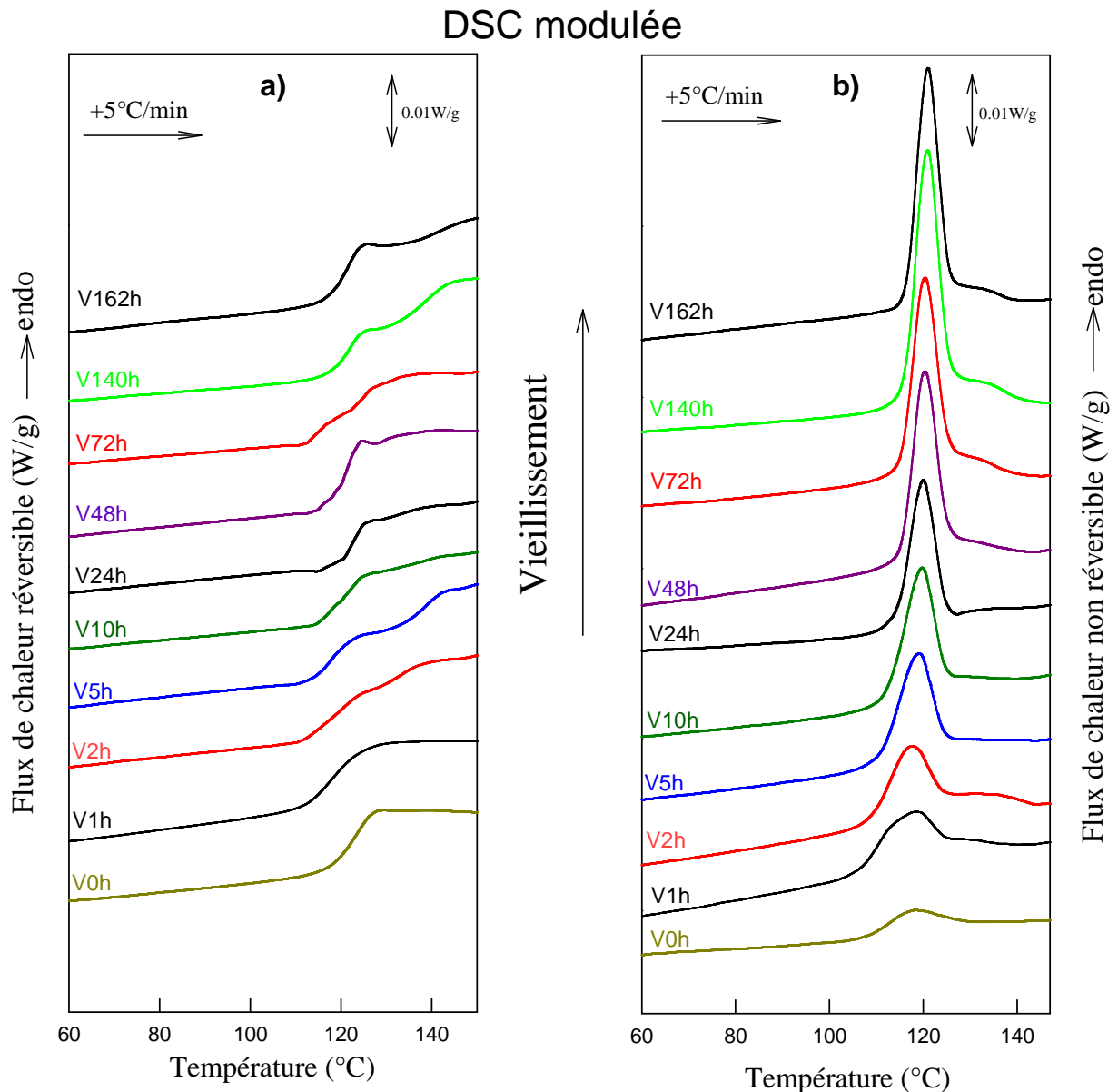


Figure 4. Flux de chaleur réversible (figure a) et flux de chaleur non réversible (figure b) du tréhalose liquide trempé vieilli à $105 \text{ }^\circ\text{C}$ ($T_g - 14 \text{ }^\circ\text{C}$) pendant des durées variant de 0 à 162 h. Les signaux ont été enregistrés au réchauffage à la vitesse de $5 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, avec une amplitude de modulation $A = 0.663 \text{ }^\circ\text{C}$ et une période de modulation $P = 50 \text{ sec}$.

Il faut cependant noter que l'enthalpie associée à l'endotherme observé dans le signal non réversible n'est pas exactement celle associée à la relaxation. En effet, le signal non réversible est obtenu simplement par différence du flux de chaleur total et du flux de chaleur réversible qui sont deux signaux correspondant à des échelles de temps différentes. Le flux total est sensible à la vitesse moyenne de chauffage (5 °C/min dans notre cas) alors que le flux réversible est sensible à la période de modulation (50 sec dans notre cas). De ce fait, le saut de Cp associé à la transition vitreuse ne survient pas exactement à la même température dans les deux signaux. Quelques degrés d'écart sont généralement observés. La différence des deux signaux génère donc inévitablement un petit pic artificiel (exothermique ou endothermique) dans le signal non réversible qui vient s'ajouter à l'endotherme de relaxation. Cet artefact apparaît le plus clairement lors du refroidissement d'un liquide puisque dans ce cas la transition vitreuse n'est accompagnée d'aucun processus de relaxation. La figure 5 qui présente les flux de chaleur total, réversible et non réversible au cours du refroidissement d'un échantillon de tréhalose fondu illustre parfaitement ce point. On voit très bien en particulier un décalage de 4 °C des sauts de Cp à Tg du flux de chaleur et du signal réversible qui induit un léger endotherme dans le signal non réversible qui devrait être parfaitement plat dans ce domaine de température. Cet endotherme de 1.77 J/g est donc une contribution du signal réversible apparaissant dans le signal non réversible et doit être systématiquement retranchée des enthalpies de relaxation déterminées à partir des endothermes de la figure 4b.

L'analyse des signaux non réversibles de la figure 4b, corrigés de l'artefact précédent, nous a permis de déterminer l'évolution temporelle de l'enthalpie de relaxation lors du vieillissement isotherme à 105 °C. Cette évolution est reportée sur la figure 6, et les données correspondant à l'évolution de l'enthalpie de relaxation au cours du vieillissement sont reportées dans le tableau 1.

Temps du vieillissement (heures)	Enthalpie H (J/g)	Enthalpie H _{artéfact} (J/g)	Enthalpie H _{corrigée} (J/g)
0	-	-	-
1	4.61	1.77	2.84
2	5.93	1.77	4.16
5	7.02	1.77	5.25
10	7.92	1.77	6.15
24	9.28	1.77	7.51
48	10.41	1.77	8.64
72	11.23	1.77	9.46
140	12.23	1.77	10.46
162	12.50	1.77	10.73

Tableau 1 : Enthalpies des pic endothermiques de relaxation du tréhalose amorphe en fonction du temps de vieillissement. La colonne 3 représente l'enthalpie du pic artificiel observé dans le signal non réversible.

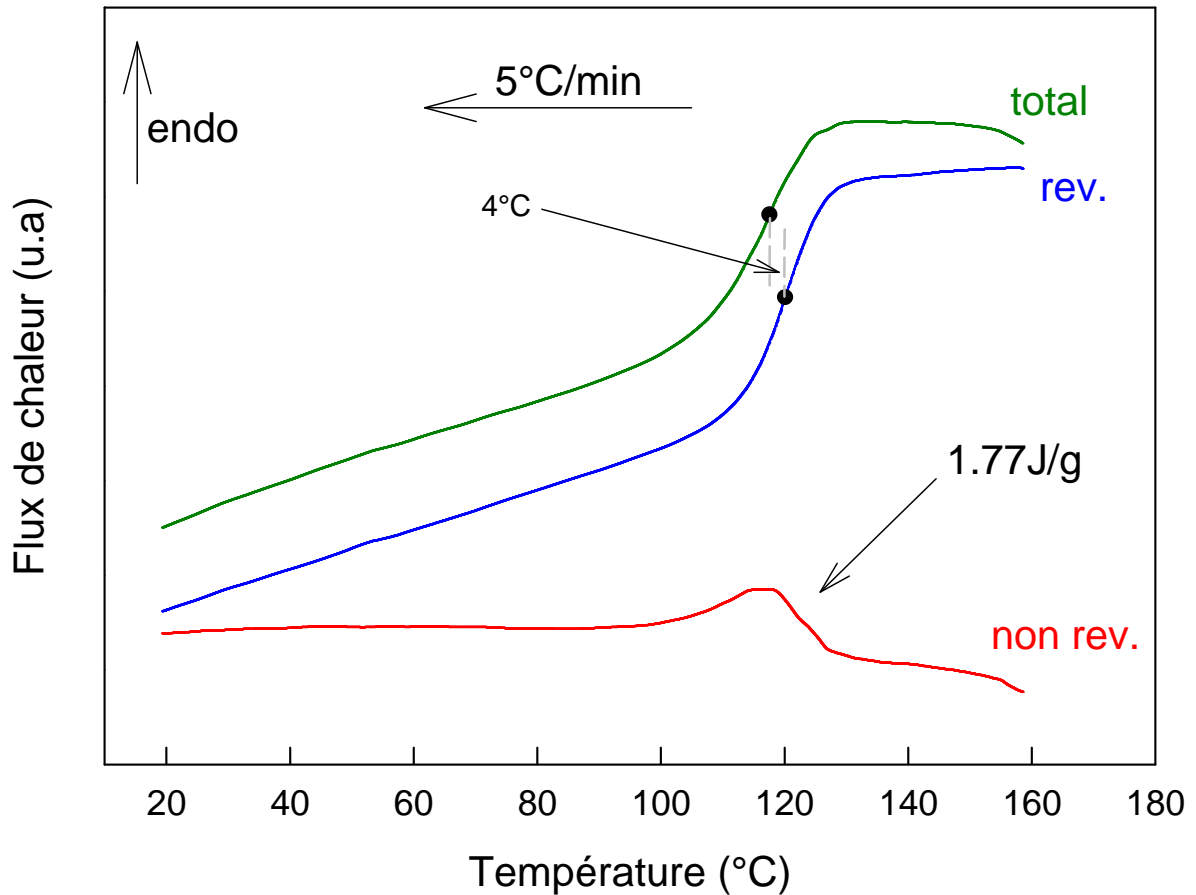


Figure 5 : Evolutions des flux de chaleur total (courbe verte), réversible (courbe bleue) et non réversible (courbe rouge) au cours du refroidissement d'un échantillon de tréhalose fondu. On remarque un décalage de 4 °C entre le saut de chaleur spécifique vu sur le signal réversible et celui vu sur le flux de chaleur total. De ce fait le signal non réversible résultant de la différence des flux de chaleur total et réversible, présente un endotherme à T_g qui est sans signification physique.

[NB] il est à noter que ces thermogrammes enregistrés au refroidissement, ont été multipliés par -1 pour pouvoir être plus commodément comparés aux thermogrammes enregistrés au chauffage

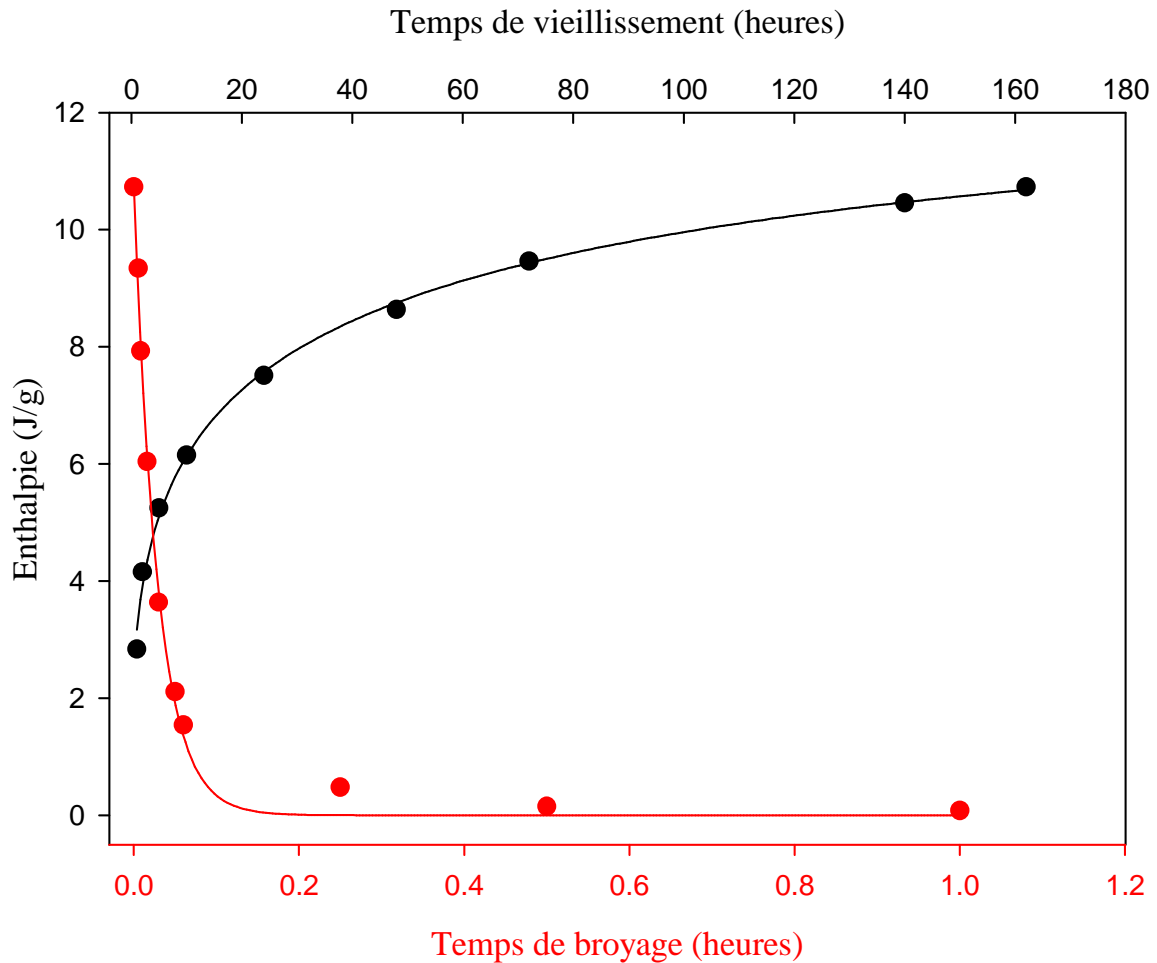


Figure 6 : Évolution de l'enthalpie de relaxation du tréhalose liquide trempé en fonction du temps du vieillissement (●) et du temps du broyage (●). La courbe noire présente un meilleur ajustement sur l'exponentielle étirée. La courbe rouge présente un meilleur ajustement sur l'exponentielle simple

On constate que la relaxation ralentit continûment mais qu'elle n'est toujours pas terminée après 162 h de recuit. Cela indique que ce vieillissement n'est pas suffisamment long pour que le verre atteigne l'état d'équilibre métastable du liquide sous refroidi à 105 °C. La courbe en trait plein représente le meilleur ajustement des données expérimentales par la fonction de Kohlrausch-Williams-Watt (KWW) encore appelée exponentielle étirée [19, 20]:

$$H(t) = (1 - \exp(-(t/\tau)^\beta)) \Delta H^\infty \quad (16)$$

Il est obtenu pour un temps de relaxation $\tau = 34$ h et un paramètre $\beta = 0.36$. Le paramètre β est l'exposant de non exponentialité et sa valeur inférieure à 1 est caractéristique des verres. Elle est généralement attribuée à l'existence d'une distribution des temps caractéristiques associés à la relaxation structurale des liquides sous refroidis [21]. ΔH^∞ est l'enthalpie du verre vieilli au temps infini.

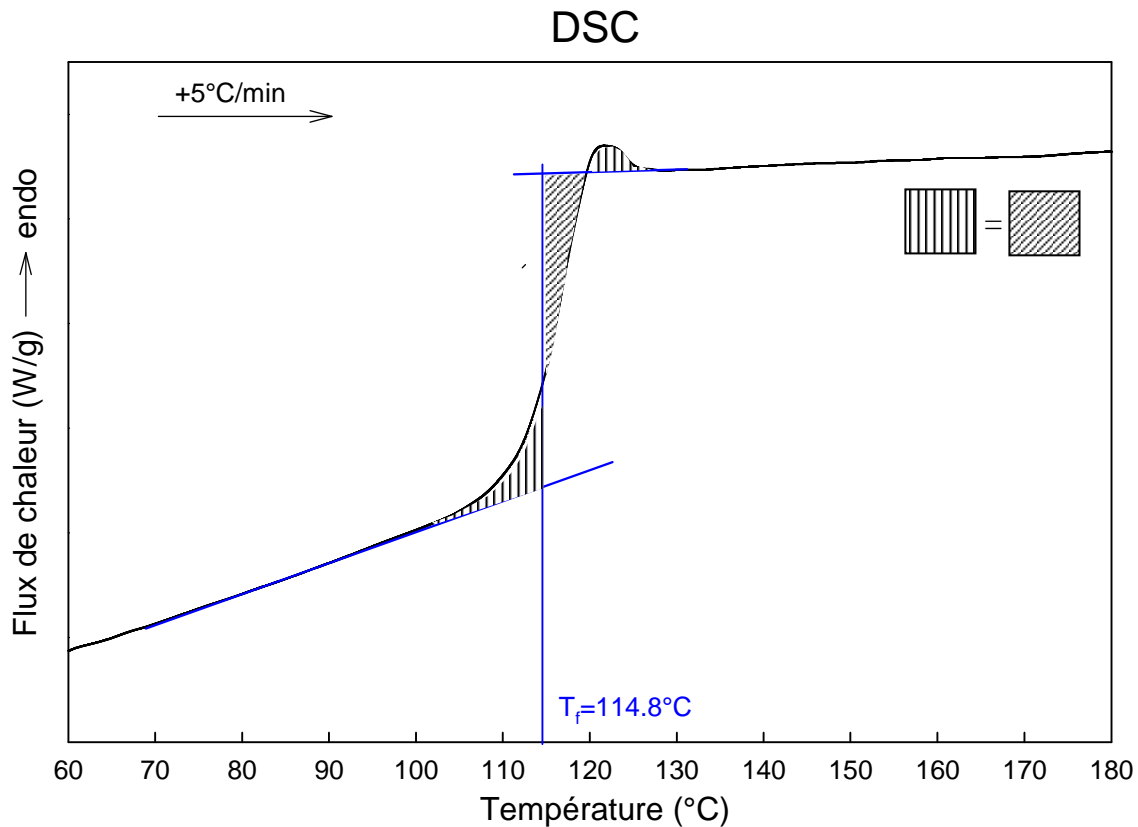


Figure 7 : Thermogramme d'un échantillon de liquide trempé non vieilli enregistré au réchauffage à la vitesse de 5 °C/min. Les zones hachurées ont la même surface. Elles illustrent la détermination de la température fictive qui est ici $T_f = 114.8^\circ\text{C}$

Les figures 7 et 8 reprennent les thermogrammes des échantillons de tréhalose non vieilli et vieilli 162 h à 105 °C et présentent le calcul de la température fictive pour ces deux échantillons. Pour l'échantillon vieilli (figure 8), le calcul est perturbé par la dérive du flux de chaleur au-dessus de T_g liée à l'amélioration de la conductivité thermique lors de la transition vitreuse (cf chapitre 3). Pour nous affranchir de cette dérive artificielle, nous avons remplacé la portion de scan située au dessus de T_g par la portion de scan équivalente enregistrée au cours du deuxième passage (courbe en pointillés). Les résultats obtenus indiquent que $T_f = 114.8^\circ\text{C}$ pour l'échantillon non vieilli et $T_f = 106.0^\circ\text{C}$ pour l'échantillon vieilli 162 h. On constate que la température fictive de l'échantillon fortement vieilli est nettement inférieure à celle de l'échantillon non vieilli ce qui traduit la relaxation importante de l'échantillon au cours du vieillissement. Cette température reste cependant légèrement supérieure à la température de recuit ce qui confirme que la relaxation n'a pas tout à fait permis d'atteindre le niveau du liquide métastable.

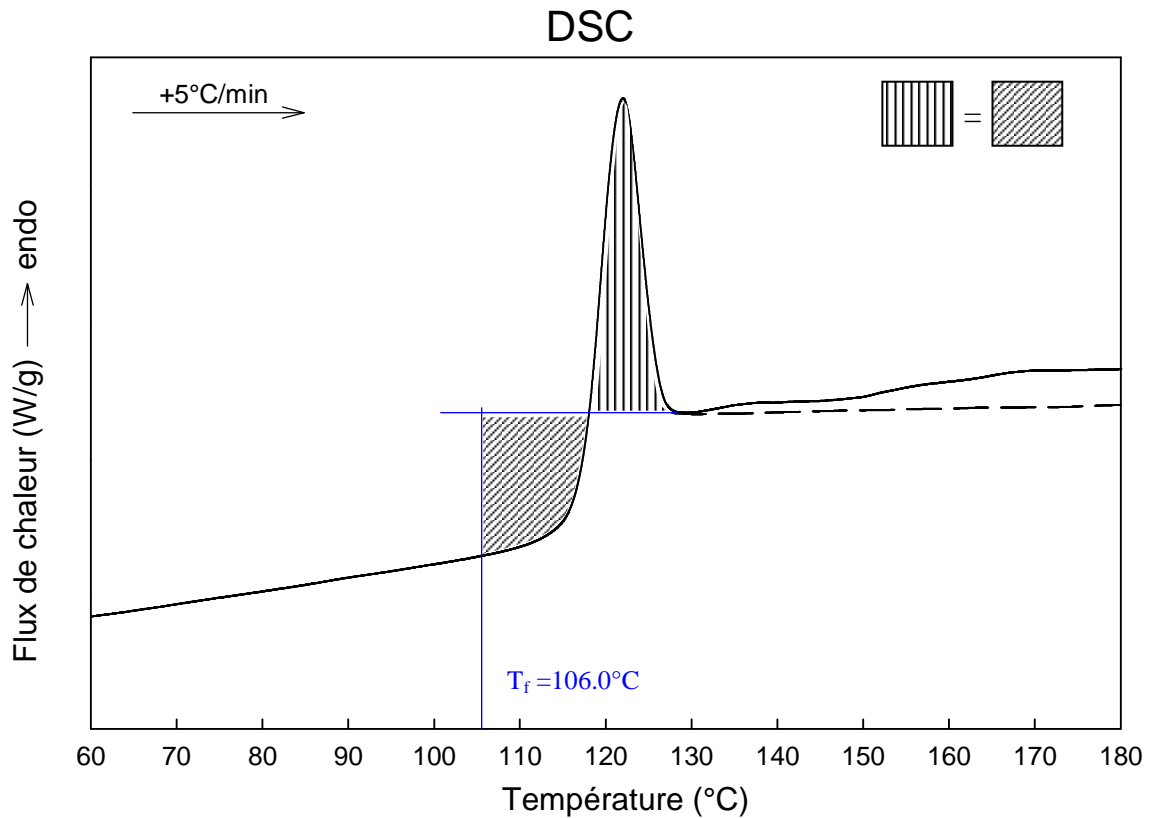


Figure 8 : Thermogramme d'un échantillon de liquide trempé vieilli 162 h à 105 °C enregistré au réchauffage à la vitesse de 5 °C/min. Les zones hachurées ont la même surface. Elles illustrent la détermination de la température fictive qui est ici $T_f=106.0$ °C. La courbe en pointillée représente la partie située au dessus de la transition vitreuse enregistrée lors du 2eme passage de l'échantillon.

III. Evolutions enthalpiques du tréhalose vitreux sous broyage

Nous nous intéressons ici aux évolutions enthalpiques d'échantillons de tréhalose vitreux au cours d'une opération de broyage. Pour cela, deux échantillons de tréhalose cristallin de 1 g chacun ont été fondus dans un four, puis refroidis brutalement sur une plaque froide à 0 °C. Le premier a ensuite été soumis à un traitement isotherme identique à celui utilisé au paragraphe précédent ie: 162 h à 105 °C suivi d'un refroidissement à température ambiante. Le deuxième n'a par contre subi aucun traitement thermique supplémentaire et a été utilisé tel quel. Chaque échantillon a ensuite été broyé à température ambiante pendant 10 h à l'aide d'un broyeur planétaire (pulvérisette 7) fonctionnant à la vitesse de 400 tours / min. Quelques milligrammes d'échantillon ont été prélevés régulièrement au cours du broyage et analysés par DSC à modulation de température avec une vitesse moyenne de chauffage de 5 °C/min, une amplitude de modulation de 0.663 °C et une période de 50 sec. Il est à noter que le broyage induit une augmentation importante de la surface spécifique de la poudre. Cela entraîne inévitablement une légère adsorption d'eau par l'échantillon au cours du broyage et lors de sa préparation post broyage pour les analyses. Cet effet est particulièrement sensible dans le tréhalose qui est un sucre par nature hygroscopique. Préalablement aux analyses DSC, les échantillons broyés ont donc été systématiquement séchés à 70 °C pendant 20 min. Cette déshydratation permet de s'assurer que les effets détectés en DSC sont bien liés au broyage lui-même et non au relargage d'une fraction d'eau résiduelle.

III.1. Résultats (temps de broyage inférieurs à 1 h)

La figure 9 montre l'évolution du thermogramme de l'échantillon vieilli 162 h, au cours des 10 heures de broyage. L'échantillon non broyé présente un saut de Cp à 119 °C caractéristique de la transition vitreuse du tréhalose, surmonté d'un large endotherme. Ce large endotherme correspond au rattrapage de l'enthalpie perdue par le verre au cours de son vieillissement. Les autres thermogrammes montrent l'évolution de cet endotherme au cours des 10 h broyage. On constate une diminution rapide de cet endotherme jusqu'à 1 h de broyage. Pour des temps de broyage supérieurs l'enthalpie associée à ce pic ne diminue plus. Elle reste stationnaire et non nulle.

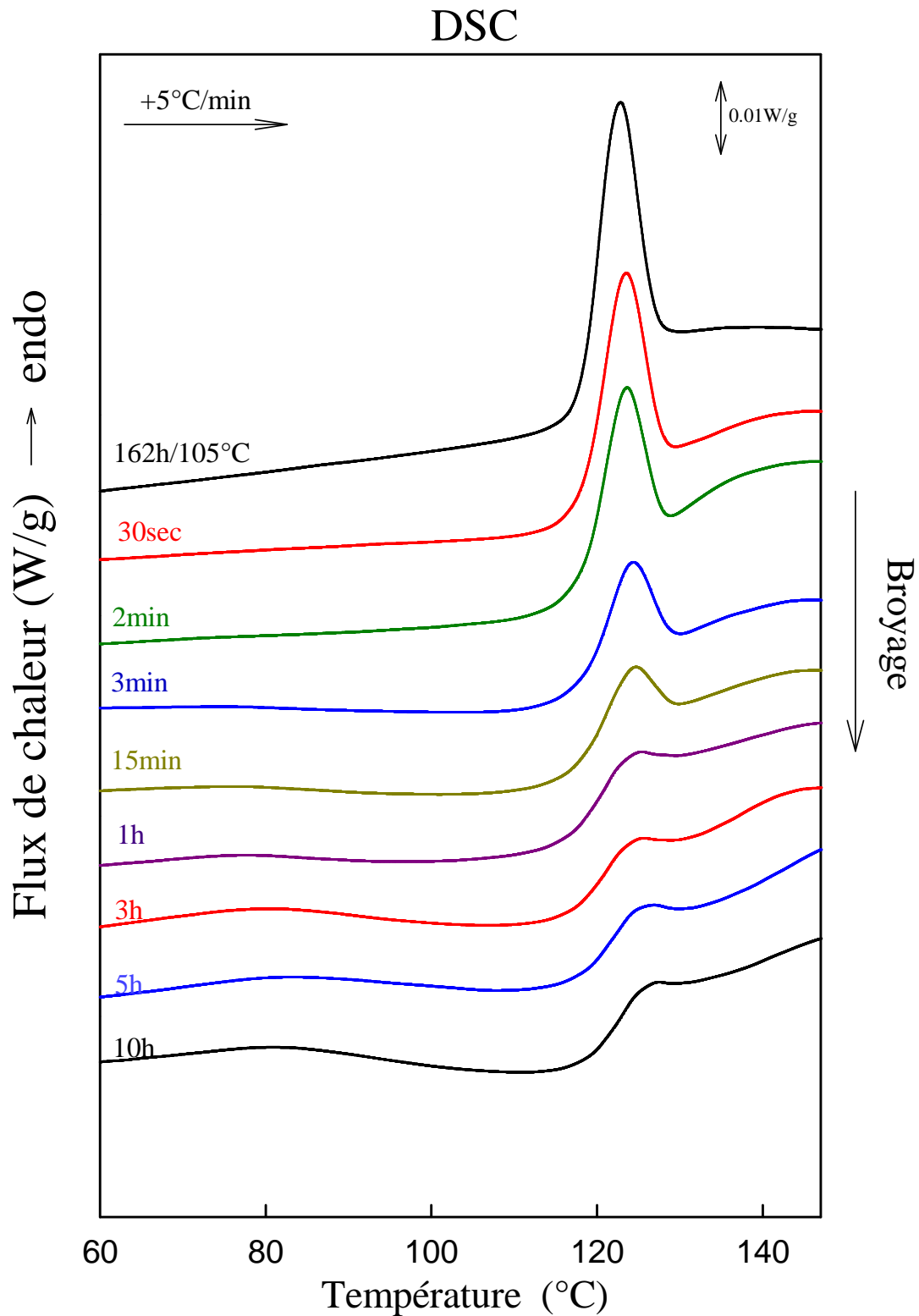


Figure 9 : Thermogrammes du tréhalose liquide trempé vieilli 162 h à 105 °C et broyé à température ambiante, pour différents temps de broyage allant de 30 sec à 10 h. Ils ont été enregistrés au réchauffage à la vitesse de 5 °C/min, avec une amplitude de modulation $A = 0.663$ °C et une période de modulation $P = 50$ sec

Les effets précédents sont plus clairement vus sur les figures 10a et 10b qui présentent les évolutions des flux de chaleur réversibles et non réversibles au cours du broyage. Ces signaux permettent de déconvoluer le saut de Cp à Tg (phénomène réversible) de l'endotherme de relaxation (phénomène non réversible). Cela permet donc d'étudier plus précisément chacun de ces événements enthalpiques. On constate sur le signal réversible que le saut de chaleur spécifique à Tg n'évolue pas au cours du broyage: il se produit toujours à la même température et son amplitude est constante. Cela indique que l'état structural du verre est en grande partie préservé. Il ne semble, en particulier, n'y avoir ni cristallisation notable sous broyage ni densification du verre qui se traduirait par une élévation du Tg. Le signal non réversible montre quant à lui très clairement la diminution de l'enthalpie de relaxation du verre au cours de la première heure de broyage. De plus, l'absence de saut de Cp dans le signal non réversible permet une quantification précise de l'enthalpie de relaxation. Cependant, comme expliqué précédemment dans la partie B, cet endotherme inclus une contribution artificielle provenant du signal réversible. Elle est due au décalage des températures de transition vitreuse détectées sur les flux de chaleur total et réversible. Il est donc nécessaire de corriger l'enthalpie de relaxation de la faible contribution (1.77 J/g) artificielle du signal réversible déjà évaluée dans la partie précédente. (Pour rappel, cette évaluation ce fait au cours du refroidissement du liquide qui ne présente aucun signe de relaxation enthalpique). L'évolution de l'enthalpie de relaxation ainsi corrigée est reportée sur la figure 6, et les données correspondantes sont reportées dans le tableau 2.

Temps du broyage (minutes)	Enthalpie H (J/g)	Enthalpie H _{arctéfact} (J/g)	Enthalpie H _{corrigée} (J/g)
0.00	12.50	1.77	10.73
0.33	11.11	1.77	9.34
0.50	9.70	1.77	7.93
1.00	7.81	1.77	6.04
2.00	5.41	1.77	3.64
3.00	3.88	1.77	2.11
4.00	3.31	1.77	1.54
15.00	2.25	1.77	0.48
30.00	1.92	1.77	0.15
60.00	1.85	1.77	0.08

Tableau 2 : Enthalpies des pics endothermiques de relaxation du tréhalose amorphe vieilli 162 h à 105 °C, pour différents temps de broyage. La colonne 3 représente l'enthalpie du pic artificiel observé dans le signal non réversible.

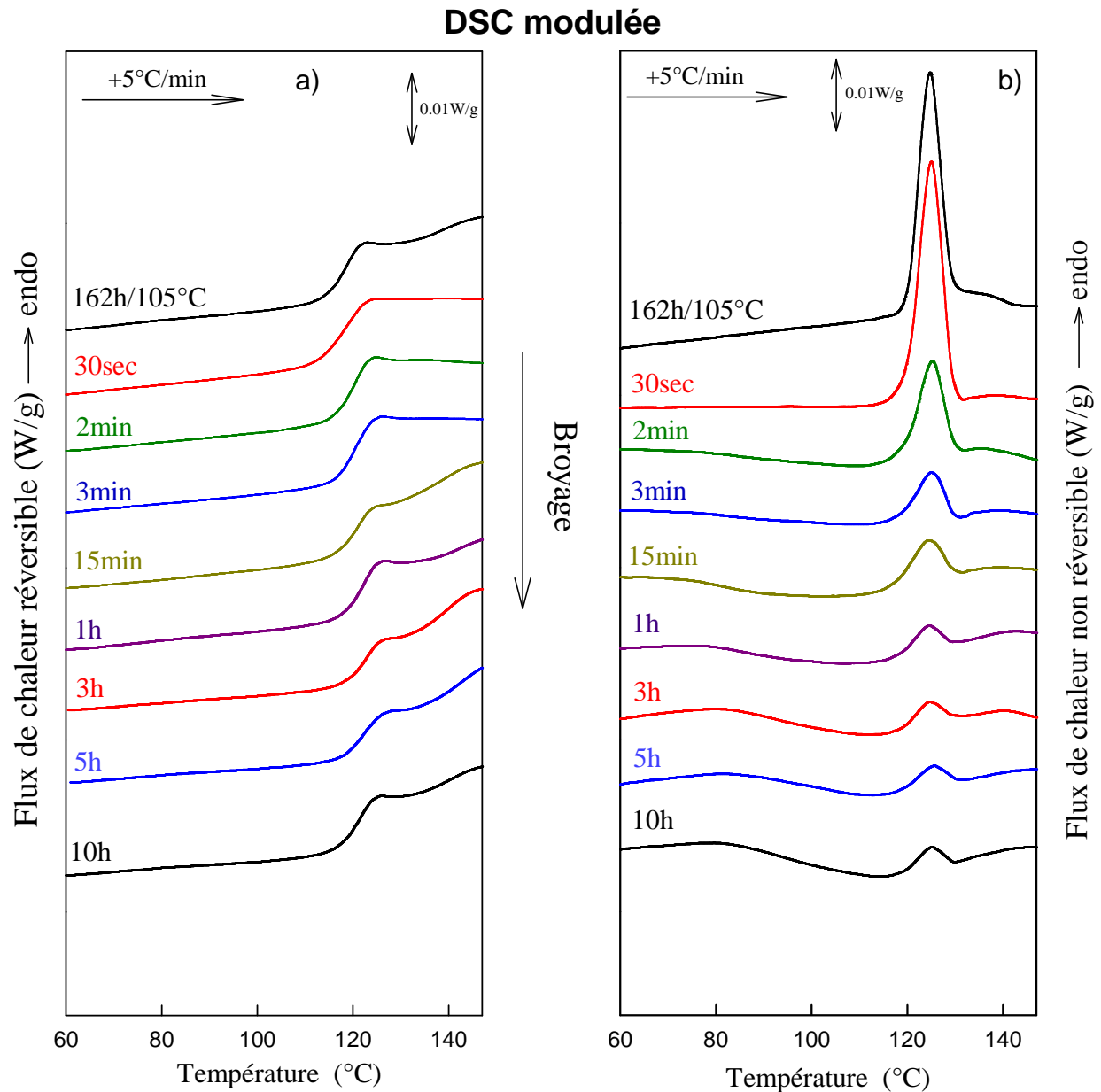


Figure 10 : Flux de chaleur réversible (figure a) et flux de chaleur non réversible (figure b) du tréhalose liquide trempé vieilli 162 h à 105 °C C et broyé à température ambiante, pour différents temps de broyage allant de 30 sec à 10 h. Les thermogrammes ont été enregistrés au réchauffage à la vitesse de 5 °C/min, avec une amplitude de modulation $A= 0.663$ °C et une période de modulation $P= 50$ sec.

On observe une décroissance rapide de l'enthalpie qui devient quasi nulle au-delà de 1 h de broyage (figure6). La courbe en trait plein correspond au meilleur ajustement d'une fonction exponentielle simple d'équation :

$$H(t) = \exp(-t/\tau) \Delta H^\infty \quad (17)$$

Ce meilleur ajustement est obtenu pour $\tau = 0.033$ h (2 min). ΔH^∞ est l'enthalpie du verre broyé au temps infini.

III.2. Discussion

La principale manifestation calorimétrique de la relaxation d'un verre sous T_g est l'observation d'un endotherme situé juste à la fin du saut de C_p lors du réchauffage de ce verre. Plus l'enthalpie perdue au cours de la relaxation est grande, plus cet endotherme est important. Les résultats des figures 9 et 10b montrent que cet endotherme de relaxation diminue lors d'une opération de broyage à température ambiante. Cela signifie que le broyage lui-même permet au verre de regagner l'enthalpie perdue par relaxation au cours de son vieillissement sous T_g . Le broyage a donc sur le verre l'effet inverse d'un vieillissement de sorte que l'on peut parler de rajeunissement du verre sous broyage mécanique. Ce rajeunissement est confirmé par la figure 11 qui montre que la température fictive du verre broyé 1 h est de l'ordre de $T_f = 114.9\text{ °C}$ c'est-à-dire bien supérieure à celle du verre vieilli 162 h à 105 °C ($T_f=106.0\text{ °C}$) et quasi identique à celle du verre non vieilli ($T_f=114.8\text{ °C}$).

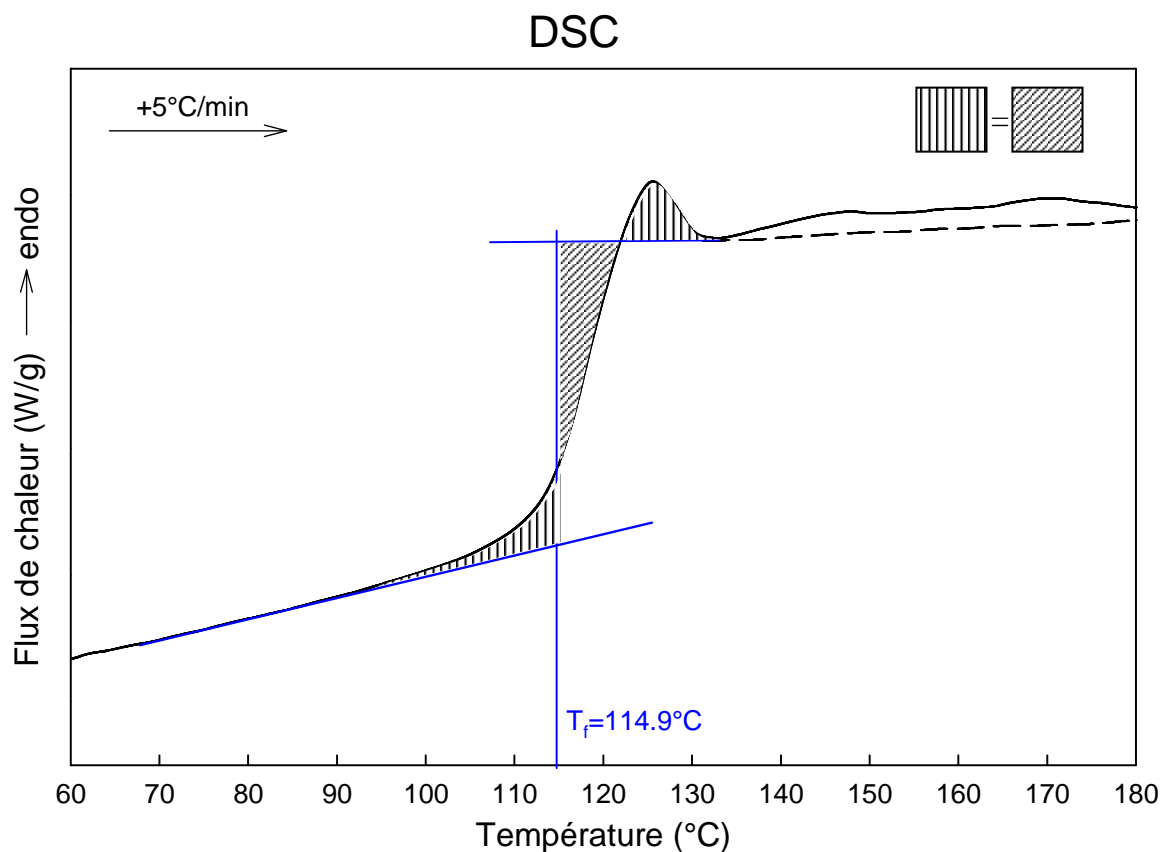


Figure 11 : Thermogramme du liquide trempé vieilli 162 h à 105 °C et broyé 1 h à Tam enregistré au réchauffage à la vitesse de 5 °C/min . Les zones hachurées ont la même surface. Elles illustrent la détermination de la température fictive qui est ici $T_f=114.9\text{ °C}$. La courbe en pointillée représente la partie située au dessus de la transition vitreuse enregistrée lors du 2eme passage de l'échantillon.

Cette possibilité de rajeunir les verres par sollicitations dynamiques a déjà été suggérée dans certains polymères [22]. De plus, des simulations de Monte Carlo menées sur des systèmes atomiques [23] ont montré que des effets de rajeunissement sur les verres peuvent être induits par des déformations plastiques dynamiques à hautes fréquences. Plus récemment, le rajeunissement mécanique d'un verre moléculaire (l'indométacine) par cryobroyage a aussi été reporté [24]. Nos expériences montrent que le tréhalose vitreux peut aussi être rajeuni par broyage. Le fait que ce rajeunissement peut être observé au cours d'un simple broyage à température ambiante est probablement lié au fait que le tréhalose a une température de transition vitreuse élevée.

La figure 6 montre que la cinétique de rajeunissement sous broyage est beaucoup plus rapide que la cinétique de vieillissement isotherme sous T_g . Une heure environ suffit pour regagner l'enthalpie perdue au cours d'un vieillissement de 162 h. De plus, les lois cinétiques du vieillissement et du rajeunissement apparaissent clairement différentes. La cinétique de vieillissement obéit à la loi de Kohlrausch-William-Watts (exponentielle étirée) typique des verres et caractérisée par un coefficient de non-exponentialité β très inférieur à 1 ($\beta = 0.36$). La cinétique de rajeunissement mécanique obéit, quant à elle, à une exponentielle simple. Cela indique que la nature des mouvements moléculaires impliqués dans le rajeunissement sous broyage est fondamentalement différente de celle des mouvements moléculaires qui gouvernent la relaxation thermique du verre. On peut notamment penser que les déplacements moléculaires induits par le broyage ne sont pas limités par la coopérativité des mouvements moléculaires qui caractérisent la relaxation thermique des verres. Ils s'apparentent plutôt à des sauts moléculaires balistiques engendrés par les chocs mécaniques. Ils s'affranchissent donc des barrières énergétiques fortes qui freinent la mobilité moléculaire habituellement gouvernée par activation thermique. Cette image rejoint donc l'approche de Martin et Bellon [25, 26] qui proposent d'interpréter les transformations induites par broyage comme résultant d'une compétition entre des effets balistiques et une restauration thermique. Les premiers sont générateurs d'une mise en désordre structural alors que la deuxième est génératrice d'une mise en ordre. Dans le cas d'un broyage sous T_g la restauration thermique lente est bien sûr quasi inopérante. Seuls subsistent donc la désorganisation structurale par sauts balistiques des molécules. Il est donc envisageable que le désordre structural engendré par broyage soit supérieur à celui du verre classiquement obtenu par trempe thermique du liquide. Ce désordre plus grand se traduirait par des corrélations intermoléculaires réduites et par une enthalpie plus grande. C'est cet aspect du broyage mécanique que nous allons tenter de détecter dans la partie suivante.

III.3. Résultats (temps de broyage supérieurs à 1h)

L'examen attentif de la figure 9 montre que la disparition de l'endotherme de relaxation n'est pas le seul effet du broyage. On constate notamment que certains thermogrammes présentent une légère ondulation entre 50 °C et T_g. L'analyse des flux de chaleur réversibles et non réversibles permet de mieux caractériser cette ondulation. La figure 10a, montre en particulier qu'elle ne se retrouve absolument pas dans le signal réversible qui est parfaitement rectiligne entre 20 °C et T_g. Cela indique que l'ondulation résulte d'effets totalement non réversibles. La figure 10b montre d'ailleurs de manière très claire que l'ondulation correspond à l'enchaînement de deux accidents dans le signal non réversible. Le premier est un endotherme de faible amplitude qui s'étale de 50 °C à 90 °C. Le deuxième accident est, quant à lui, un faible exotherme situé entre l'endotherme précédent et T_g. Ces deux accidents ne sont quasiment pas détectables avant 1 h de broyage. Par contre, après 1 h de broyage ces accidents se développent continûment pour devenir très clairs après 10 heures de broyage. Les échantillons ayant été séchés avant les analyses DSC, ces accidents ne peuvent être le fait d'une déshydratation. Ils sont donc dus au broyage lui-même.

III.4. Discussion

La principale manifestation calorimétrique d'un verre hautement énergétique (verre hypereffré) est l'observation d'un exotherme situé juste avant le début de la transition vitreuse lors du réchauffage de ce verre, précédé par un léger endotherme [18]. Les résultats des figures 9 et 10b montrent que cet exotherme caractéristique des verres hypereffrés augmente au cours du broyage. En effet, pour les premiers temps de broyages (de 30 secondes à 3 minutes) on n'observe quasiment pas cet exotherme. Il commence à se manifester à partir d'un temps de broyage de 15 min et continue à augmenter au cours du broyage. Après 10 heures de broyage cet exotherme est bien visible. Cela signifie que le broyage peut modifier les caractéristiques énergétiques du tréhalose amorphe vieilli 162 h à 105 °C. Cette caractéristique est bien confirmée par la figure 12 qui montre que la température fictive du tréhalose vieilli 162 °C à 105 °C et broyé 10 h est de T_f = 131.0 °C c'est-à-dire bien supérieure à celle, du tréhalose non vieilli (T_f=114.8 °C).

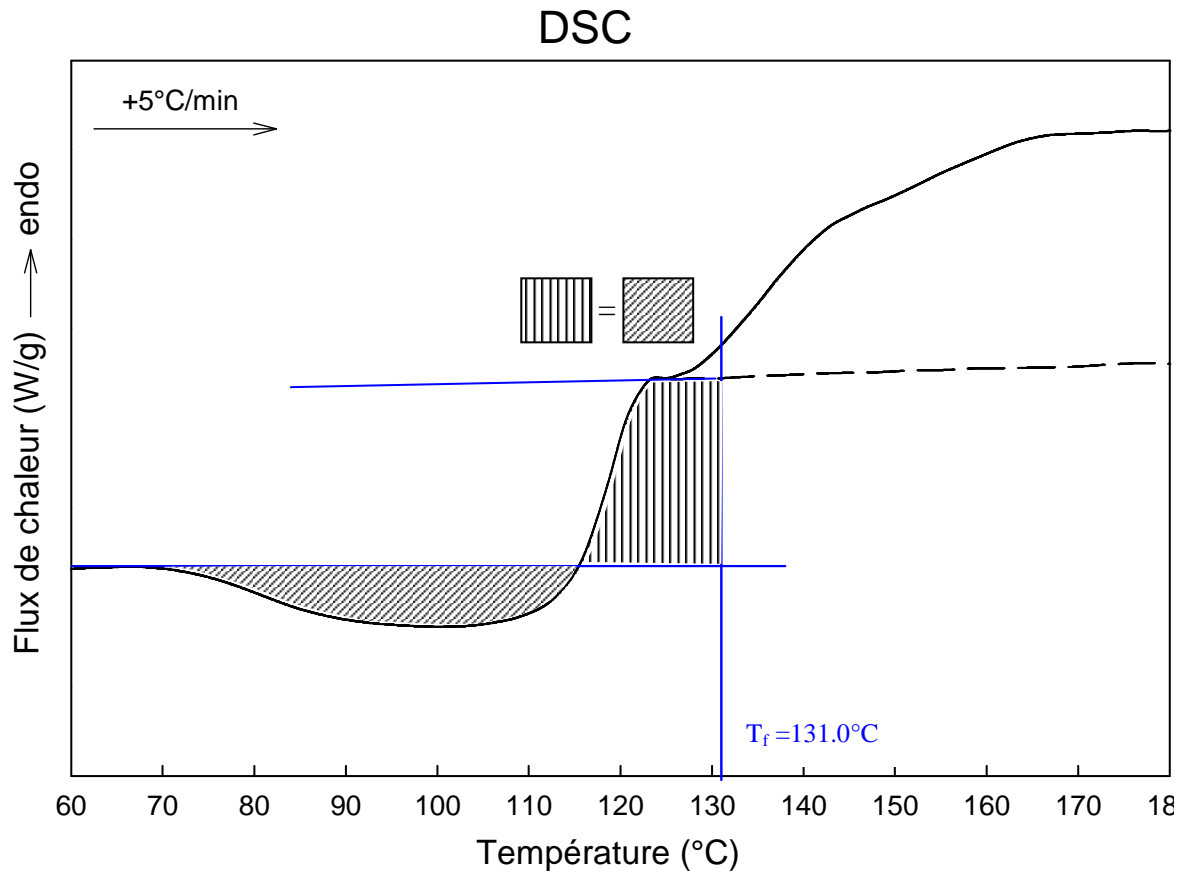


Figure 12 : Thermogramme du tréhalose liquide trempé vieilli 162 h à 105 °C et broyé 10 h à température ambiante enregistré au réchauffage à la vitesse de 5 °C/min. Les zones hachurées ont la même surface. Elles illustrent la détermination de la température fictive qui est ici $T_f=131.0^\circ\text{C}$. La courbe en pointillée représente la partie située au dessus de la transition vitreuse enregistrée lors du 2eme passage de l'échantillon.

Les expériences de MDSC précédentes indiquent que l'enthalpie d'un verre de tréhalose augmente au cours d'une opération de broyage menée à température ambiante. Cette évolution se traduit tout d'abord par un rajeunissement du verre, c'est-à-dire par une augmentation d'enthalpie qui vient compenser l'enthalpie perdue par le verre au cours de son histoire thermique sous T_g . Elle se poursuit ensuite pour amener le système dans un état de verre hyper trempé semblable à celui obtenu après la trempé très rapide d'un liquide [18]. Les thermogrammes de la figure 9 montrent que les effets liés au caractère hypertrempé du verre sont phénoménologiquement identifiables par DSC mais qu'ils sont aussi difficilement quantifiables. Ces difficultés sont de trois sortes:

- Les changements enthalpiques, et en particulier ceux qui donnent au verre son caractère hyper trempé, sont relativement faibles. Les signatures DSC qui en résultent sont donc subtiles et difficiles à quantifier.

- Les scans DSC sont enregistrés au chauffage de sorte que le verre subit une relaxation au cours même de la mesure ce qui complique la caractérisation des états énergétiques atteints au cours du broyage. La DSC ne donne donc pas, à proprement parler, l'image thermodynamique exacte du verre broyé, mais l'image du verre broyé et chauffé.
- De plus, comme nous l'avons vu au chapitre 3, la grande surface spécifique des matériaux broyés entraînent certains artefacts sur les flux de chaleurs observées expérimentalement au voisinage de la transition vitreuse qui viennent compliquer l'interprétation des résultats.

Nous proposons ici de montrer que la calorimétrie isotherme de dissolution est une technique adaptée pour comparer les niveaux enthalpiques de matériaux vitreux obtenus par différentes voies d'amorphisation ou ayant subi des traitements thermiques et mécaniques différents.

IV. La dissolution

La dissolution d'un soluté dans un solvant implique à la fois la rupture et la création de nombreuses liaisons intermoléculaires. La figure 13 illustre ces mécanismes. Les ruptures concernent les liaisons soluté-soluté et les liaisons solvant-solvant. Elles nécessitent un apport d'énergie extérieure et sont de ce fait endothermiques (ΔH_1 et ΔH_2). Les créations concernent les liaisons soluté-solvant et sont, au contraire, des processus exothermiques (ΔH_3).

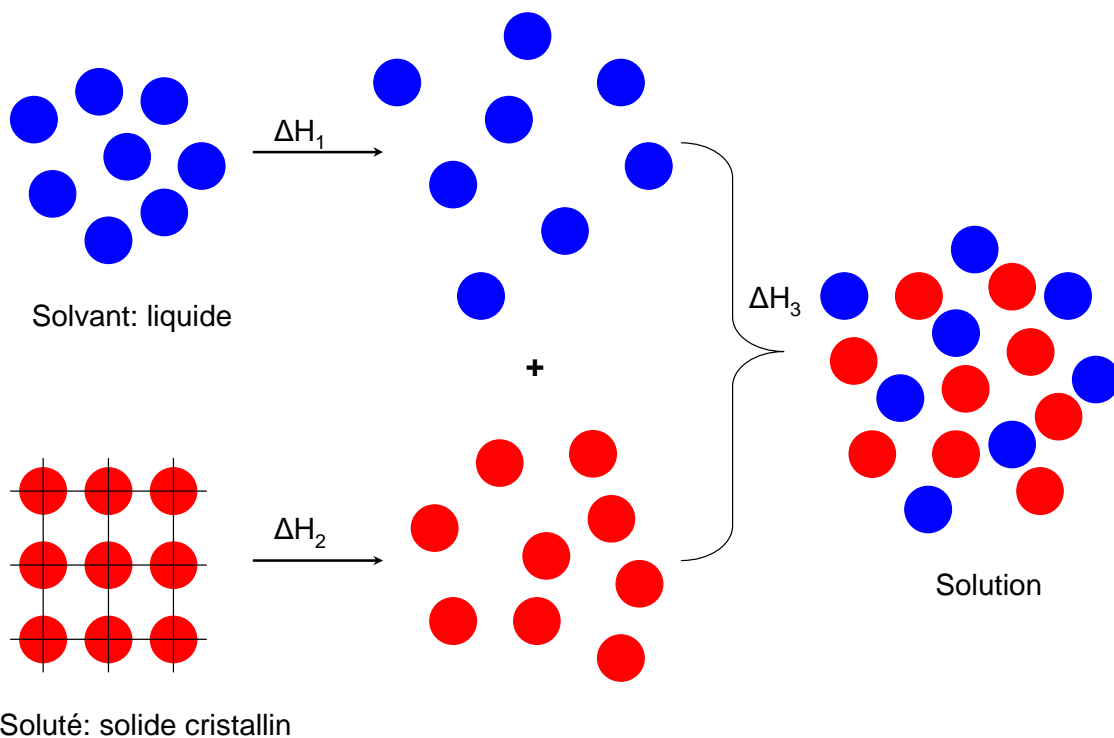


Figure 13 : Représentation schématique des différentes étapes de la dissolution d'un soluté cristallin dans un solvant liquide.

C'est donc cette compétition entre les processus endothermiques de rupture de liaisons et le processus exothermique de création de nouvelles liaisons intermoléculaires qui est à l'origine de la chaleur de dissolution. Cette chaleur de dissolution (ΔH_{disso}) peut donc être endothermique ou exothermique. Comme le montrent les schémas des figures 14a et 14b, la dissolution est endothermique lorsque l'énergie requise pour briser les liaisons soluté-soluté et solvant-solvant est supérieure à celle requise pour la création des nouvelles liaisons soluté-solvant. Elle est exothermique dans le cas contraire. Il est à noter que le bilan enthalpique de la dissolution fait également intervenir une énergie de mouillage du soluté par le solvant qui précède la dissolution. Cette énergie est cependant très nettement inférieure aux différentes enthalpies mises en jeu lors de la dissolution et sera donc négligée par la suite.

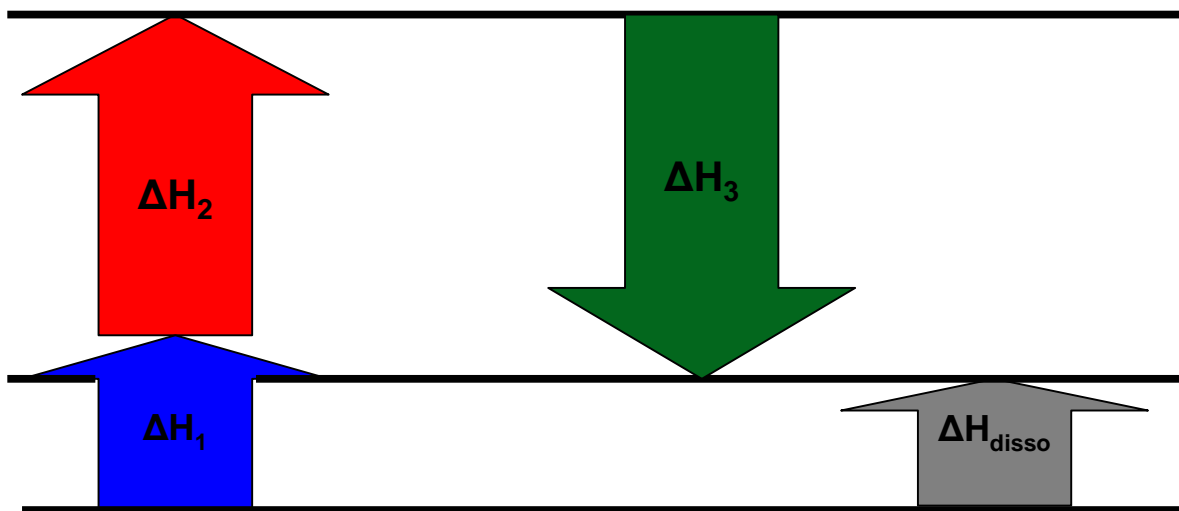


Figure 14a : Diagramme illustrant les contributions enthalpiques relatives des différentes associations et dissociations moléculaires lors de la dissolution d'un soluté dans un solvant. La situation correspond à la dissolution d'un matériau cristallin présentant une énergie de cohésion forte rendant le processus de dissolution globalement endothermique ($\Delta H_{\text{disso}} > 0$)

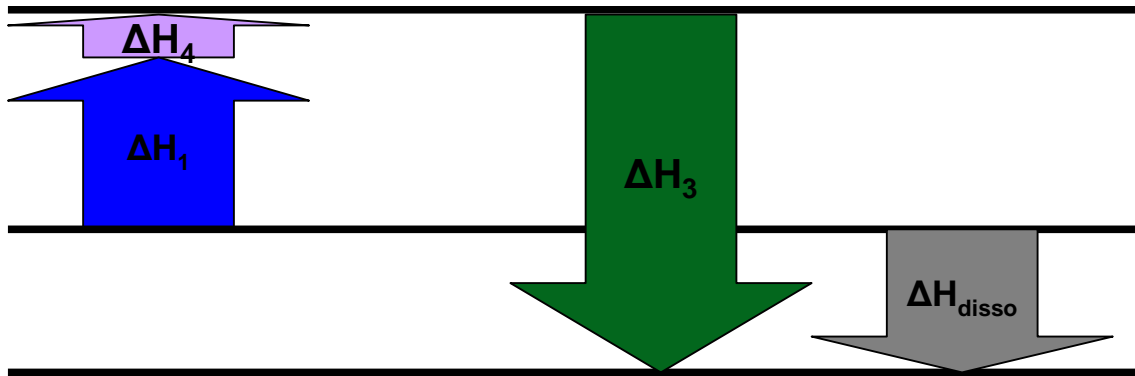


Figure 14b : Diagramme illustrant les contributions enthalpiques relatives des différentes associations et dissociations moléculaires lors de la dissolution d'un soluté dans un solvant. La situation correspond à la dissolution d'un matériau amorphe présentant une énergie de cohésion faible rendant le processus de dissolution globalement exothermique ($\Delta H_{\text{disso}} < 0$)

Les différentes enthalpies présentent sur les figures 14a et 14b sont :

ΔH_1 : Enthalpie associée à la rupture des liaisons inter moléculaires du solvant. (Processus endothermique: $\Delta H_1 > 0$).

ΔH_2 ; ΔH_4 : Enthalpies associées à la rupture des liaisons inter moléculaires du soluté. (Processus endothermique: $\Delta H_2 > 0$).

ΔH_3 : Enthalpie associée à la création des liaisons entre molécules de solvant et molécules de soluté (processus exothermique: $\Delta H_3 < 0$)

ΔH_{disso} : Enthalpie de dissolution ($\Delta H_{\text{disso}} = \Delta H_1 + \Delta H_2 + \Delta H_3$). Dans le cas d'un matériau cristallin, le processus est endothermique ($\Delta H_{\text{disso}} > 0$). Par contre dans le cas d'un matériau amorphe il est exothermique ($\Delta H_{\text{disso}} < 0$).

L'énergie nécessaire pour rompre les liaisons soluté-soluté est, bien sûr, fortement dépendante de l'état structural du soluté solide. Elle est par exemple très forte pour un solide cristallin puisque la destruction des liaisons intermoléculaires responsables de la cohésion du cristal s'apparente à une fusion. La dissolution d'un cristal est donc le plus souvent un processus endothermique qui relève de la situation décrite sur la figure 14a. L'énergie nécessaire pour rompre les liaisons soluté-soluté est par contre beaucoup plus faible pour un solide amorphe où les molécules sont dans un désordre semblable à celui d'un liquide et donc moins fortement liées entre elles. Dans ce cas, on parle d'ailleurs plutôt de dilution que de dissolution. La dissolution d'un amorphe est donc généralement un processus exothermique qui relève de la situation décrite sur la figure 14b.

Il est à noter que la force motrice de dissolution d'un soluté dans un solvant n'est pas gouvernée par les seuls changements enthalpiques qui résultent de cette dissolution. La dissolution est en fait gouvernée par les changements d'énergie libre

de Gibbs ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) qu'elle induit. Ce sont donc, à la fois les effets enthalpiques et entropiques qui la gouvernent et qui déterminent par exemple la solubilité du soluté dans le solvant.

V. La calorimétrie isotherme de dissolution

Les chaleurs de dissolution déterminées expérimentalement dans ce chapitre ont été obtenues par calorimétrie isotherme de dissolution. Les expériences ont été réalisées à l'aide du calorimètre isotherme "C80" de Sétaram. Le déroulement d'une expérience typique de calorimétrie de dissolution s'effectue en quatre étapes:

V.1. Préparation des cellules échantillon et référence

Comme pour les expériences de DSC, les expériences de calorimétrie isotherme consistent à mesurer un flux de chaleur différentiel entre une cellule échantillon et une cellule référence.

La cellule échantillon est représentée sur la figure 15. Il s'agit d'une cellule cylindrique en hastelloy constituée d'un compartiment bas et d'un compartiment haut séparés par un bouchon amovible. Le soluté solide est placé dans le compartiment bas et le solvant liquide dans le compartiment haut, le bouchon empêchant le mélange des deux composés. Les masses de soluté utilisées sont comprises entre 100 et 200 mg. Les masses d'eau utilisées sont, quant à elles, systématiquement dix fois supérieures aux masses de soluté utilisées. La solubilité du tréhalose dans l'eau étant de: 689 g/l à 20 °C [27], ce rapport soluté/solvant permet d'assurer une dissolution totale du soluté dans le solvant au cours de l'expérience. Ce critère est bien sûr indispensable pour une mesure exacte de la chaleur de dissolution qui s'exprime en joules par grammes de soluté dissous. De plus, un rapport masse de solvant / masse de soluté élevé entraîne une dissolution plus rapide et donc un flux de chaleur associé à la dilution plus fort. Cela augmente la précision des mesures. Enfin, nous avons pris soin d'utiliser un rapport masse de soluté / masse de solvant constant pour toutes les expériences de dissolution pour garantir au mieux la reproductibilité des résultats.

La cellule référence est identique à la cellule échantillon. Le compartiment soluté reste vide et le compartiment solvant est rempli d'une quantité d'eau équivalente à celle placée dans la cellule échantillon. Cela permet de diminuer la différence de chaleur spécifique entre les deux cellules.

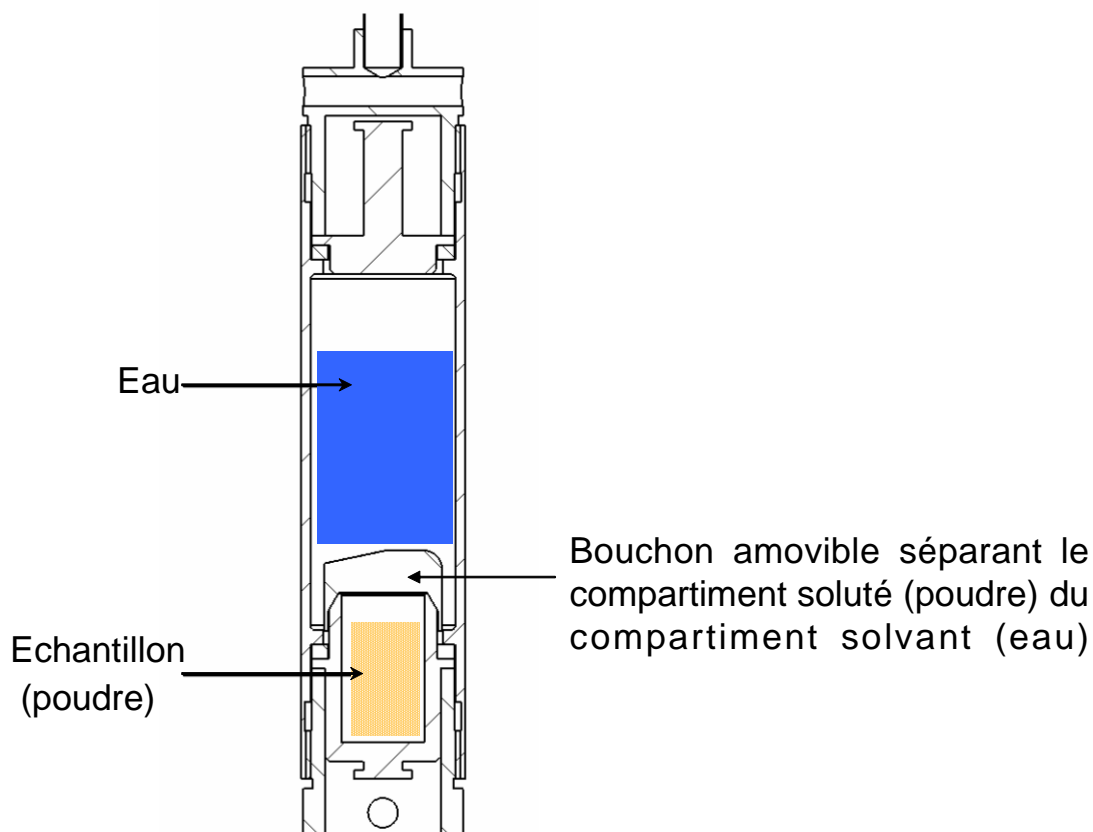


Figure 15 : Schéma de la cellule à retournement utilisée lors des expériences de calorimétrie isotherme de dissolution réalisées avec le C80.

V.2. Initialisation de l'expérience

Les cellules référence et échantillon sont ensuite placées dans les deux puits du calorimètre dont la température est préalablement fixée à 35 °C. L'appareil ne disposant pas d'un dispositif de refroidissement, cette température située au-dessus de l'ambiante permet la régulation du four en température. L'introduction des cellules initialement à température ambiante dans le calorimètre régulé à 35 °C crée un déséquilibre important du flux de chaleur différentiel entre la cellule échantillon et la cellule référence. Ce fort déséquilibre est dû à la masse importante des deux cellules (100.5 g pour une cellule C80 contre 15 mg pour un creuset DSC). Il est donc nécessaire d'attendre la rééquilibration du calorimètre pour procéder au mélange et à la mesure. En pratique, le temps d'attente nécessaire à un rééquilibrage parfait est de l'ordre de 1 heure. Dans notre cas, ce temps d'attente pose problème car nous avons constaté qu'au cours de cette rééquilibration le soluté a une tendance à s'hydrater légèrement. Cela se traduit par une diminution de la chaleur de dissolution apparente du soluté. Cette hydratation parasite résulte de la conjonction de trois facteurs:

- Lors de la phase d'équilibration le soluté se trouve dans une atmosphère humide en raison de la proximité du solvant.

- Le soluté étudié est un sucre qui est par nature hygroscopique.
- Pour les échantillons broyés, le caractère hygroscopique est exacerbé par les surfaces spécifiques importantes atteintes.

Pour palier ce problème d'hydratation nous avons systématiquement séché les échantillon de tréhalose étudiés (à 70 °C pendant 60 min), optimisé le protocole de préparation de la cellule échantillon pour le rendre plus rapide possible et réduit au maximum le temps de rééquilibration du calorimètre lors de l'introduction de la cellule échantillon.

V.3. Lancement de la dissolution

Après l'équilibration du calorimètre, le mélange du soluté et du solvant est obtenu par le renversement alternatif du calorimètre lui-même (cf figure 17, chapitre1). Le premier renversement entraîne le basculement du bouchon dans le corps de la cellule ce qui permet au soluté et au solvant d'entrer en contact (figure 15). Le déplacement du bouchon lors des renversements suivants permet homogénéiser et d'accélérer le mélange.

V.4. Mesure de la chaleur de dissolution

Dès l'activation du basculement du calorimètre, la dissolution du soluté dans le solvant se traduit par un important pic de flux de chaleur. Ce pic peut être endothermique ou exothermique selon les solutés. La figure 16 montre l'exemple de la dissolution d'un échantillon de tréhalose anhydre cristallin qui présente un processus de dissolution endothermique. L'enthalpie associée à cette dissolution est directement obtenue par intégration du pic de flux de chaleur. Cette intégration nécessite cependant de définir correctement la ligne de base. Pour cela, on pourra remarquer que:

- Le flux de chaleur augmente très brutalement au démarrage de la dissolution puis qu'il diminue beaucoup plus lentement pour atteindre un niveau inférieur à celui de départ. Ce changement de niveau marque la différence de chaleur spécifique entre le système binaire hétérogène de départ (soluté + solvant) et le mélange binaire homogène obtenu après dissolution.
- Le dégagement de chaleur dû à la dissolution s'étale sur plus de 45 minutes. Ce délai n'est pas compatible avec les cinétiques de dissolution du tréhalose dans l'eau reportées dans la littérature. D.P. Miller et al. [28]. ont, par exemple, montré que le temps de dissolution du tréhalose cristallin dans l'eau est inférieur à 30 sec (15 sec pour le tréhalose amorphe). Cette valeur est donc très inférieure aux 45 min observées avec le C80. Cette différence est due à la combinaison de deux facteurs: Le premier est que le C80 utilise la technologie "Calvet" pour la détection de chaleur [29, 30]. C'est à dire que la chaleur dégagée (ou absorbée) par l'échantillon est captée par un réseau de

38 thermocouples qui entoure la cellule échantillon. Le deuxième facteur est que la masse de la cellule vide (100.5 g) est très importante en comparaison de celle des creusets utilisés en DSC (15 mg). De ce fait, le dégagement de chaleur dû à la dissolution met un temps non négligeable pour traverser les parois de la cellule et atteindre le réseau de thermocouples. Il y a donc un retard important entre le flux de chaleur détecté par le C80 et le flux de chaleur généré par la dissolution. Le C80 ne permet donc pas d'obtenir la cinétique de dissolution par intégration progressive du flux de chaleur.

Calorimétrie isotherme à dissolution (C80 / Sétaram)

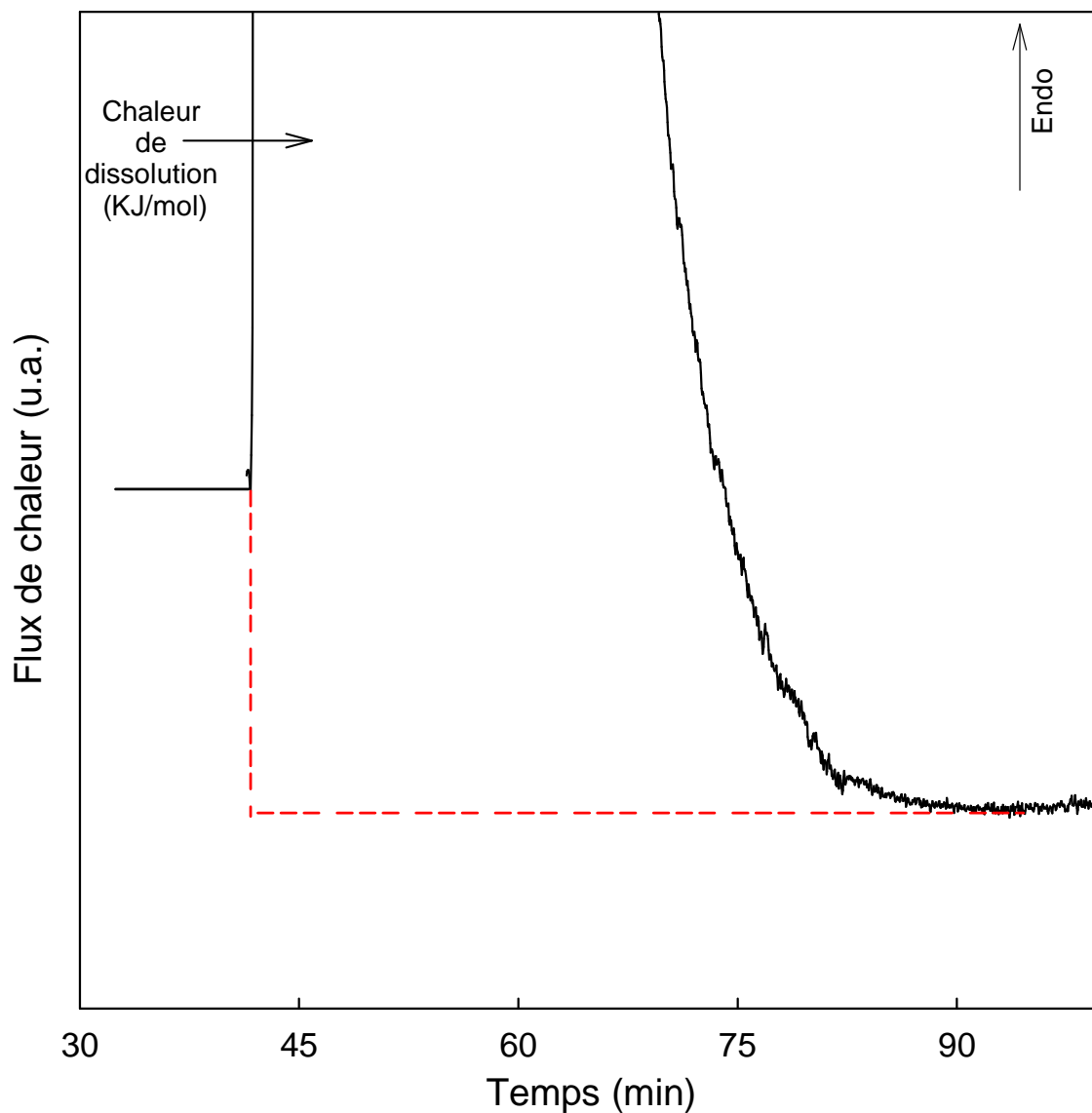


Figure 16: Illustration de la détermination graphique de la chaleur de dissolution du tréhalose anhydre cristallin par calorimétrie isotherme à dissolution (C80). La chaleur de dissolution est obtenue par intégration du pic de dissolution. La courbe en tireté montre la ligne de base qui a été utilisée pour cette intégration (cf texte)

Les considérations précédentes indiquent que le mélange du soluté et du solvant occasionne une différence de Cp et que cette différence est, en fait, déjà effective une minute après le déclenchement de la dissolution. On peut donc raisonnablement considérer que le Cp de l'échantillon au cours des 45 minutes de l'évolution du flux de chaleur représentée sur la figure 16 est constant et égal au Cp du mélange homogène final. La ligne de base choisie pour intégrer les pics de dissolution a donc été obtenue par extrapolation horizontale du flux de chaleur enregistré après la fin du pic de dissolution comme indiqué sur la figure 16.

VI. Influence du broyage sur l'enthalpie de dissolution

VI.1. Résultats

La figure 17 montre les thermogrammes de dissolution isotherme enregistrés avec le C80 à 35°C pour différents échantillons de tréhalose. Les enthalpies de dissolution déterminées par intégration des pics de dissolution sont reportées dans le tableau 3 et sur l'histogramme de la figure 18. Cinq échantillons de tréhalose correspondant à cinq états structuraux différents ont été étudiés :

- Le run 1 correspond à la forme cristalline du tréhalose dihydrate. Il montre un pic endothermique qui est généralement observé lors de la dissolution des matériaux cristallins. L'intégration de ce pic indique que l'enthalpie de dissolution est de 23.1 kJ/mol. Cette valeur est compatible avec celles reportées dans la littérature par Miller et al. [28] (19.1 kJ/mol à 25 °C) et par Jasra et al. [31] (20.3 kJ/mol à 25 °C et 23.3 kJ/mol à 35 °C).
- Le run 2 correspond à la forme cristalline du tréhalose anhydre. Il montre un pic endothermique similaire à celui du dihydrate. L'enthalpie de dissolution obtenue par intégration du pic est de 20.8 kJ/mol. A notre connaissance, l'enthalpie de dissolution du tréhalose anhydre n'a pas encore été reportée dans la littérature.
- Le run 3 correspond au tréhalose amorphe obtenu par trempe du liquide. Contrairement aux formes cristallines précédentes, le pic de dissolution est cette fois exothermique et l'enthalpie de dissolution est : $\Delta H = -18.2$ kJ/mol. Nous avons répété 5 fois la mesure de cette enthalpie de dissolution et le résultat s'est avéré parfaitement reproductible. Cette valeur est cependant nettement inférieure à la seule enthalpie de dissolution du tréhalose amorphe reportée dans la littérature par Miller et al. [28]: $\Delta H = -27.2$ kJ/mol. Il faut cependant noter que le tréhalose amorphe ayant conduit à la valeur précédente a été obtenu par lyophilisation et non par trempe thermique du liquide. De plus nos expériences ont été réalisées à 35 °C alors que celles de Miller et al. ont été réalisées à 25 °C.

Calorimétrie isotherme à dissolution (C80 / Sétaram)

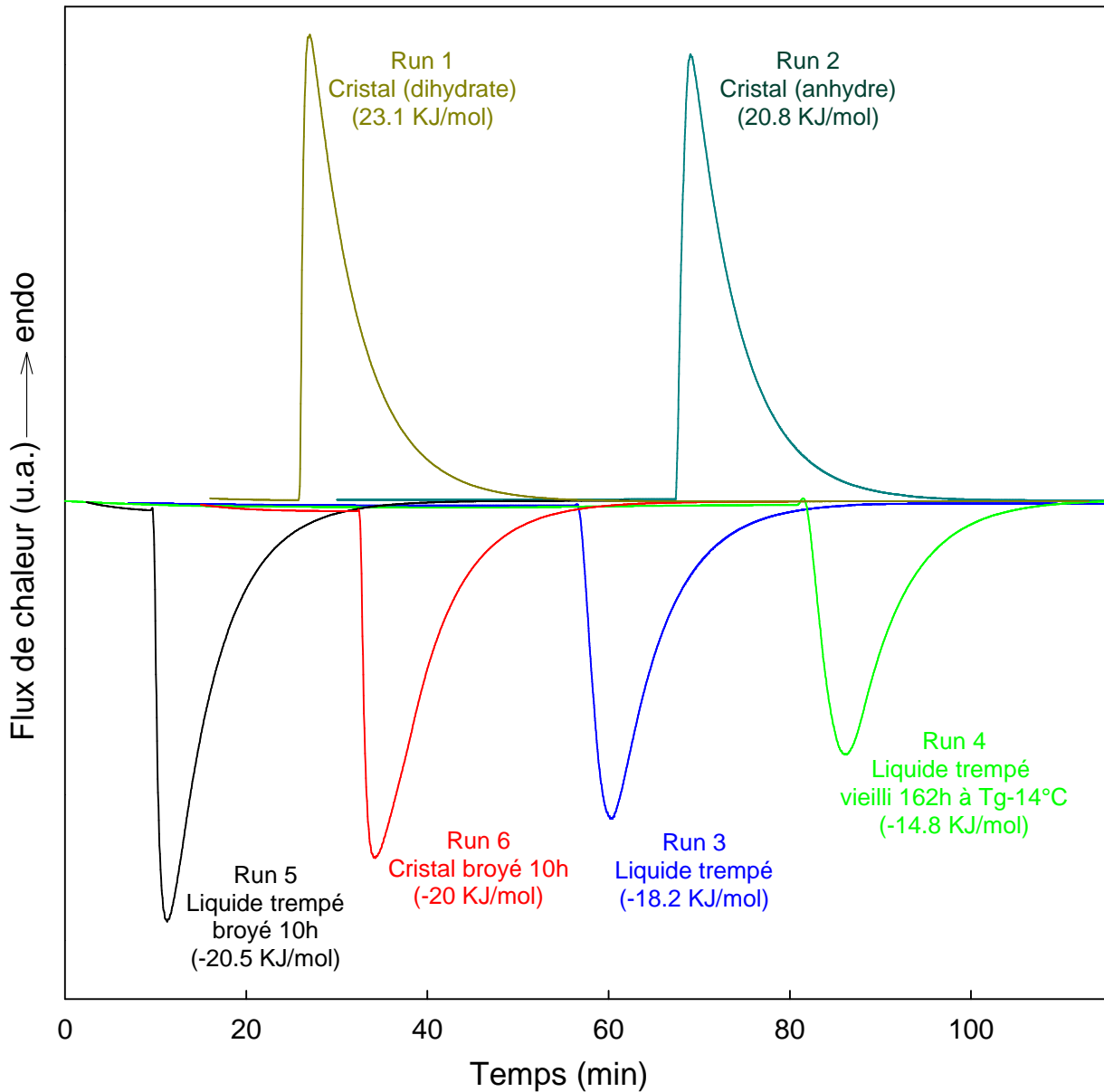


Figure 17: Courbes de calorimétrie isotherme à dissolution (C80/Sétaram) enregistrées à la température de 35 °C pour le système tréhalose / eau.

Courbe Jaune (run 1): tréhalose cristallin dihydrate.

Courbe cyan (run 2): tréhalose cristallin anhydre.

Courbe bleue (run 3): tréhalose liquide trempé.

Courbe verte (run 4): tréhalose liquide trempé vieilli 162 h à T=105 °C.

Courbe noire (run 5): tréhalose liquide trempé broyé 10 h à TA.

Courbe rouge (run 6): tréhalose cristallin anhydre broyé 10 h à TA.

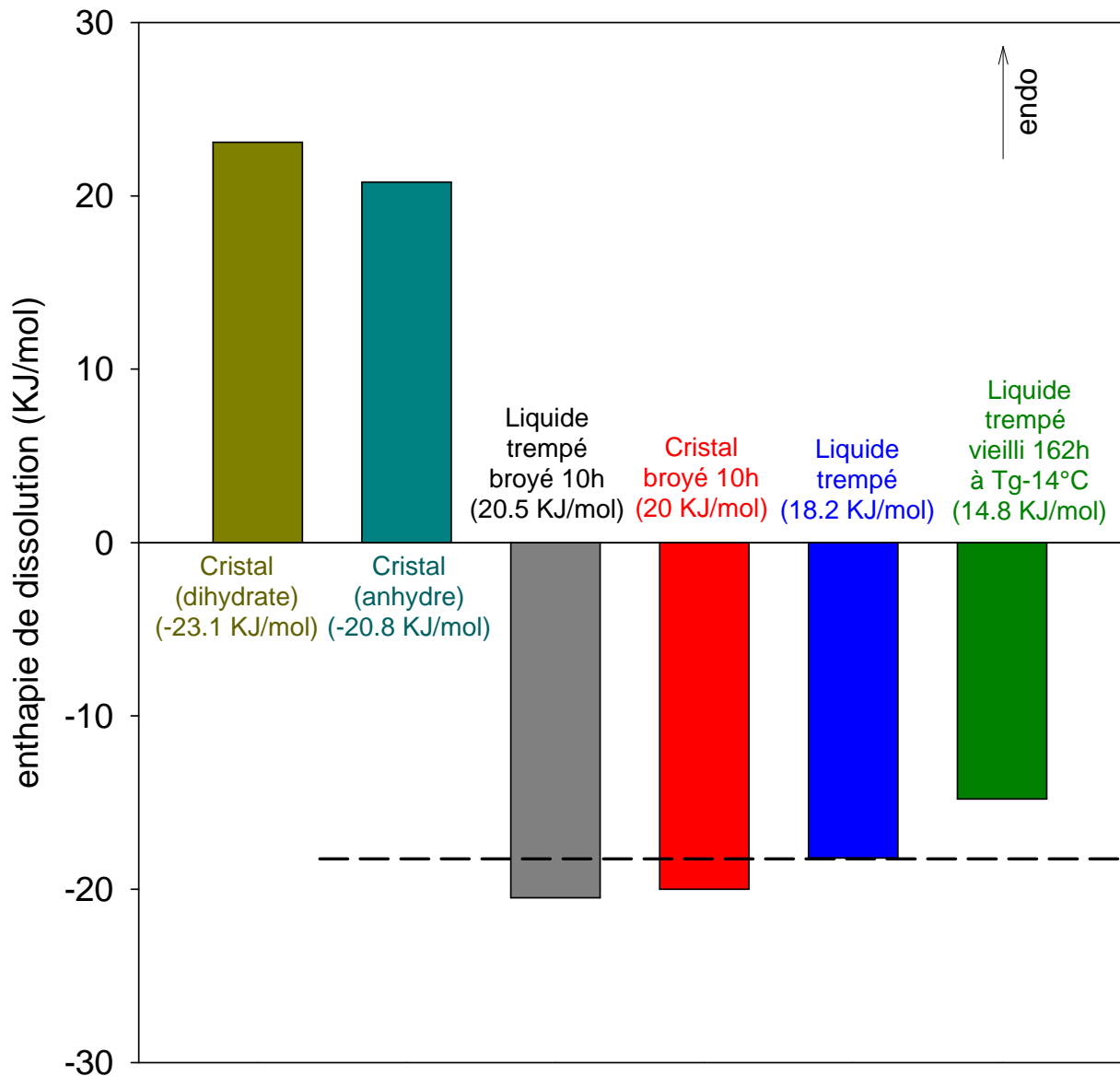


Figure 18: Histogramme montrant l'enthalpie de dissolution de différents échantillons de tréhalose. La ligne en tireté montre le niveau enthalpique du tréhalose amorphe obtenu de manière classique par trempé du liquide.

Barre Jaune: tréhalose cristallin dihydrate.

Barre cyan: tréhalose cristallin anhydre.

Barre grise: tréhalose liquide trempé broyé 10 h à TA.

Barre rouge: tréhalose cristallin anhydre broyé 10 h à TA.

Barre bleue: tréhalose liquide trempé.

Barre verte: tréhalose liquide trempé vieilli 162 h à T=105 °C.

	Tréhalose anhydre	Tréhalose dihydrate	Tréhalose anhydre broyé 10h	Tréhalose amorphe (liquide trempé)	Liquide trempé broyé 10h	Liquide trempé vieilli 162h à 105°C
ΔH_{disso} (kJ/mol) (notre étude)	20.8	23.1	-20.0	-18.2	-20.5	-14.8
ΔH_{disso} (kJ/mol) (autres études)	-	19.1 ^[2828] , 20.3 ^[3131]	-	-27.2 ^[2828]	-	-

Tableau 3 : Enthalpies de dissolution du tréhalose mesurées à l'aide du C80, comparées aux enthalpies de la littérature. (-) non renseigné

- Le run 4 correspond à un échantillon de tréhalose vitreux obtenu par trempe du liquide et vieilli à 105 °C pendant 162 h. On constate que la dissolution est exothermique et l'enthalpie de dissolution obtenue par intégration du pic est $\Delta H = -14.8$ kJ/mol.
- Le run 5 correspond à un échantillon de tréhalose vitreux obtenu par trempe du liquide puis broyé pendant 10 h à température ambiante à l'aide du broyeur planétaire. On constate que la dissolution est exothermique et l'enthalpie de dissolution obtenue par intégration du pic est: $\Delta H = -20.5$ kJ/mol. Elle est donc supérieure à celle du liquide trempé non broyé (fig 17, run 3).
- Le run 6 correspond à un échantillon de tréhalose vitreux obtenu directement à l'état solide par broyage mécanique du tréhalose anhydre cristallin. Le broyage a été réalisé dans des conditions standards (température ambiante - jarre de 45 ml - 7 billes de broyage - 400 tours/min pendant 10 heures). La figure 19 présente les diagrammes de diffraction des rayons X de l'échantillon avant et après l'opération de broyage. Avant broyage, le diagramme présente de nombreuses raies de Bragg caractéristiques de la forme cristalline du tréhalose amorphe [32, 33] . Par contre, après broyage, ces raies ont disparu pour laisser place à un large halo de diffusion caractéristique des matériaux amorphes.

La figure 20 présente quant à elle les thermogrammes de échantillons broyés et non broyés enregistrés au chauffage (5 °C/min). Avant broyage, le thermogramme ne présente qu'un endotherme situé vers 210 °C et correspondant à la fusion du tréhalose cristallin [32, 34-37]. Après broyage, le thermogramme est totalement différent. Il présente notamment un saut de chaleur spécifique vers 119 °C caractéristique d'une transition vitreuse et un pic recristallisation exothermique entre 150 °C et 193 °C. L'exotherme indique que l'échantillon s'est amorphisé sous broyage et le saut de Cp indique que l'amorphe obtenu à un caractère vitreux.

L'équation (18) permet d'estimer la fraction amorphisée (X_{am}) au cours du broyage (cf annexe 1) :

$$X_{am} = \frac{\Delta H_{cr}(T_{cr})}{\Delta H_m(T_m) - \Delta C_p \cdot (T_m - T_{cr})} \quad (18)$$

Dans cette équation, $\Delta H_{cr} = 86.4$ J/g et $\Delta H_m = 147.8$ J/g sont respectivement les enthalpies de cristallisation et de fusion déduites du run 2 de la figure 20 et $\Delta C_p = 0.86$ J/(g.°C) est la différence de chaleur spécifique entre le liquide métastable et le cristal. Ces données conduisent à une fraction amorphisée proche de 100 %, c'est à dire que l'échantillon broyé est totalement amorphe. La dissolution du cristal broyé (run 6 - figure 17) apparaît fortement exothermique ce qui confirme son caractère amorphe. Tout comme l'enthalpie de dissolution du verre broyé (run 3), l'enthalpie de dissolution du cristal broyé: $\Delta H = -20$ kJ/mol (run 6) est supérieure à celle du liquide trempé ($\Delta H = -18.2$ kJ/mol).

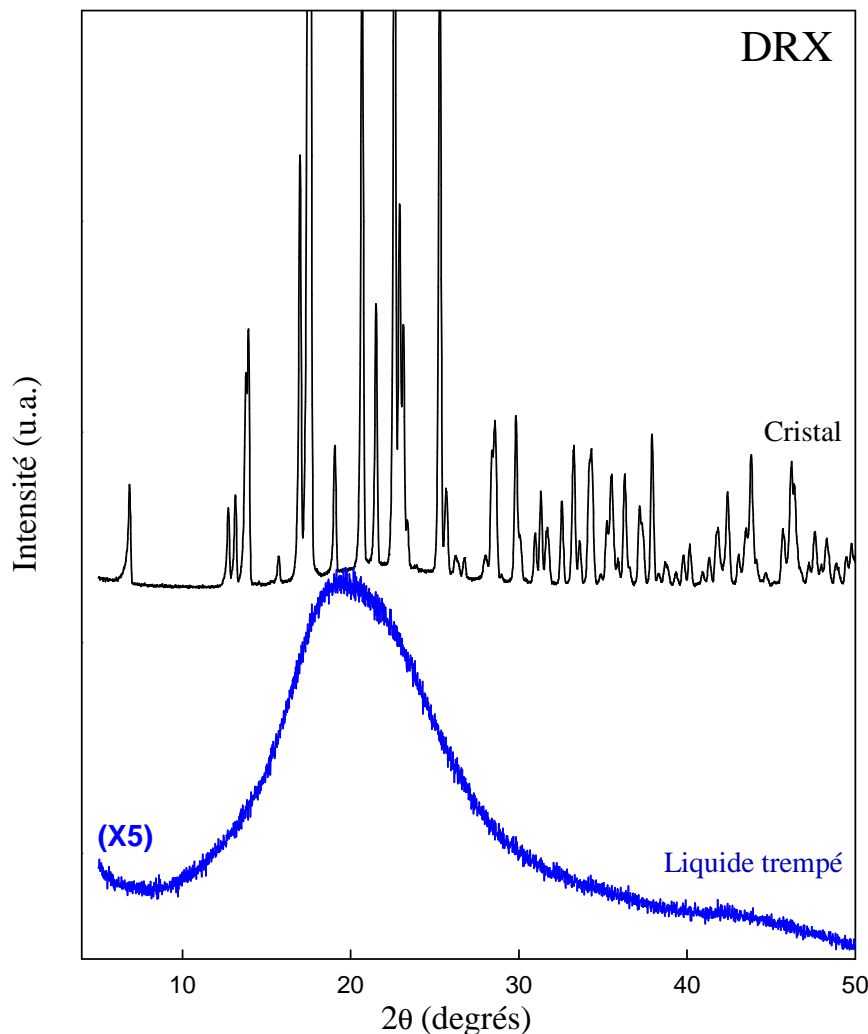


Figure 19 : Diagrammes de diffraction des rayons X du tréhalose cristallin (courbe noire) et du liquide trempé (courbe bleue) enregistrés à température ambiante (TA).

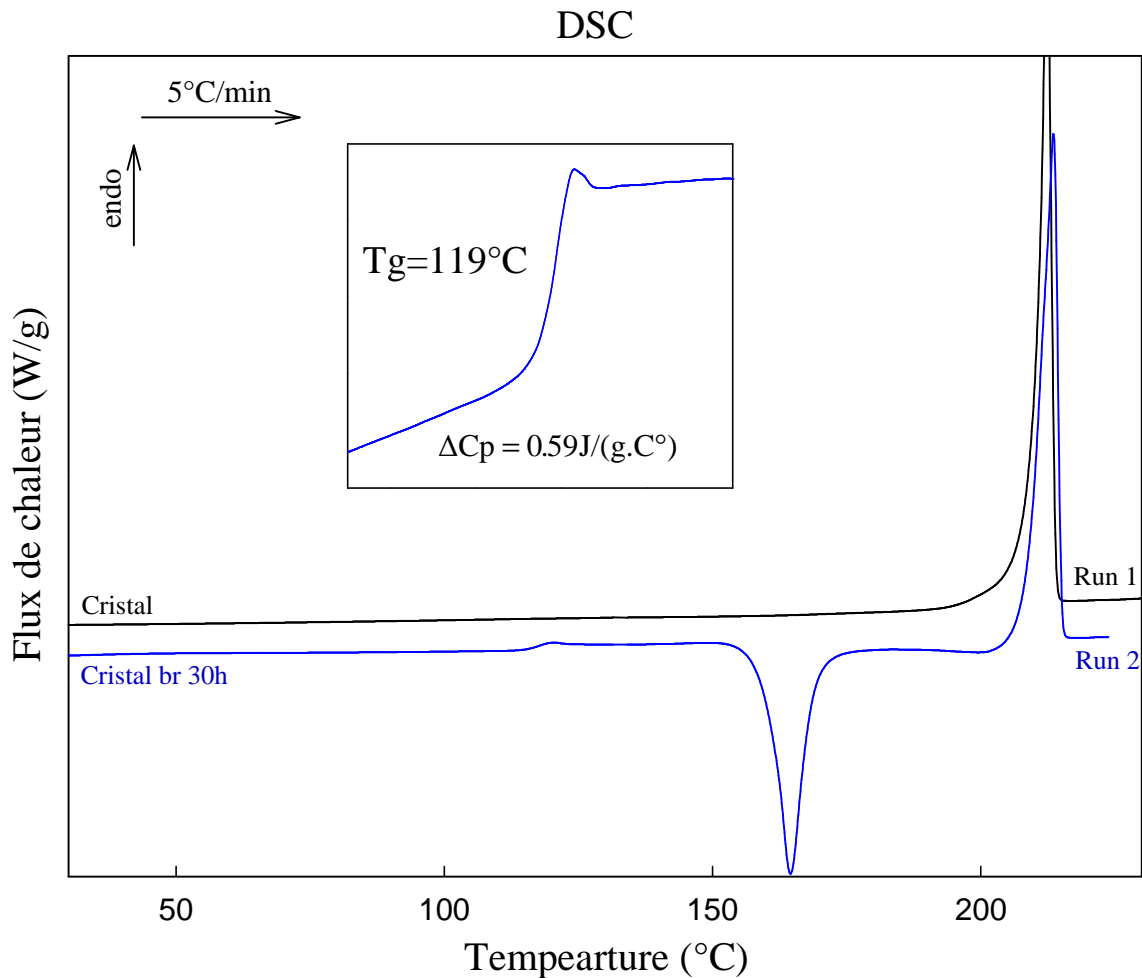


Figure 20 : Thermogrammes enregistrés au réchauffage avec une vitesse de 5 °C/min.

Run 1 : tréhalose cristallin (forme β).

Run 2 : tréhalose β broyé pendant 30 h à TA (vitesse du broyage de 400 tours/min)

Insert : Agrandissement de la zone de la transition vitreuse pour le tréhalose β broyé 30 h à TA.

VI. 2. Discussion

L'histogramme de la figure 18 indique que le mécanisme de dissolution des formes cristallines est endothermique alors que celui des formes amorphes est exothermique. Comme expliqué sur les figures 14a et 14b cette différence traduit le fait que la contribution endothermique (ΔH_1) due à la dissociation des molécules de soluté est beaucoup plus faible pour l'amorphe que pour le cristal. De ce fait l'enthalpie associée au processus exothermique de création des interactions soluté solvant devient supérieure à l'enthalpie associée au processus endothermiques des dissociations moléculaires soluté-soluté et solvant-solvant.

En ce qui concerne les formes cristallines (run 1 et run 2), l'enthalpie de dissolution du dihydrate apparaît légèrement supérieure à celle de l'anhydre. La présence de molécules d'eau (structurales ou libres) dans un composé a généralement pour effet de diminuer l'enthalpie de solvation (ΔH_3) des molécules de soluté dans celles du solvant [38]. Ce comportement a en particulier déjà été constaté pour la norfloxacin (anhydre vs dihydrate) [39], la carbamazépine (anhydre vs dihydrate) [40], et la L-serine (anhydre vs monohydrate) [41]. La diminution de cette composante exothermique dans le cas du tréhalose dihydrate se traduit donc par une enthalpie de dissolution globale endothermique légèrement supérieure à celle du tréhalose anhydre.

En ce qui concerne les formes amorphes (run 1, run 2, run 3 et run 4), les enthalpies de dissolution montrent également des différences sensibles en fonction des traitements thermomécaniques subis par l'échantillon.

On constate en particulier que des vieillissements isothermes prolongés sous T_g induisent une diminution progressive de l'enthalpie de dissolution. Par exemple, l'enthalpie de dissolution de l'amorphe mesurée immédiatement après la trempe du liquide est de 18.2 kJ/mol (run 3) alors qu'elle n'est que de 14.8 kJ/mol (run 4) après que ce liquide trempé a été recuit pendant 162 h à 105 °C ($T_g - 14$ °C). Cette diminution de 18 % peut donc être attribuée à la relaxation enthalpique du verre sous T_g qui a été caractérisée au paragraphe II.1. La différence d'enthalpies de dissolution entre les verres recuits et non recuit (3.4 kJ/mol) est d'ailleurs compatible avec la différence d'enthalpie de relaxation observée à T_g en DSC (7.9 J/g = 2.7 kJ/mol). La relaxation physique d'un verre sous T_g est en général associée au développement d'un ordre local structural, c'est-à-dire au développement de corrélations spatiales entre molécules voisines dans l'amorphe. Cette ordre local implique la création de nouvelles liaisons intermoléculaires dont la destruction, lors du processus de dissolution, donne une contribution endothermique (ΔH_1). Cette contribution endothermique supplémentaire vient alors diminuer la résultante exothermique ($\Delta H_{\text{diss}} = \Delta H_1 + \Delta H_2 + \Delta H_3$) du processus de dissolution.

A l'inverse, le verre ayant subi une opération de broyage intensif présente une enthalpie de dissolution (-20.5 kJ/mol - run 5) supérieure à celle du liquide trempé (-18.2 kJ/mol - run 3). Cela indique que le broyage induit une augmentation de l'enthalpie du verre qui est clairement à mettre en parallèle avec le caractère hypertrempé du verre broyé mis en évidence au paragraphe III.4. Cela montre également que le broyage du verre se traduit par un effet inverse de celui du vieillissement sous T_g . C'est-à-dire que :

- ✓ Le vieillissement sous T_g entraîne une diminution d'enthalpie du verre qui reflète le développement d'un ordre local structural.

- ✓ Le broyage entraîne, au contraire, une augmentation d'enthalpie qui reflète une désorganisation structurale du verre et donc une diminution de son ordre local.

Le verre obtenu à l'état solide par broyage du cristal présente une enthalpie de dissolution (-20.0 kJ/mol - run 6) quasi égale à celle du verre broyé (-20.5 kJ/mol - run 5). Ce résultat montre que le verre obtenu par broyage présente un niveau enthalpique identique à celui du verre broyé. Il permet donc de confirmer le caractère hypertexturé du verre obtenu par broyage déjà suspecté au paragraphe III.4 au vue de l'exotherme de relaxation détecté en DSC un peu en dessous de T_g (cf figure 9). Le broyage permet donc de former des verres de niveaux enthalpiques élevés caractéristiques d'un verre hypertexturé, quel que soit l'état structural du matériau avant broyage (cristal ou amorphe obtenu par trempe du liquide). Des études antérieures menées au laboratoires avaient déjà montré que la nature des états physiques atteints sous broyage (que ce soient des amorphes ou des polymorphes) étaient indépendants de l'état physique de départ [11, 42-44]. Les présents résultats montrent que les états amorphes broyés, et les états amorphes obtenus par broyage du cristal, présentent des caractéristiques de verres hyper-tremés qui sont, elles aussi, indépendantes de l'état physique du matériau avant broyage.

VII. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons étudié les relaxations enthalpiques d'un verre de tréhalose (obtenu par trempe du liquide) au cours d'un recuit sous T_g (T_g-14 °C), puis au cours d'une opération de broyage mécanique à haute énergie. Les investigations ont été menées par DSC à modulation de température et par calorimétrie isotherme de dissolution.

Les résultats de DSC indiquent que l'enthalpie du verre diminue lors d'un vieillissement isotherme sous T_g mais qu'elle augmente lors d'un broyage sous T_g comme illustré sur le schéma de la figure 21. Cela indique que le vieillissement conduit à une mise en ordre structurale, alors que le broyage induit au contraire une désorganisation structurale du matériau. Au cours de la première heure de broyage, l'augmentation d'enthalpie se manifeste par une décroissance de l'endotherme de relaxation qui termine le saut de C_p à T_g . Elle traduit donc un rajeunissement du verre, c'est-à-dire la récupération de l'enthalpie perdue au cours de sa relaxation sous T_g avant broyage. Au delà de la première heure de broyage l'endotherme de relaxation a totalement disparu. L'augmentation d'enthalpie se manifeste alors par le développement d'un léger exotherme situé juste avant T_g . Cela indique que le verre broyé atteint un niveau enthalpique très élevé - supérieur à celui du liquide trempé - caractéristique d'un verre hyper trempé.

Il apparaît également, que l'augmentation d'enthalpie lors du rajeunissement sous broyage est beaucoup plus rapide que la diminution d'enthalpie lors du recuit sous T_g : Une heure de broyage permet "d'effacer" 162 heures de recuit à T_g-14 °C. De plus les lois cinétiques qui gouvernent ces deux évolutions sont de natures différentes: L'augmentation d'enthalpie sous broyage suit une loi exponentielle simple alors que la perte d'enthalpie au cours d'un vieillissement isotherme sous T_g suit une loi de Kohlrausch-William-Watts (exponentielle étirée) typique des verres et caractérisée par un coefficient de non exponentialité très inférieur à 1. Cela indique que la nature des mouvements moléculaires impliqués dans le rajeunissement sous broyage est fondamentalement différente de celle des mouvements moléculaires qui gouvernent la relaxation thermique du verre. On peut notamment penser que les déplacements moléculaires induits par le broyage ne sont pas limités par la coopérativité des mouvements moléculaires qui caractérisent la relaxation enthalpique des verres. Ils s'apparentent plutôt à des sauts moléculaires balistiques engendrés par les chocs mécaniques comme proposé dans l'approche de Martin et Bellon [25, 26].

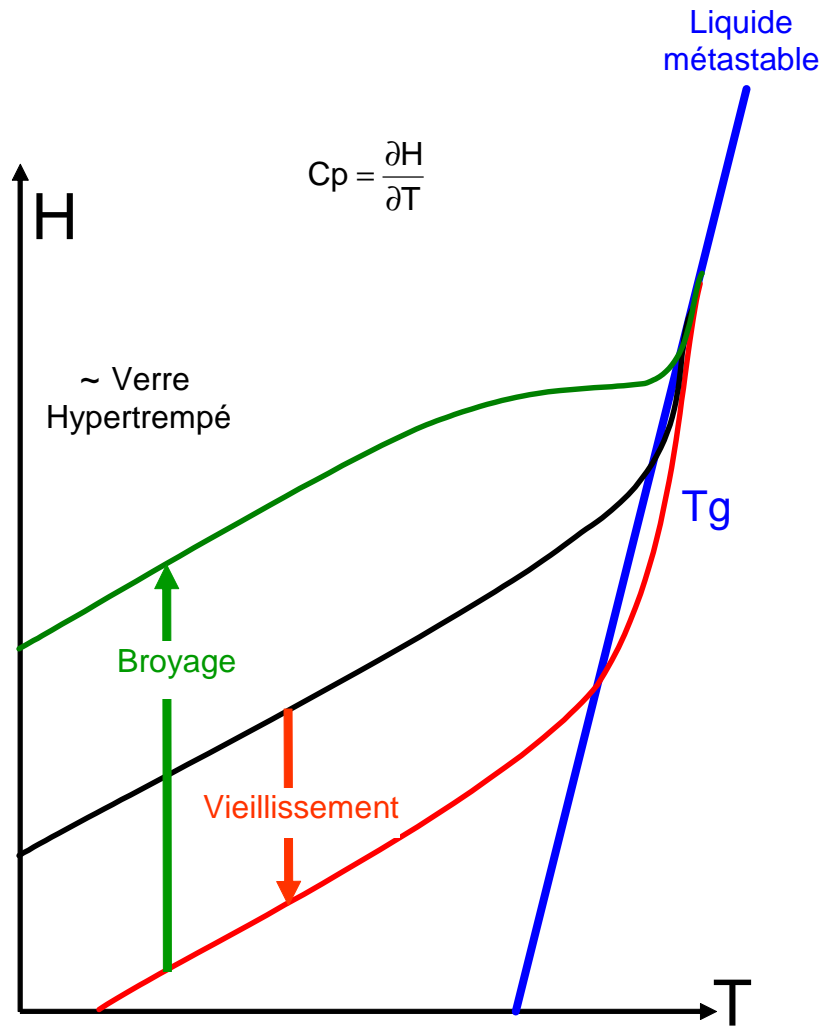


Figure 21: Représentation schématique des évolutions enthalpiques d'un verre lors d'un vieillissement isotherme sous T_g (flèche rouge) puis lors d'un broyage mécanique (flèche verte). Les évolutions enthalpiques au chauffage du verre initial (courbe noire), du verre vieilli (courbe rouge) et du verre broyé (courbe verte) sont également représentées.

Lors d'un broyage sous T_g , deux types de relaxations structurales s'opposent donc:

- La relaxation structurale classique des verres. Elle correspond au développement d'un ordre local (corrélations) dans l'amorphe et conduit le système vers son état d'équilibre métastable. La cinétique de cette relaxation dépend fortement de la température puisqu'elle met en jeu des mouvements moléculaires thermiquement activés.
- Une relaxation structurale induite par les sauts moléculaires balistiques forcés par les chocs mécaniques. Elle est source de désordre structural et sa cinétique est (quasi) indépendante de la température.

Lorsque le broyage est réalisé suffisamment sous T_g la mise en ordre due à la relaxation classique du verre devient négligeable face au désordre créé par les sauts balistiques. C'est la raison pour laquelle le verre peut rajeunir sous broyage, et même atteindre des états désordonnés de très haute énergie semblables à ceux des verres obtenus par hypertrempe d'un liquide.

Nous avons également montré dans ce chapitre que la calorimétrie isotherme de dissolution est une technique capable de comparer et de mesurer le niveau énergétique des verres. Elle est indépendante de la DSC et offre une mesure plus directe puisqu'il n'est pas nécessaire de chauffer les échantillons. Les résultats obtenus confirment clairement que le verre broyé sous T_g ainsi que le verre obtenu par broyage du cristal se trouvent dans des états identiques de très haute énergie en comparaison de celui du verre (liquide trempé) non broyé. Cela montre au passage que le niveau énergétique d'un matériau amorphe après broyage est indépendant de l'état structural du matériau de départ (amorphe ou cristal).

VIII. Références

1. P.G. Debenedetti and F.H. Stillinger, "*Supercooled liquids and the glass transition*". *Nature*. **410**(6825): 259-267. (2001)
2. L. Yu, "*Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization*". *Advanced Drug Delivery Reviews*. **48**(1): 27-42. (2001)
3. B.C. Hancock and G. Zografi, "*Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems*". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **86**(1): 1-12. (1997)
4. E. Tombari, C. Ferrari, G.P. Johari and R.M. Shanker, "*Calorimetric relaxation in pharmaceutical molecular glasses and its utility in understanding their stability against crystallization*". *Journal of Physical Chemistry B*. **112**(35): 10806-10814. (2008)
5. Y. Roos, "*Melting and glass transitions of low molecular weight carbohydrates*". *Carbohydrate Research*. **238**: 39-48. (1993)
6. R. Böhmer, "*Non-linearity and non-exponentiality of primary relaxations*". *Journal of Non-Crystalline Solids*. **172–174, Part 1**(0): 628-634. (1994)
7. C. Donati, S.C. Glotzer, P.H. Poole, W. Kob and S.J. Plimpton, "*Spatial correlations of mobility and immobility in a glass-forming Lennard-Jones liquid*". *Physical Review E*. **60**(3): 3107-3119. (1999)
8. M.T. Cicerone and M.D. Ediger, "*Relaxation of spatially heterogeneous dynamic domains in supercooled ortho-terphenyl*". *The Journal of Chemical Physics*. **103**(13): 5684-5692. (1995)
9. P.G. Debenedetti, "*Metastable Liquids - Concepts and Principles*". Princeton University Press.(1996)
10. M.D. Ediger, C.A. Angell and S.R. Nagel, "*Supercooled Liquids and Glasses*". *The Journal of Physical Chemistry*. **100**(31): 13200-13212. (1996)
11. S. Desprez, "*Transformations de phases induites par broyage dans un composé moléculaire: l'indométhacine*", University of Lille 1: Th. doct. Milieux denses mater. (2004)
12. A. Aumelas, "*Broyage de composés pharmaceutiques: Changements d'états physiques et manipulation de la stabilité*", University of Lille 1: Th. doct. Milieux denses mater. (2008)
13. Y.Z. Yue, S.L. Jensen and J.Dec. Christiansen, "*Physical aging in a hyperquenched glass*". *Applied Physics Letters*. **81**(16): 2983-2985. (2002)

14. Y.Z. Yue, "Characteristic temperatures of enthalpy relaxation in glass". *Journal of Non-Crystalline Solids*. **354**(12–13): 1112-1118. (2008)
15. Y. Yue, "Influence of physical ageing on the excessive heat capacity of hyperquenched silicate glass fibers". *Journal of Non-Crystalline Solids*. **348**: 72-77. (2004)
16. L. Wang, S. Borick and C. Angell, "An electrospray technique for hyperquenched glass calorimetry studies: Propylene glycol and di-n-butyl phthalate". *Journal of Non-Crystalline Solids*. **353**(41-43): 3829-3837. (2007)
17. T. Reinot, N.C. Dang and R. Jankowiak, "Hyperquenched Glassy Water and Hyperquenched Glassy Ethanol Probed by Single Molecule Spectroscopy". *The Journal of Physical Chemistry B*. **113**(13): 4303-4313. (2009)
18. Y.Z. Yue, S.L. Jensen and J.Dec. Christiansen, "Physical aging in a hyperquenched glass". *Applied Physics Letters* **81**(16): 2983-2983. (2002)
19. J.M. Hutchinson, M.D. Ingram and A.J. Pappin, "Structural recovery in silver iodide containing glasses: illustration of the use of the peak-shift method for the evaluation of the Narayanaswamy parameter x". *Journal of Non-Crystalline Solids*. **131–133, Part 1**(0): 483-487. (1991)
20. R. Kohlrausch, "Theorie des elektrischen Rückstandes in der Leidner Flasche". *Annalen der Physik*. **91**(0): 56-82. (1854)
21. R. Böhmer, K.L. Ngai, C.A. Angell and D.J. Plazek, "Nonexponential relaxations in strong and fragile glass formers". *The Journal of Chemical Physics*. **99**(5): 4201-4209. (1993)
22. L.C.E. Struik, "On the rejuvenation of physically aged polymers by mechanical deformation". *Polymer*. **38**(16): 4053-4057. (1997)
23. M. Utz, P.G. Debenedetti and F.H. Stillinger, "Atomistic Simulation of Aging and Rejuvenation in Glasses". *Physical Review Letters*. **84**(7): 1471-1474. (2000)
24. M. Descamps, A. Aumelas, S. Desprez and J.F. Willart, "The amorphous state of pharmaceuticals obtained or transformed by milling: Sub-Tg features and rejuvenation". *Journal of Non-Crystalline Solids*. **407**: 72-80. (2015)
25. E. Tominez P. Pochet, L. Chaffron, and G. Martin, "Order-disorder transformation in Fe-Al under ball milling". *Physical Review B*. **52**(6): 4006. (1995)
26. G. Martin and P. Bellon, "Driven alloys". *Solid State Physics*, New York. **50**: 189-331. (1997)
27. T. Higashiyama, "Novel functions and applications of trehalose". *Pure Appl. Chem*. **74**(7): 1263-1269. (2002)

28. D.P. Miller and J.J. De Pablo, "*Calorimetric Solution Properties of Simple Saccharides and Their Significance for the Stabilization of Biological Structure and Function*". The Journal of Physical Chemistry B. **104**(37): 8876-8883. (2000)
29. H. Huemer, E. Platzer and K. Rehak, "*A new Calvet-type calorimeter for excess enthalpies*". Thermochemica Acta. **231**(C): 21-30. (1994)
30. B. Salamon, J. Kapala and M. Gaune-Escard, "*Instrumentation and calibration of the Calvet calorimeter: Enthalpy of solution of PrBr 3 at standard conditions*". Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. **108**(2): 421-424. (2012)
31. R.V. Jasra and J.C. Ahluwalia, "*Enthalpies and heat capacities of dissolution, apparent molar heat capacities, and apparent molar volumes of some mono-, di-, tri-, and tetra-saccharides in water*". The Journal of Chemical Thermodynamics. **16**(6): 583-587,590. (1984)
32. J.F. Willart, A. De Gusseme, S. Hemon, G. Odou, F. Danede and M. Descamps, "*Direct crystal to glass transformation of trehalose induced by ball milling*". Solid State Communications. **119**(8-9): 501-505. (2001)
33. H. Nagase, T. Endo, H. Ueda and M. Nakagaki, "*An anhydrous polymorphic form of trehalose*". Carbohydrate Research. **337**(2): 167-173. (2002)
34. F. Sussich and A. Cesàro, "*Trehalose amorphization and recrystallization*". Carbohydrate Research. **343**(15): 2667-2674. (2008)
35. F. Sussich, S. Bortoluzzi and A. Cesaro, "*Trehalose dehydration under confined conditions*". Thermochemica Acta. **391**(1-2): 137-150. (2002)
36. F. Sussich, R. Urbani, F. Princivalle and A. Cesàro, "*Polymorphic Amorphous and Crystalline Forms of Trehalose*". Journal of the American Chemical Society. **120**(31): 7893-7899. (1998)
37. R. Lefort, A. De 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. **280**(1-2): 209-219. (2004)
38. M. Bastos, "*Enthalpy of solution of β -cyclodextrin in water and in formamide at 298.15K*". Thermochemica Acta. **420**(1-2): 111-117. (2004)
39. A.V. Katdare, J.A. Ryan, J.F. Bavitz, D.M. Erb and J.K. Guillory, "*Characterization of hydrates of norfloxacin*". Mikrochimica Acta. **90**(1-2): 1-12. (1987)
40. H. Qu, M.L. Kultanen and J. Kallas, "*Solubility and stability of anhydrate/hydrate in solvent mixtures*". International journal of pharmaceutics. **321**(1-2): 101-107. (2006)

41. J.C. Luk and R.W. Rousseau, "*Solubility and pseudo-polymorphic transition of L-serine in water-methanol systems*", in *VDI Berichte*. p. 199-204. (2005)
42. S. Desprez and M. Descamps, "*Transformations of glassy indomethacin induced by ball-milling*". *Journal of Non-Crystalline Solids*. **352**(42-49): 4480-4485. (2006)
43. A. De Gusseme, "*Transformations de Phases à l'état solide de matériaux pharmaceutiques: la fanansérine et le tréhalose*", University of Lille 1: Th. doct. : Milieux denses mater. (2003)
44. A. De 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*. **97**(11): 5000-5012. (2008)

Chapitre 5 :
*Recristallisation transitoire
des verres broyés
(Tréhalose et Maltitol)*

Dans ce chapitre, nous allons étudier en détail l'influence d'une opération de broyage mécanique sur les propriétés de recristallisation des verres de tréhalose et de maltitol obtenus de manière classique par trempe du liquide. Ce chapitre sera divisé en deux parties. La première partie sera consacrée à la recristallisation du tréhalose vitreux broyé, et la seconde sera consacrée à la recristallisation du maltitol vitreux broyé.

I. Effet du broyage mécanique sur la stabilité physique du tréhalose vitreux

I.1. caractérisation thermodynamique et structurale des effets du broyage sur la stabilité physique du tréhalose vitreux

Les figures 1 et 2 montrent les thermogrammes d'échantillons de tréhalose vitreux enregistrés au chauffage (5 °C/min), après des opérations de broyage variant de 0 à 10 h heures. Elles correspondent à un zoom de la zone de recristallisation. En ce qui concerne la figure 1, les échantillons vitreux ont été broyés immédiatement après la trempe du liquide. Par contre, pour la figure 2, les échantillons vitreux ont subi un long vieillissement de 162 h à 105 °C (T_g-14 °C) avant d'être broyés. Dans chaque cas, on constate que les évolutions sont quasi identiques. En particulier, on observe que :

- Les verres non broyés ne présentent aucun exotherme de recristallisation.
- Les verres fortement broyés (5 h pour le verre non vieilli et 10 h pour le verre vieilli) ne présentent également aucun exotherme de recristallisation. Les thermogrammes sont identiques à celui du verre non broyé ce qui pourrait laisser penser que le broyage n'a occasionné aucune modification notable de l'état physique du matériau.
- Pour les temps de broyage intermédiaires la situation est différente. De 15 sec à 15 min de broyage, on observe le développement progressif d'un exotherme de cristallisation qui se décale légèrement vers les basses températures. Puis après 15 min de broyage cet exotherme diminue pour totalement disparaître au-delà 5h de broyage. Cette disparition s'accompagne d'une légère remontée en température du pic de cristallisation résiduel. Ces résultats indiquent donc que le broyage mécanique du verre induit transitoirement une recristallisation du matériau lors du chauffage et que cette recristallisation est à la fois maximum et le plus rapide après un broyage d'environ 15 min.

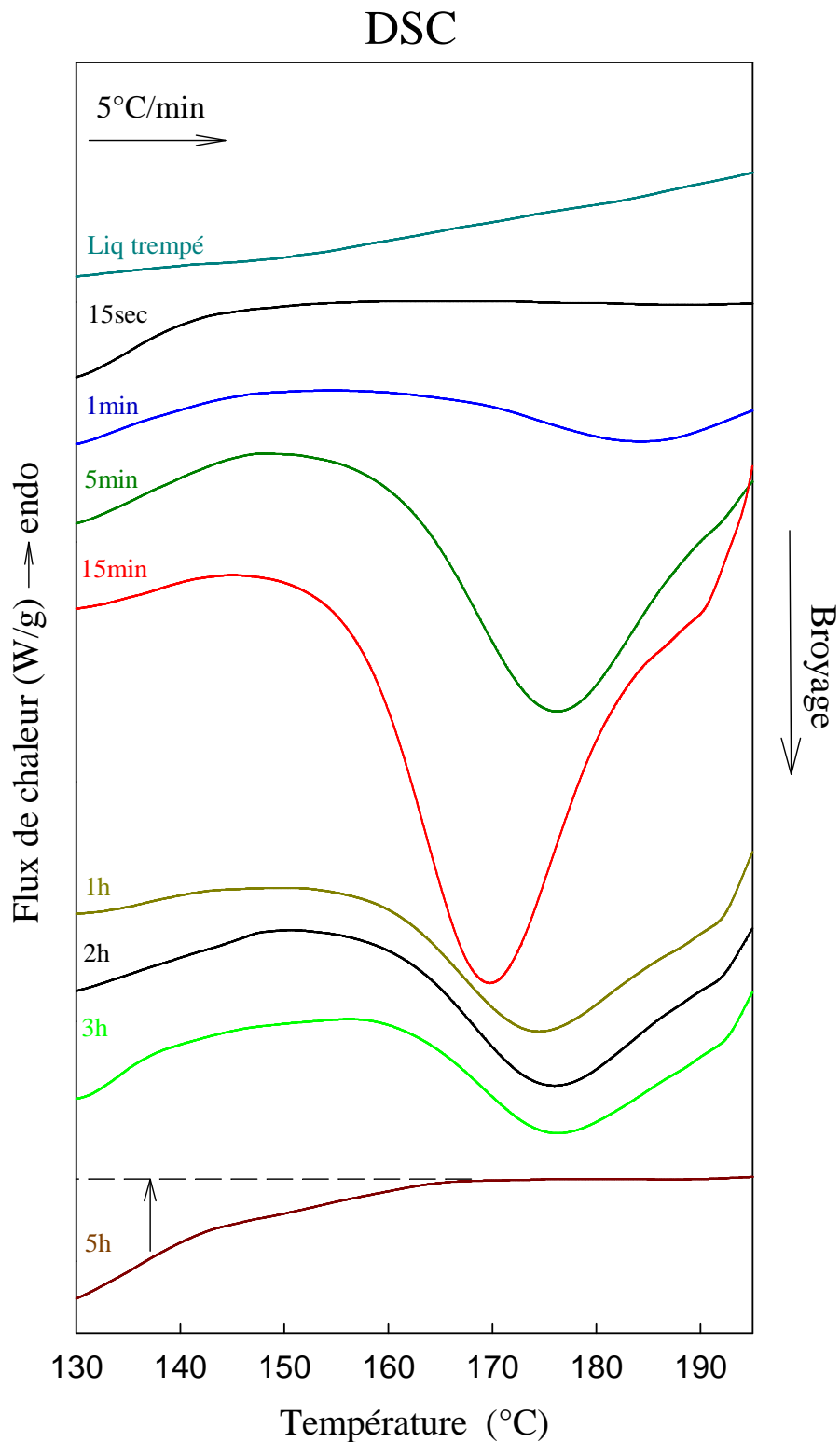


Figure 1: Évolution des thermogrammes du tréhalose liquide trempé broyé à TA, pour différents temps de broyage allant de 15 sec à 5 h. Les thermogrammes ont été enregistrés au réchauffage à la vitesse de 5 °C/min, avec une amplitude de modulation $A=0.663$ °C et une période de modulation $P=50$ sec. Les tirets marquent le niveau du flux de chaleur attendu du verre. Le niveau inférieur observé expérimentalement est dû aux effets de conductivité thermique décrits en détail au chapitre 3

DSC

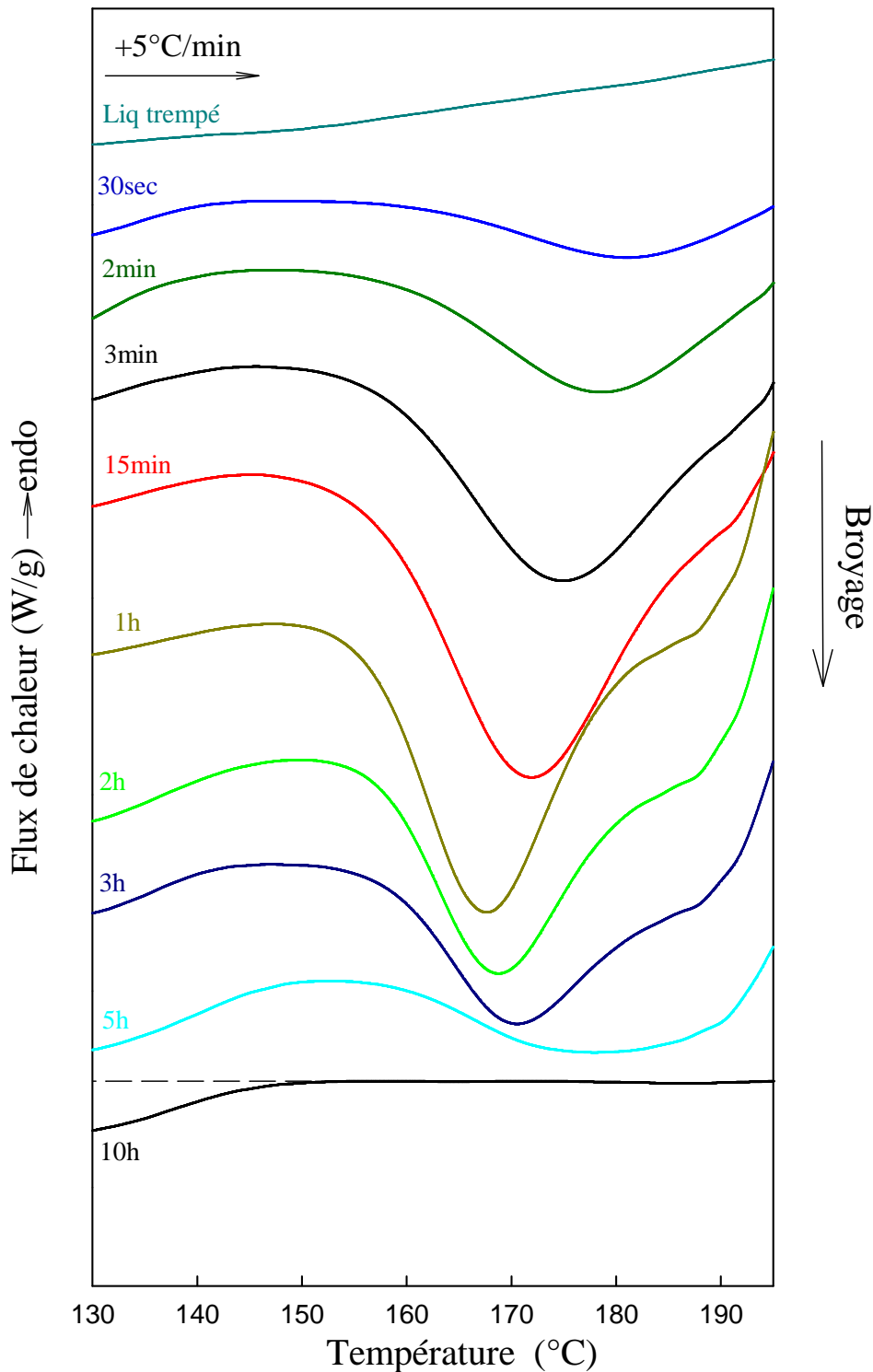


Figure 2: Évolution des thermogrammes du tréhalose liquide trempé vieilli 162 h à 105 °C et broyé à TA, pour différents temps de broyage allant de 30 sec à 10 h. Les thermogrammes ont été enregistrés au réchauffage à la vitesse de 5°C/min, avec une amplitude de modulation $A= 0.663$ °C et une période de modulation $P= 50$ sec. Les tirets marquent le niveau du flux de chaleur attendu du verre. Le niveau inférieur observé expérimentalement est dû aux effets de conductivité thermique décrits en détail au chapitre 3.

Les enthalpies de recristallisation ont été mesurées pour chaque temps de broyage et reportées dans les tableaux 1 et 2. L'équation (19) permet alors d'estimer, pour chaque temps de broyage, la fraction $X_{recrist}$ qui recristallise au réchauffage (cf annexe 1):

$$X_{recrist} = \frac{\Delta H_{cr}(T_{cr})}{\Delta H_m(T_m) - \Delta C_p(T_m - T_{cr})} \quad (19)$$

Dans cette équation, ΔH_{cr} est l'enthalpie de cristallisation, $\Delta H_m = 147.8$ J/g est l'enthalpie de fusion du tréhalose totalement cristallin et $\Delta C_p = 0.86$ J/(g.°C) est la différence de chaleur spécifique entre le liquide métastable et le cristal. Les fractions cristallisées ainsi obtenues sont reportées dans les tableaux 1 et 2 et leurs évolutions sont reportées sur les figures 3 et 4. Les courbes présentent clairement un maximum vers 15 min de broyage qui confirme le caractère transitoire de l'évènement de cristallisation induit par le broyage. De plus, on constate que la fraction maximum qui recristallise est de l'ordre de 30 % ce qui indique que la recristallisation transitoire est en plus partielle.

Durée de broyage	T_{cr} (°C)	ΔH_{cr} (J/g)	T_m (°C)	$X_{recrist}$ (%)
0 sec	-	-	-	-
15 sec	185.9	0.2	207.4	0.6
1 min	184.8	5.9	206.8	4.5
1.5 min	183.3	9.6	205.3	7.2
3 min	179.3	17.5	204.6	15.7
5 min	175.8	25	204.5	21.0
15 min	169.5	34.6	203.4	29.4
30 min	175.0	13.2	204.1	12.7
1 h	173.8	12.6	203.6	11.5
2 h	173.4	10.2	204.5	9.7
3 h	173.2	9.8	204.7	9.0
5 h	-	-	-	-

Tableau 1: Caractéristiques thermodynamiques (température de cristallisation T_{cr} , enthalpie de cristallisation ΔH_{cr} , température de fusion de la fraction recristallisée T_m , et la fraction recristallisée $X_{recrist}$) du tréhalose liquide trempé après des temps de broyage variant de 15 sec à 5 h. Ces données ont été déduites de l'analyse des thermogrammes de la figure 1

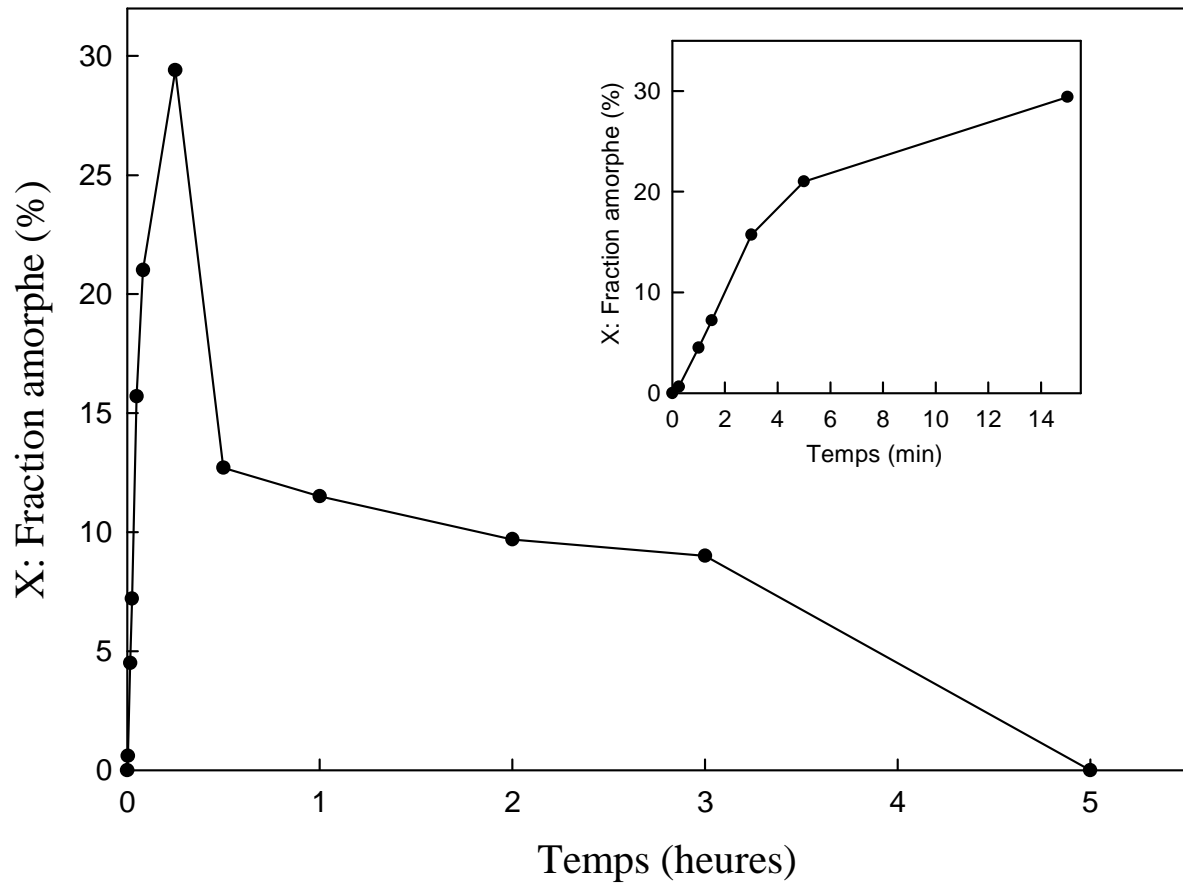


Figure 3: Évolution de la fraction de tréhalose liquide trempé qui recristallise au cours du réchauffage en fonction du temps de broyage.

Insert : Début de l'évolution (15 premières minutes de broyage).

Durée de broyage	T_{cr} (°C)	ΔH_{cr} (J/g)	T_m (°C)	$X_{recrist}$ (%)
0 sec	-	-	-	-
10 sec	184.0	2.0	207.3	3.1
20 sec	183.5	6.2	206.9	5.5
30 sec	183.7	8.8	207.1	7.0
40 sec	182.3	10.3	206.2	9.2
1 min	180.6	16.6	205.3	14.0
1.2 min	178.8	22.2	205.4	18.0
1.4 min	177.4	25.0	205.5	20.5
2 min	176.1	28.1	205.1	23.0
3 min	173.4	34.1	205.2	28.0
15 min	173.0	36.0	204.3	31.0
30 min	168.2	30.8	203.8	27.5
1 h	167.7	27.4	203.2	24.1
2 h	168.9	20.9	203.7	19.0
3 h	170.1	15.0	205.0	15.0
5 h	177.6	10.5	206.2	8.0
10 h	-	-	-	-

Tableau 2: Caractéristiques thermodynamiques (température de cristallisation T_{cr} , enthalpie de cristallisation ΔH_{cr} , température de la fusion de la fraction recristallisée T_m , et la fraction recristallisée $X_{recrist}$) du tréhalose liquide trempé vieilli 162 h à 105 °C après des temps de broyage variant de 10 sec à 10 h. Ces données ont été déduites de l'analyse des thermogrammes de la figure 2.

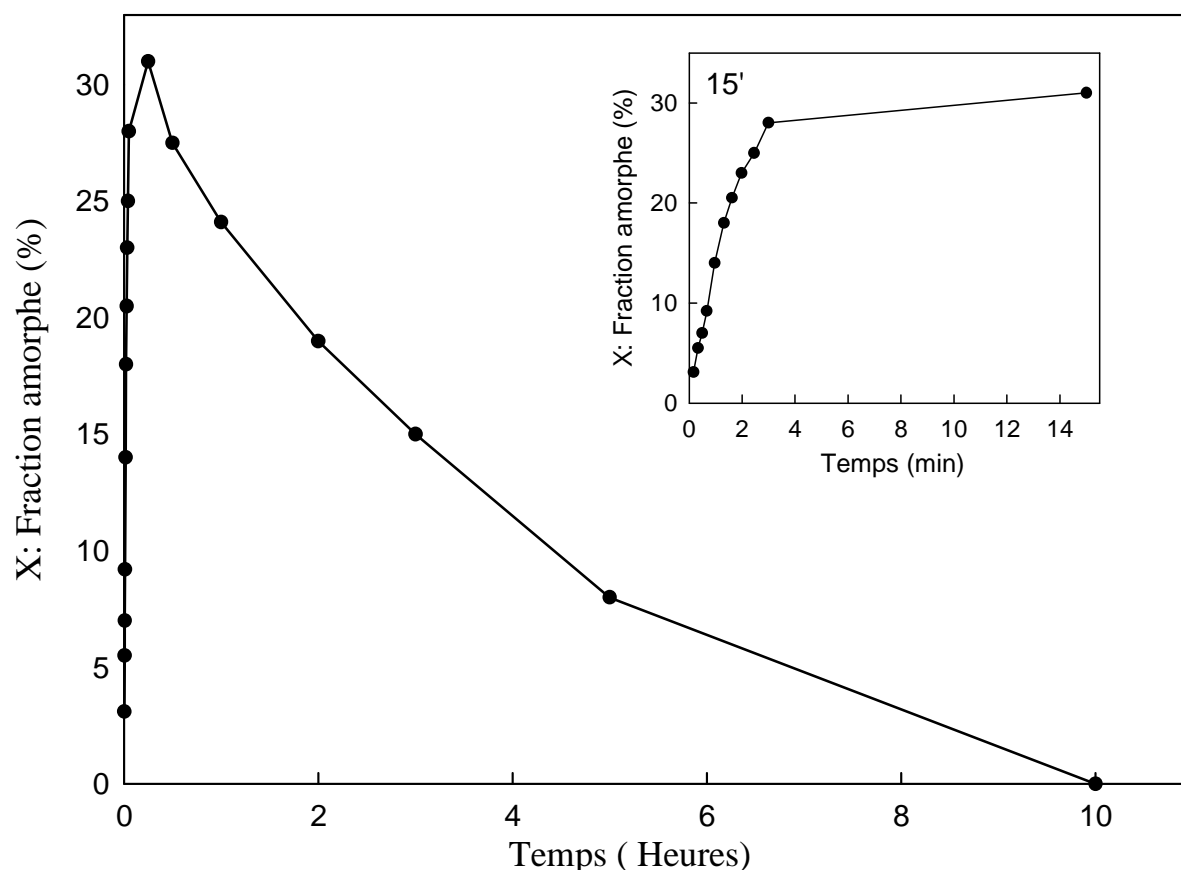


Figure 4: Évolution de la fraction de tréhalose liquide trempé vieilli 162 h à 105 °C qui recristallise au cours du réchauffage en fonction du temps de broyage.
Insert : Début de l'évolution (15 premières minutes de broyage).

Le caractère partiel de la recristallisation pourrait être simplement dû à une vitesse de chauffage trop rapide qui ne permettrait pas à l'échantillon de recristalliser totalement avant d'atteindre son point de fusion. Pour tester ce point, nous avons réalisé un vieillissement isotherme d'un échantillon de tréhalose vitreux broyé 15 min dans le domaine de recristallisation pour tenter d'induire une recristallisation totale. Le recuit a été réalisé à 173 °C pendant 2 heures. Les effets de ce recuit sont clairement illustrés sur la figure 5:

- ✓ **Le run 1** correspond au chauffage du verre broyé 15 min, de 20 °C à sa température de recuit (173 °C). Il montre un saut de C_p à $T_g = 120$ °C dont l'amplitude indique que le matériau est totalement amorphe. A plus haute température on observe l'exotherme de cristallisation qui débute à 150 °C et qui culmine à 173 °C. L'échantillon est alors recuit à cette température pendant 2 heures puis refroidi à 20 °C.
- ✓ **Le run 2** correspond au réchauffage de l'échantillon recuit. Il présente un saut de C_p caractéristique de la transition vitreuse du tréhalose à $T_g = 119$ °C. Ce saut est faible mais clair. Il indique que l'échantillon est encore

constitué d'une fraction amorphe non négligeable. La comparaison de l'amplitude du saut de chaleur spécifique ($\Delta C_p = 0.20 \text{ J/(g}\cdot\text{°C)}$) de l'échantillon partiellement recristallisé et celui du tréhalose totalement amorphe ($\Delta C_p = 0.59 \text{ J/(g}\cdot\text{°C)}$) - figure 5 run 3) permet d'évaluer à 66 % la fraction de l'échantillon initialement amorphe qui a recristallisé au cours du traitement thermique (rampe jusqu'à 173 °C et isotherme de 2 h à cette température). Il est à noter qu'aucun exotherme de recristallisation n'est observé à plus haute à température. Cela confirme la grande stabilité physique de la fraction amorphe subsistante. Le run 2 présente bien sûr un endotherme vers 200 °C correspondant à la fusion de la fraction recristallisée. Le rapport entre l'enthalpie associée à cette fusion ($\Delta H = 95.0 \text{ J/g}$) elle celle associée à un échantillon de tréhalose totalement cristallin ($\Delta H = 147.8 \text{ J/g}$) indique que la fraction de l'échantillon initialement amorphe ayant recristallisé est d'environ 64 %. Cette valeur est cohérente avec celle déduite de l'amplitude de l'amplitude du saut de C_p .

- ✓ **Le run 3** correspond au réchauffage du verre de tréhalose résultant de la trempe du liquide obtenu à l'issue du run 2. Il révèle un saut de C_p caractéristique de la transition vitreuse du tréhalose ainsi qu'une absence totale de recristallisation et de fusion.

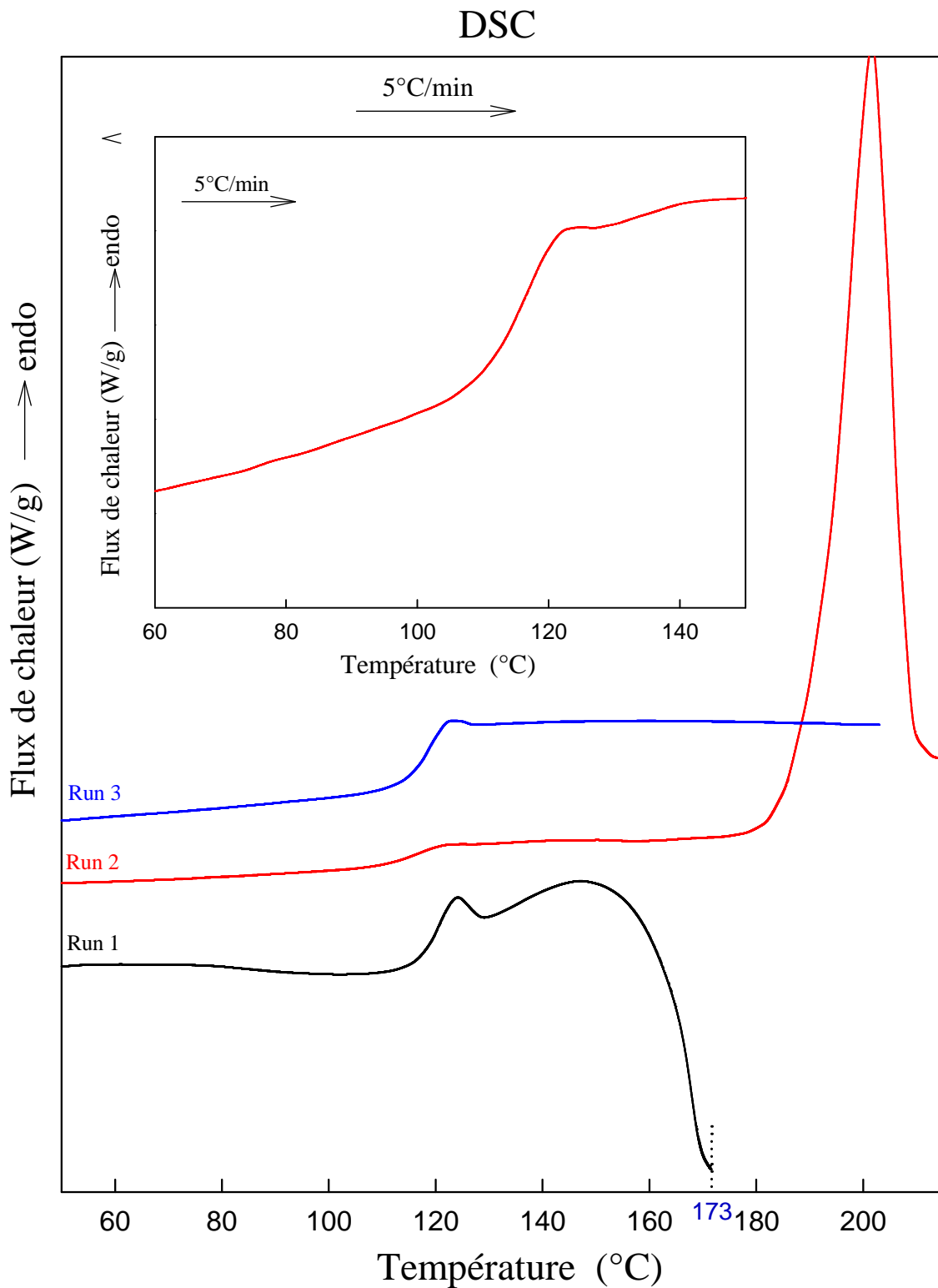


Figure 5: Thermogrammes enregistrés au réchauffage à 5 °C/min.

Run1 : Echantillon de tréhalose vitreux vieilli 162 h à 105 °C et broyé 15 min à TA.

Run2 : Echantillon précédent (obtenu à l'issue du run 1) recuit 2 h à 173 °C et refroidi à 20 °C.

Run3 : Echantillon précédent (obtenu à l'issue du run 2), refroidi à 20 °C.

Insert : Zoom du saut de chaleur spécifique du run 2.

La figure 6 montre l'évolution temporelle du flux de chaleur au cours du recuit isotherme à 173 °C. On constate que le flux de chaleur exothermique induit par la recristallisation diminue pour devenir nul après environ 70 minutes de recuit. Ce temps est relativement long en comparaison du temps (environ 2 minutes) nécessaire pour aller de 173 °C à la température de début de fusion (183 °C) au cours d'une rampe à 5 °C/min. De plus, la ligne en tirets marque, à titre indicatif, l'instant où la fusion aurait débutée si le run 1 avait été poursuivi à plus haute température. On constate que le signal exothermique de recristallisation devient nul bien au-delà de cette ligne. On peut donc penser que le temps passé dans la zone de recristallisation lors d'un chauffage à 5 °C/min n'est pas tout à fait suffisant pour que la recristallisation de la fraction amorphe de l'échantillon soit totale.

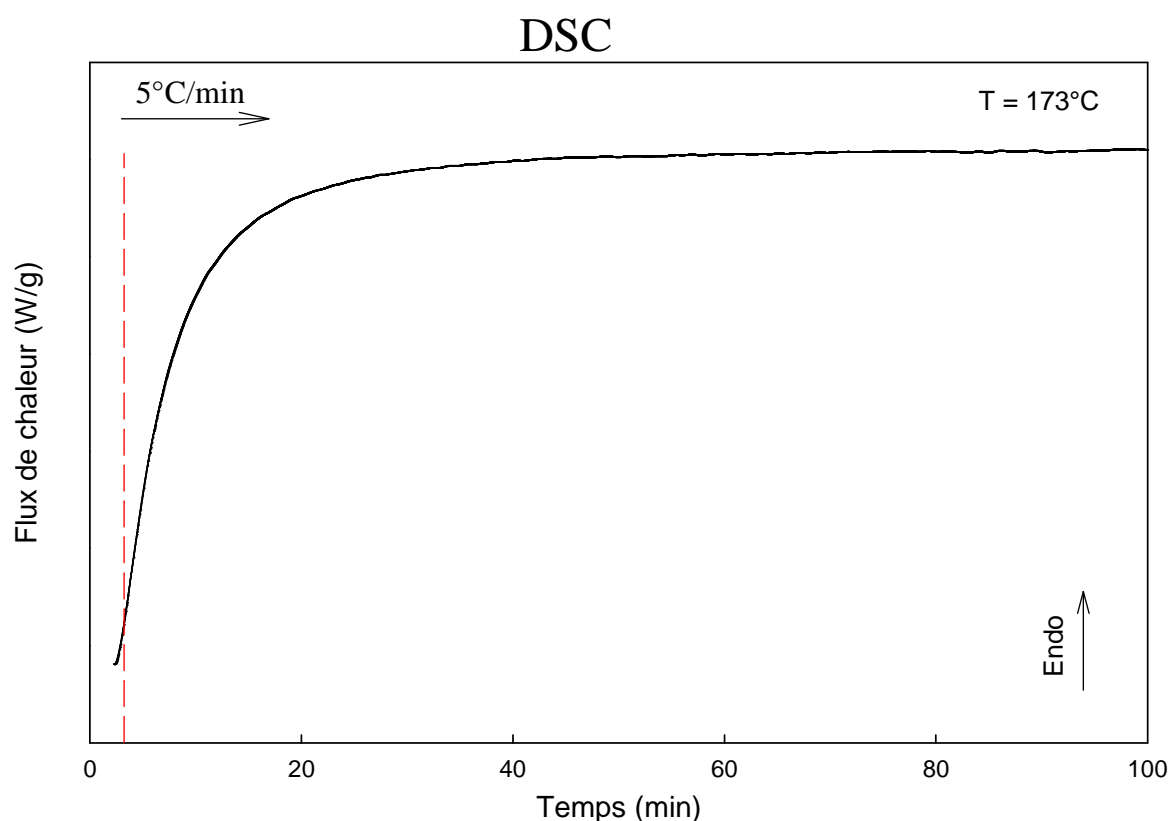


Figure 6 : Evolution temporelle du flux de chaleur du tréhalose vitreux vieilli 162 h à 105 °C et broyé 15 min à TA, au cours du recuit isotherme à 173 °C. La ligne en tirets représente l'instant où la fusion aurait débuté si le run 1 de la figure 5 avait été poursuivi à plus haute température.

En résumé, les résultats précédents indiquent que le verre broyé est constitué d'une fraction amorphe qui recristallise facilement au chauffage et d'une fraction amorphe qui ne recristallise pas (ou qui recristallise sur une échelle de temps beaucoup plus longue). De plus, la fraction "censée" cristalliser ne recristallise pas totalement lors d'un chauffage à 5 °C/min en raison d'une cinétique de cristallisation un peu trop lente.

I.2. Origine de la recristallisation induite par broyage mécanique

Les résultats précédents indiquent qu'une opération de broyage mécanique a pour effet de modifier la stabilité physique du tréhalose amorphe obtenu par trempe du liquide. Cet effet se traduit par une recristallisation au réchauffage qui augmente avec le temps de broyage, passe par un maximum après 15 minutes de broyage, puis diminue progressivement pour totalement disparaître après 5 heures de broyage. Nous allons présenter ici une série d'expériences qui permet de clarifier l'origine de cette recristallisation transitoire.

I.2.1. Recherche de noyaux cristallins dans le verre de tréhalose broyé

De très nombreux verres moléculaires obtenus de manière classique par trempe du liquide ne recristallisent pas au chauffage pour des vitesses de l'ordre de 5 à 20 °C/min typiquement utilisées en DSC. Cette non recristallisation est généralement attribuée à une vitesse de nucléation trop faible pour générer les germes cristallins qui, par leur croissance, pourraient induire la recristallisation au réchauffage.

Par ailleurs, de nombreux matériaux morphes obtenus par broyage du cristal recristallisent au chauffage alors que les formes amorphes correspondantes obtenues par trempe du liquide ne recristallisent pas pour des conditions de chauffage identiques. Cette différence marquante a déjà été observée pour le lactose [1, 2], la fanansérine [3, 4], le saccharose [5], le linaprazan [6], le glucose [7, 8], le tréhalose [3, 9]... La recristallisation de ces amorphes obtenus par broyage du cristal est généralement attribuée à l'existence de germes résiduels de la forme cristalline initiale ayant survécu au broyage mécanique. Ces germes cristallins, préexistants au début du réchauffage, pourraient alors initier la recristallisation sans faire intervenir un quelconque mécanisme de nucléation. Cette hypothèse des germes résiduels est renforcée dans le cas du tréhalose cristallin amorphisé par broyage qui s'est révélé ne plus recristalliser au chauffage pour des temps de broyage extrêmement longs (100 h) [9].

Dans le cas du verre broyé, l'existence de germes cristallins résiduels ne peut être invoquée pour justifier une recristallisation puisque le matériau broyé provient de la trempe du liquide. Par contre, il est possible que des germes cristallins puissent être générés par le broyage lui-même. Cela a par exemple déjà été observé dans l'indométhacine amorphe (obtenue par trempe du liquide) qui s'est révélée recristalliser totalement lors d'un broyage sous T_g [10]. Nous avons donc cherché à savoir si le broyage du tréhalose vitreux était générateur de germes cristallins susceptibles de déclencher la recristallisation lors d'un réchauffage.

La figure 7 montre les diagrammes de diffraction des rayons X enregistrés à

TA, d'un verre de tréhalose ayant subi des broyages de 5 min, 15 min et 10 h. Les diagrammes du verre non broyé et du cristal sont également reportés pour comparaison. On constate que les diagrammes des verres broyés sont semblables à celui du liquide trempé. En particulier, ils ne présentent aucune trace de raies de Bragg révélant la présence de germes cristallins. Cela est en particulier vrai pour le verre broyé 15 minutes qui présente la recristallisation la plus forte au chauffage et pour lequel on pourrait attendre un nombre de germes maximum. Ces expériences de diffraction X semblent donc indiquer qu'il n'y a aucune trace de cristallites dans les échantillons broyés.

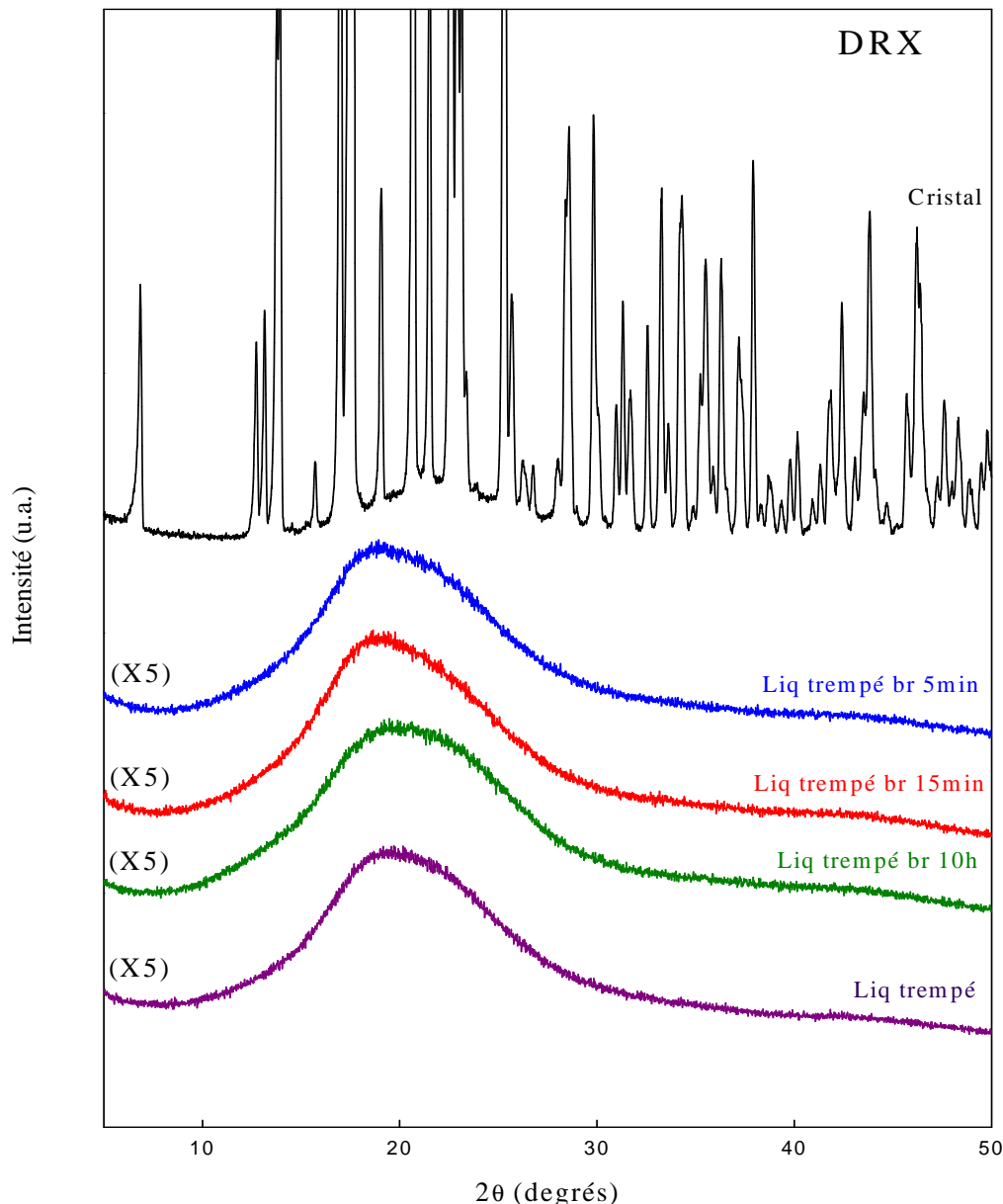


Figure 7: Diagrammes de diffraction des rayons X du tréhalose enregistrés à température ambiante (TA). Courbe noire : tréhalose cristallin. Courbe bleue : tréhalose liquide trempé broyé 5 min. Courbe rouge : tréhalose liquide trempé broyé 15 min. Courbe verte : tréhalose liquide trempé broyé 10 h. Courbe mauve : tréhalose liquide trempé non broyé.

Cependant, il n'est pas exclu que des germes cristallins puissent être suffisamment petits pour être indétectables par diffraction des rayons X classique. C'est par exemple le cas des germes cristallins générés par un mécanisme classique de nucléation.

En pratique, la largeur "L" des raies de Bragg est inversement proportionnelle à la taille "T" des cristallites qui les génèrent. Cette largeur est donnée par l'équation de Scherrer [11, 12] :

$$L(2\theta)=K.\lambda/T.\cos(\theta) \quad (20)$$

Avec :

λ : La longueur d'onde du rayonnement incident

θ : L'angle de diffraction.

K : un facteur de forme sans dimension proche de l'unité (typiquement $K \approx 0.9$).

En diffraction des rayons X classique, l'élargissement dû à la petite taille des cristallites commence à être perceptible pour des tailles inférieures à 1 μ m. Pour des tailles de l'ordre de 1nm, l'élargissement devient si important qu'il devient difficile de voir les raies émerger du bruit de fond. Dans notre cas, cette difficulté est de plus renforcée par le fait que les cristallites cherchés sont, à priori, peu nombreuses et dispersées dans une matrice amorphe.

Pour sonder plus en détail le verre broyé et tenter de déceler d'éventuels noyaux cristallins indétectables par diffraction X classique, nous avons réalisé des expériences de diffraction des rayons X en utilisant une source de rayonnement synchrotron. Ce type de rayonnement présente deux avantages majeurs par rapport à une source de rayons X classique :

1. Il permet d'obtenir une très haute résolution spatiale
2. Son intensité, est de plusieurs ordres de grandeur supérieure à celle des sources classiques.

Cette forte intensité améliore le rapport signal/bruit ce qui rend la technique très sensible à la présence de germes cristallins. Elle permet donc de détecter des fractions cristallines extrêmement faibles. La haute résolution spatiale du rayonnement synchrotron est par contre ici inexploitée puisque que les raies de Bragg attendues pour des nanocristaux sont intrinsèquement très larges. La description et l'analyse de l'expérience correspondante sont reportées dans le paragraphe suivant.

I.2.2. Recherche de noyaux cristallins dans le verre broyé (diffraction des rayons X utilisant le rayonnement synchrotron: ID15.B/ESRF)

Les expériences synchrotrons ont été réalisées à l'ESRF (European Synchrotron Radiation Facility / Grenoble-France) sur la ligne ID15.B. Elles ont été menées en collaboration avec Pierre Bordet (Institut Néel), Pauline Martinetto (Institut Néel), William Pagnoux (UMET / Institut Néel) et Agnèska Poulain (ESRF).

Il s'agit d'une expérience originale permettant de suivre les évolutions structurales d'un verre de tréhalose, *in situ* et en temps réel, au cours d'une opération de broyage. Cela signifie que l'échantillon est analysé au cours du broyage lui-même. Cette technique a été mise au point par Friscic et al. [13, 14] pour tenter de détecter des réactions chimiques transitoires lors d'expériences de mécano chimie. En effet, les échantillons sont habituellement broyés *ex situ* et analysés après la fin du broyage. Des évolutions structurales transitoires ayant lieu au tout début du broyage ne peuvent donc pas être détectées en utilisant ce protocole. De même, il est possible que des évolutions structurales générées par le broyage soient réversibles lorsque le broyage est stoppé. Dans ce cas, ces évolutions passent inaperçues, si le temps de réversion est plus court que le temps nécessaire à la préparation et à l'analyse de l'échantillon. L'expérience de broyage *in situ* proposée ici permet donc de s'affranchir de ces difficultés et d'augmenter les chances de pouvoir détecter l'apparition de germes cristallins transitoires lors du broyage du tréhalose vitreux. Elle bénéficie en outre de la très forte intensité du rayonnement synchrotron qui est de nature à pouvoir détecter des fractions cristallines infimes.

I.2.2.1. Description du protocole expérimental

A. Dispositif de diffraction des rayons X

Les expériences ont été réalisées à l'ESRF sur la ligne ID15.B. Nous avons utilisé un rayonnement X de haute énergie (87 keV) correspondant à une longueur d'onde $\lambda = 0.14259 \text{ \AA}$. Cette énergie est suffisante pour que le rayonnement X traverse la jarre de broyage de part en part tout en étant diffracté par la poudre qui s'y trouve. Le signal de diffraction a été enregistré en continu grâce à un détecteur 2D rapide (Flat Panel de chez Perkin-Elmer). Les clichés de diffractions bidimensionnels obtenus ont ensuite été intégrés pour fournir des digrammes de diffraction X unidimensionnels classiques où l'intensité est reportée en fonction de l'angle de diffraction (2θ). Le temps d'acquisition a été fixé à 10 sec ce qui permet d'avoir une bonne statistique tout en conservant une résolution temporelle fine.

B. Dispositif de broyage

Nous avons utilisé un broyeur à vibrations Retsch MM400 (figure 8). Dans ce type de broyeur, l'échantillon est placé dans une jarre cylindrique avec une bille de broyage et subit des vibrations horizontales. Ce sont donc les chocs répétés de la bille sur l'échantillon qui causent sa pulvérisation. Le broyeur MM400 permet de faire varier la fréquence de broyage entre 10 et 30 Hz. Dans nos expériences, nous avons utilisé la fréquence maximum de 30 Hz.



Figure 8: Le broyeur Retsch MM400

Ce broyeur commercial a été modifié de manière à ce que le faisceau de rayons X puisse traverser la jarre au cours du broyage, sans interférer avec une autre partie du broyeur. Pour cela, le carter de protection a été retiré et les bras qui supportent le système de fixation de la jarre ont été rallongés vers le haut. Ces modifications sont illustrées sur la figure 9. Elles sont telles que la jarre de broyage est déportée vers le haut pour se situer au dessous du broyeur. Dans ces conditions le broyeur peut être installé de manière à ce que le rayonnement synchrotron incident puisse traverser la jarre sans toucher le broyeur comme indiqué sur la figure 10. Des détails supplémentaires concernant la modification du broyeur peuvent être consultés dans la référence [15].

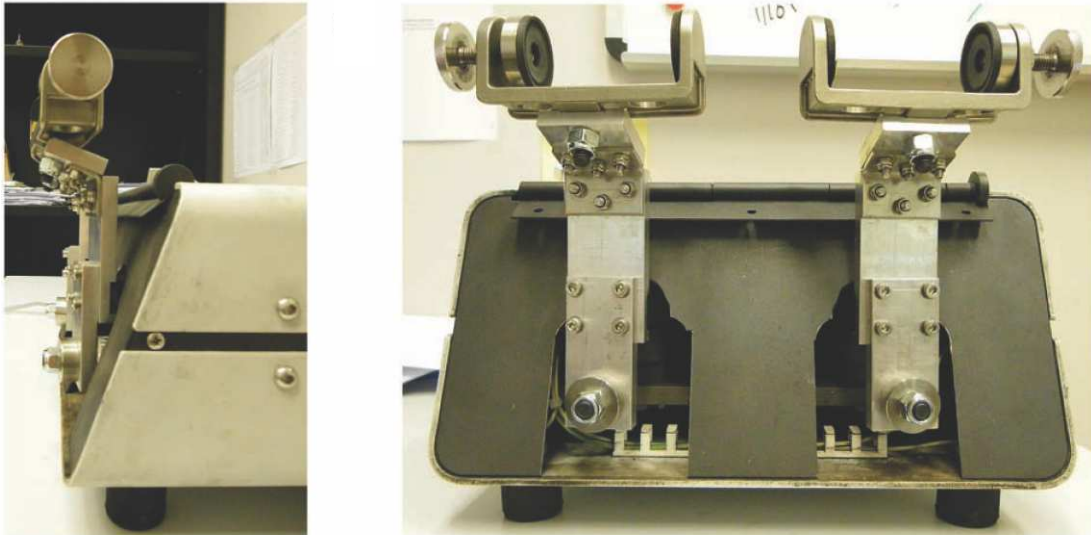


Figure 9 : Le broyeur Retsch MM400 après modification

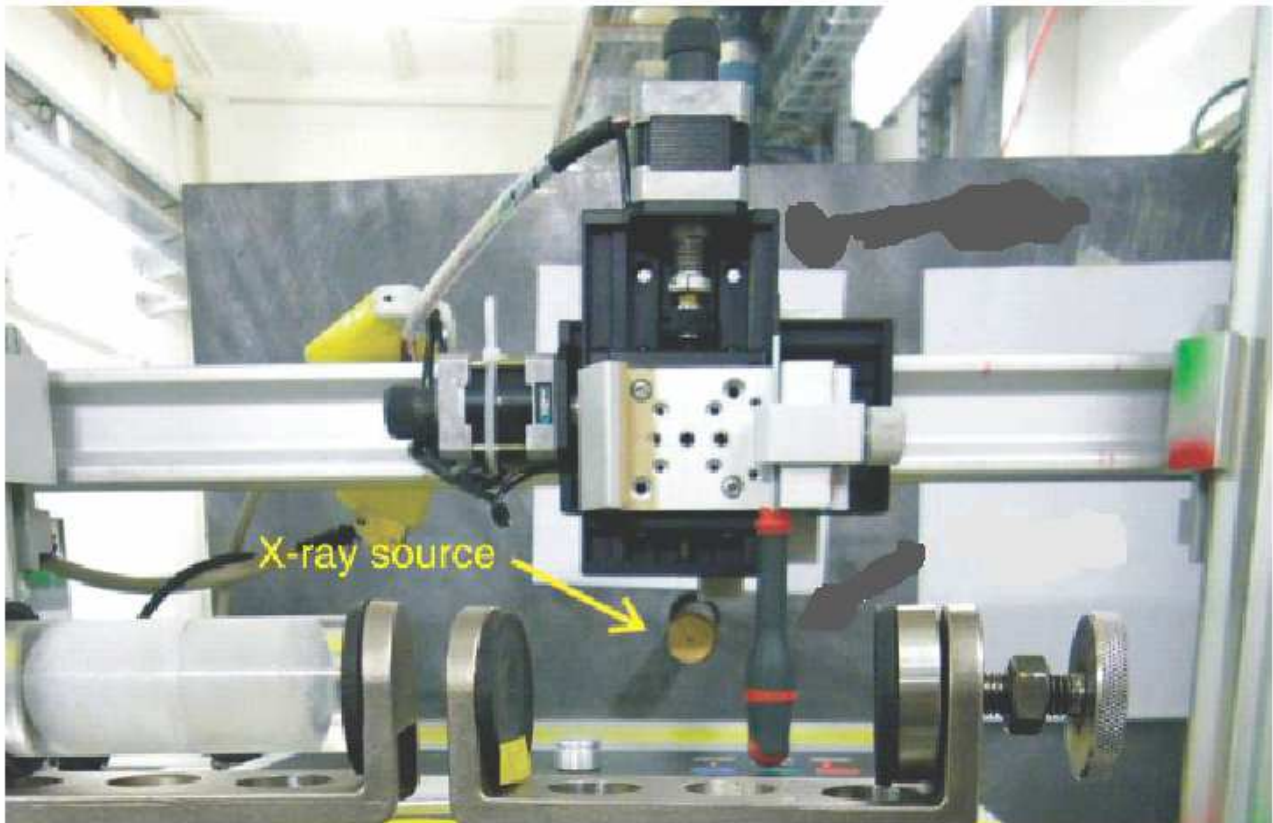


Figure 10 : Dispositif expérimental installé sur la ligne ID15.B de l'ESRF permettant d'analyser par diffraction des rayons X en temps réel un échantillon en cours de broyage.

Nous avons utilisé des jarres en plexiglas (PMMA) (figure 11). Ce matériau présente l'avantage d'être amorphe et ne donne donc pas de raies de Bragg parasites qui pourraient compliquer nos expériences. Il donnera par contre un halo amorphe caractéristique du plexiglas qui viendra se superposer à celui du tréhalose amorphe. La bille utilisée est quant à elle en métal (fer) ce qui génère des raies parasites. Ces raies ne sont cependant pas gênantes pour l'analyse des résultats car les angles de diffraction correspondants sont bien supérieurs à ceux des principales raies de Bragg du tréhalose cristallin. Il est à noter que l'utilisation d'une bille en plexiglas, c'est-à-dire légère, est impossible. La bille doit en effet avoir une masse suffisante pour que l'intensité de broyage soit comparable avec celle des expériences réalisées avec le broyeur planétaire. Le volume de la jarre utilisée est de 12 ml et la taille de la bille est de 10 mm. La masse de poudre introduite dans la jarre est de 0.6 g.

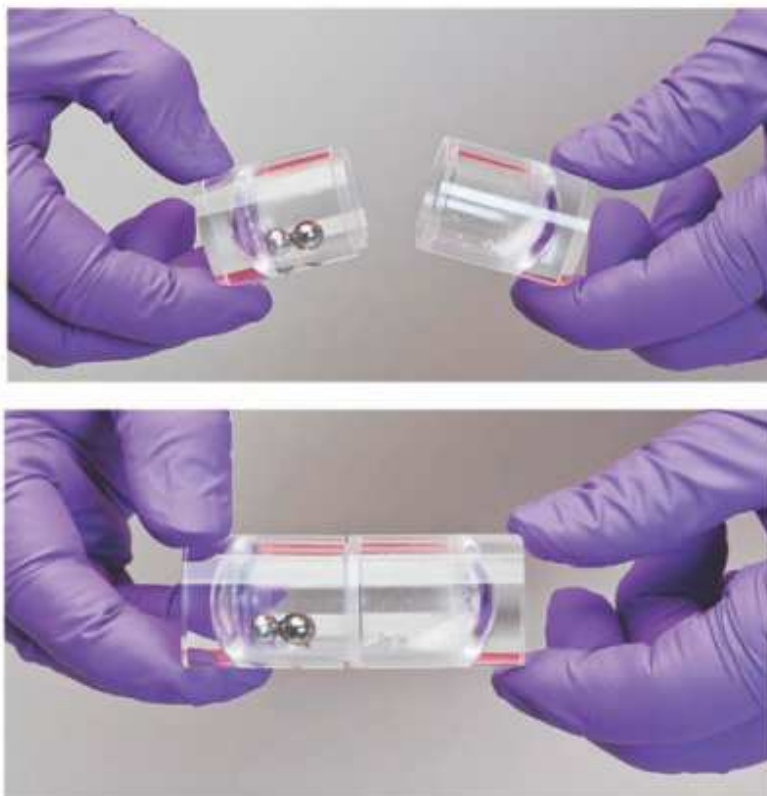


Figure 11: Jarres en plexiglas (PMMA) utilisées pour les opérations de broyage

I.2.2.2. Résultats

La figure 12 montre le premier cliché de diffraction enregistré au cours des 10 premières secondes de broyage d'un échantillon de tréhalose vitreux. Elle montre trois éléments distincts :

- ✓ À l'extérieur: un cercle de diffraction intense correspondant à la première raie de diffraction générée par la bille en fer (1).
- ✓ Au centre: un halo diffus dû à la diffusion du tréhalose amorphe (2).
- ✓ À l'intérieur: un deuxième halo diffus correspondant à la diffusion du plexiglas qui constitue la jarre de broyage (3).

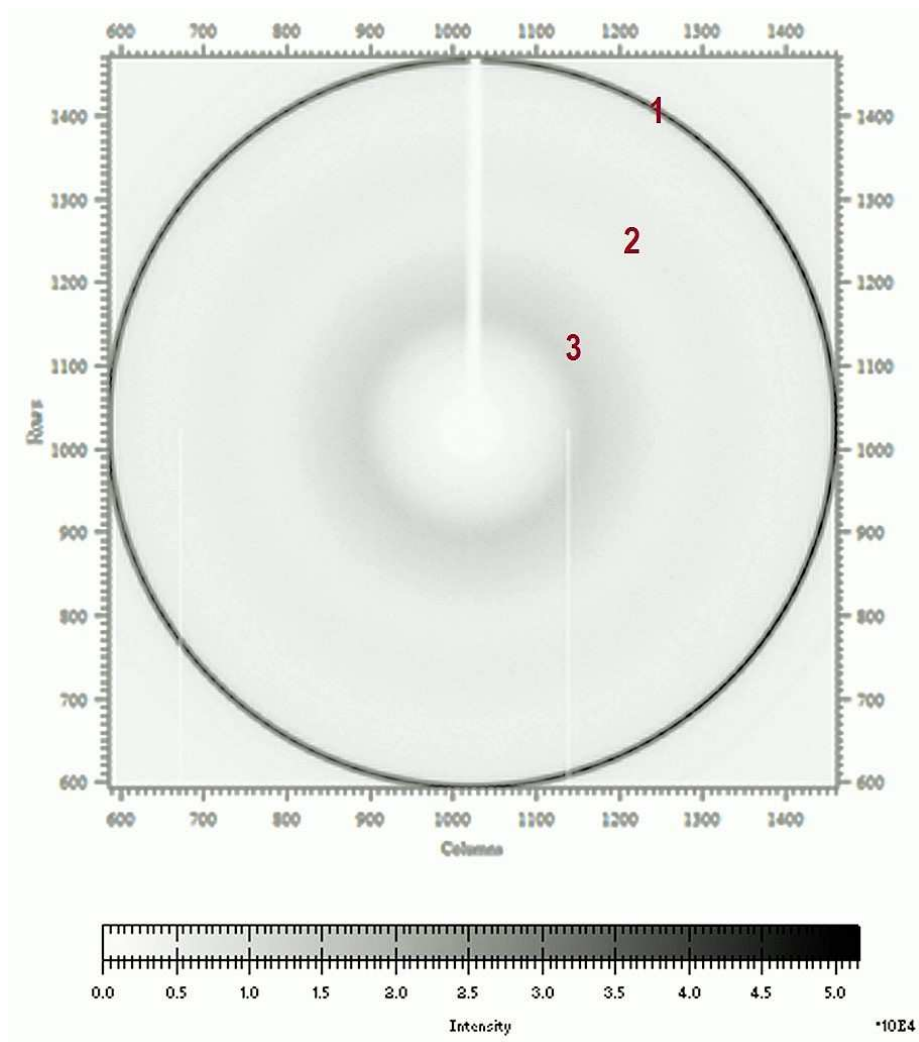


Figure 12 : Cliché de diffraction enregistré au synchrotron sur ID15.B au cours des 10 premières secondes de broyage du tréhalose vitreux. L'anneau de diffusion du tréhalose (2) est compris entre le halo de diffusion de la jarre (3) et l'anneau de diffraction du fer situé à l'extérieur (1).

Pour comparaison, la figure 13 montre un cliché de diffraction enregistré au cours des 10 premières secondes de broyage d'un échantillon de tréhalose cristallin. On retrouve bien sûr le halo diffus dû au plexiglas (3) et le cercle de diffraction dû à la première raie du fer (1). Par contre le halo de diffusion du tréhalose amorphe est remplacé par une multitude de cercles de diffraction générés par le tréhalose cristallin (4). Les figures 12 et 13 indiquent donc que les états structuraux amorphe et cristallin peuvent être discriminés au cours du processus de broyage. Et cela, malgré le mouvement rapide et incessant de la poudre et de la bille.

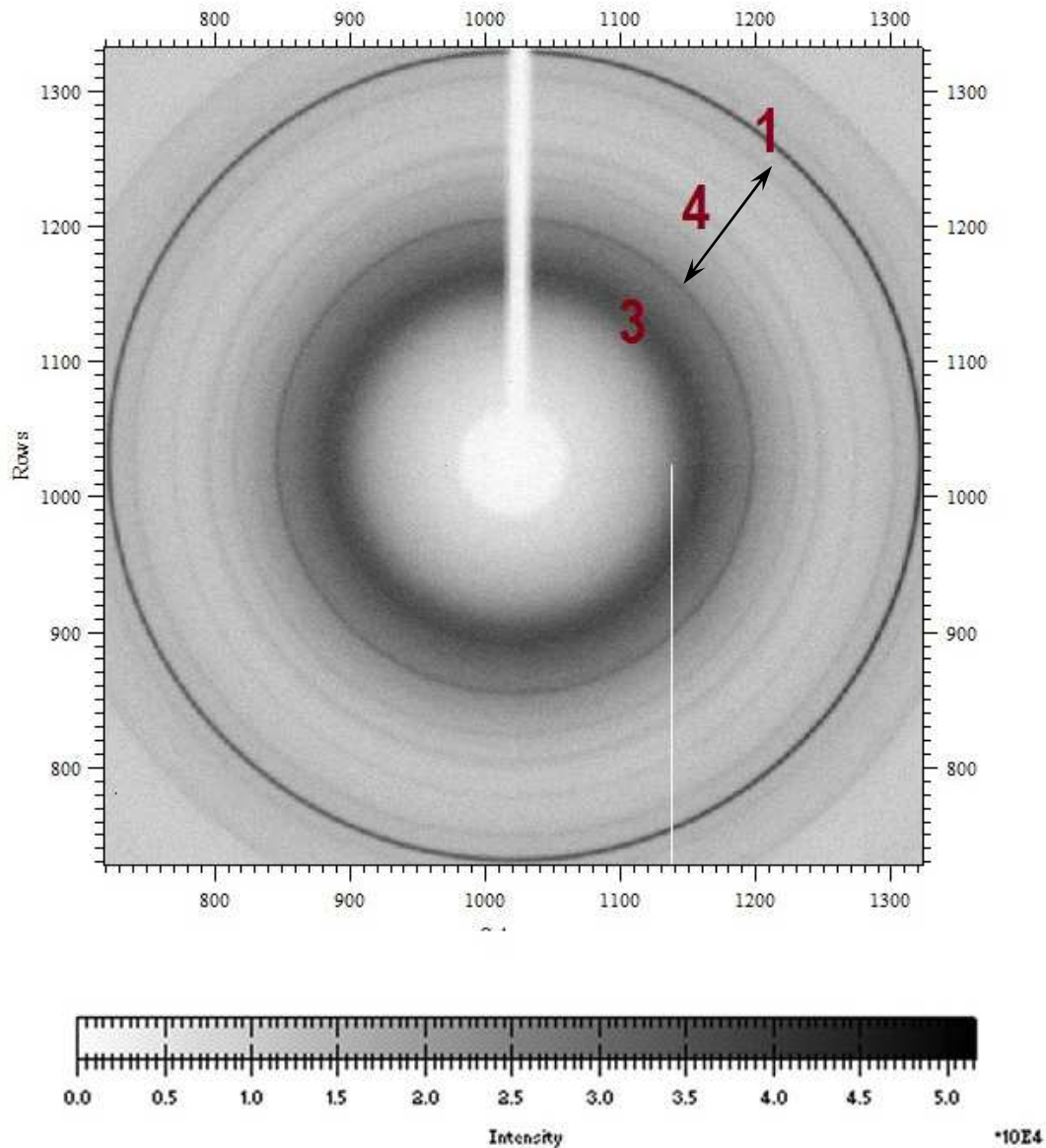


Figure 13 : Cliché de diffraction enregistré au synchrotron sur ID15.B au cours des 10 premières secondes de broyage du tréhalose cristallin. Les anneaux de diffraction compris entre le halo de diffusion de la jarre (3) et l'anneau de diffraction du fer (1) situé à l'extérieur, correspondent aux raies de diffraction du tréhalose cristallin (4).

La figure 14 montre des clichés de diffraction enregistrés au cours d'un broyage de 50 minutes du tréhalose vitreux. Ils ont été enregistrés 0 min, 10 min, 20 min, 30 min, 40 min et 50 min après le début du broyage. Chaque cliché présente les anneaux de diffusion de la jarre et du tréhalose vitreux, ainsi que le premier cercle de diffraction du fer. Par contre aucun cercle de diffraction correspondant à des raies du tréhalose cristallin ne semble émerger. Il est à noter que les clichés de diffraction présentent des différences globales d'intensité. Elles sont dues, d'une part, à la diminution de l'intensité du rayonnement synchrotron incident au cours du temps, et d'autre part, aux fluctuations du contenu de la jarre (poudre et bille) au cours du broyage. Ces différences ne gênent cependant pas nos interprétations, car nous nous intéressons ici à la présence ou à l'absence des raies de Bragg et non à leur intensité.

L'intégration de ces clichés bidimensionnels nous a permis d'obtenir des diffractogrammes classiques où l'intensité diffractée est reportée en fonction de l'angle de diffraction. Ces diagrammes sont représentés sur la figure 15. Il est à noter que les angles de diffraction correspondant à une longueur d'onde $\lambda = 0.14259 \text{ \AA}$ ont été ici recalculés pour correspondre à la longueur d'onde du cuivre $\lambda = 1.5444 \text{ \AA}$. Cela permet de comparer les résultats synchrotron à ceux du reste du mémoire qui ont été obtenus par diffraction des rayons X conventionnelle. Les résultats confirment clairement une absence totale des raies de Bragg caractéristiques du tréhalose cristallin. Cette expérience synchrotron menée in situ et en temps réel laisse donc penser que le broyage du tréhalose vitreux ne génère pas de noyaux cristallin susceptibles d'induire sa recristallisation.

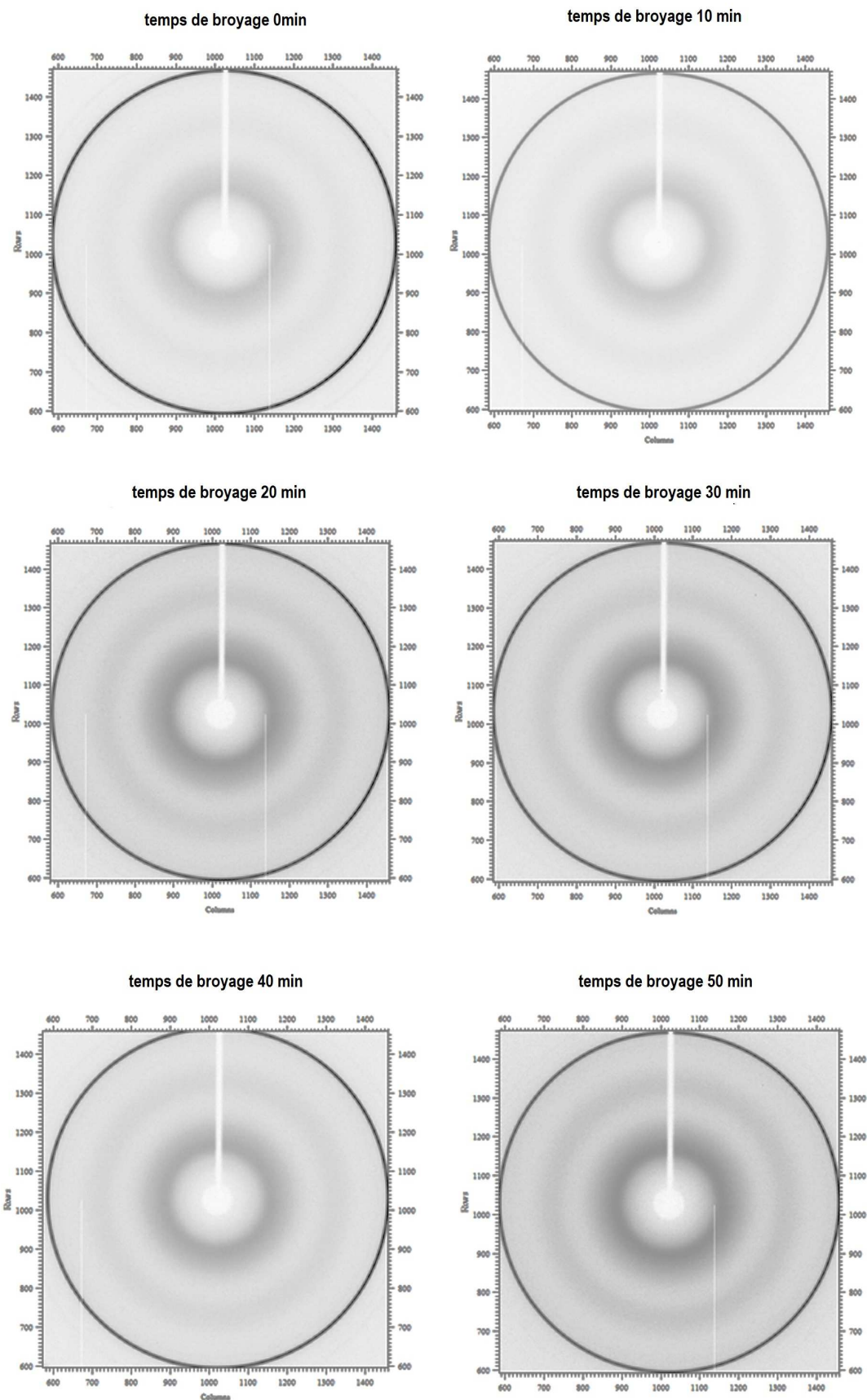


Figure 14 : Clichés de diffraction enregistrés au cours du broyage du tréhalose vitreux. Ils ont été obtenus à 0 min, 10 min, 20 min, 30 min, 40 min et 50 min après le début du broyage.

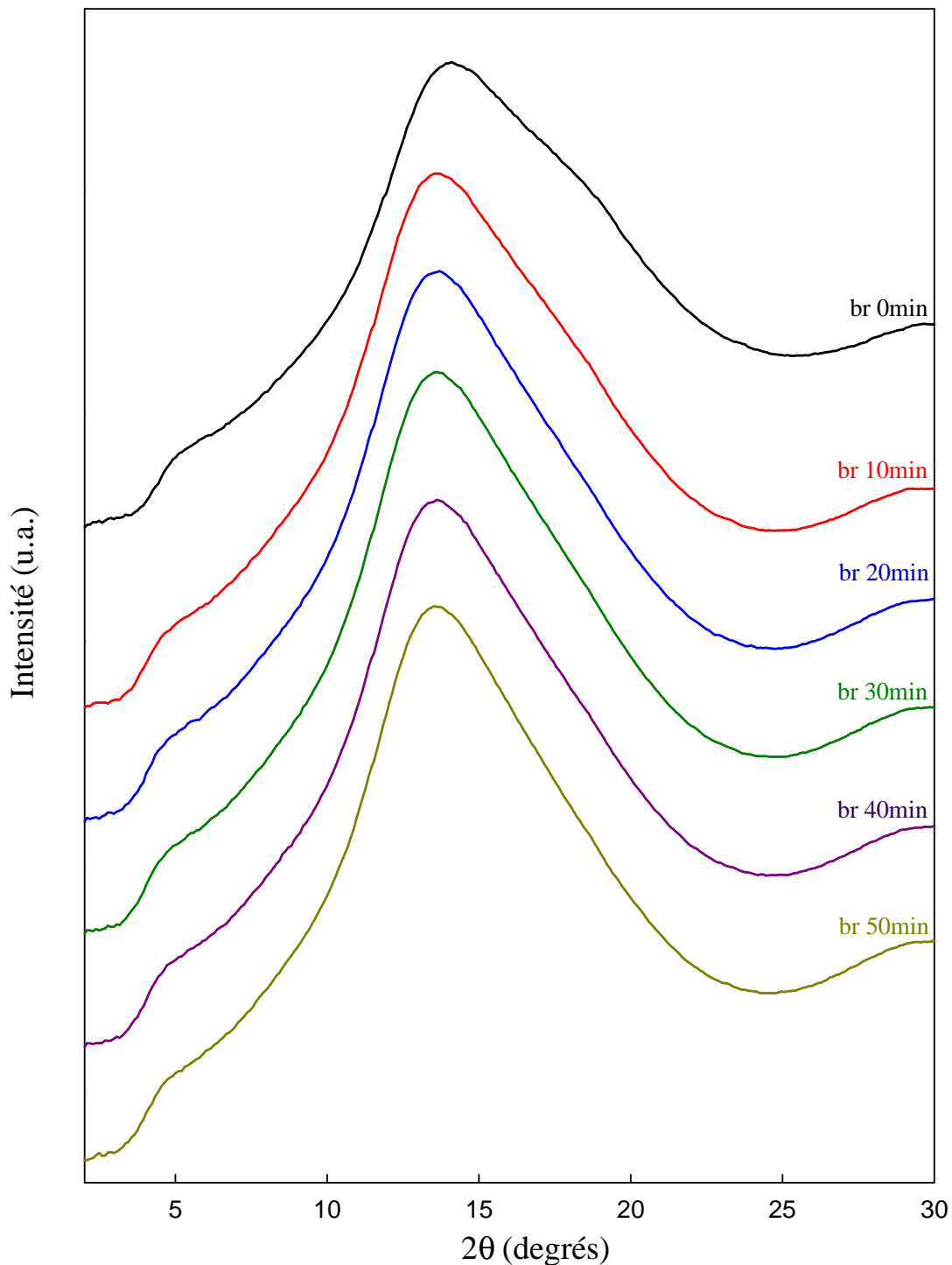


Figure 15 : Diagrammes de diffraction des rayons X du tréhalose vitreux enregistrés à température ambiante (TA) au synchrotron (ESRF/ID15.B)

Courbe noire : tréhalose liquide trempé non broyé

Courbe rouge : tréhalose liquide trempé broyé 10 min

Courbe bleue : tréhalose liquide trempé broyé 20 min

Courbe verte : tréhalose liquide trempé broyé 30 min.

Courbe mauve : tréhalose liquide trempé broyé 40 min

Courbe jaune : tréhalose liquide trempé broyé 50 min

Ils ont été obtenus par intégration des clichés de diffraction présentés sur la figure 14.

1.2.3. Influence de noyaux cristallins sur la recristallisation de l'amorphe

Les expériences précédentes laissent penser que la recristallisation transitoire du verre de tréhalose broyé n'est pas due à la création de noyaux cristallins générés par le broyage lui-même. Nous allons ici aborder le problème sous un autre angle en étudiant les propriétés de recristallisation du tréhalose vitreux ensemencé par du tréhalose cristallin. Cela permettra de tester si la présence avérée de noyaux cristallins au sein du verre est de nature à déclencher la recristallisation de ce verre lors d'un réchauffage.

L'échantillon ensemencé a été obtenu de la manière suivante :

- 3.2 mg de tréhalose cristallin ont été fondus dans la DSC par chauffage à 220 °C à la vitesse de 5 °C/min.
- Le liquide a ensuite été sous-refroidi à 140 °C et maintenu à cette température pendant la durée de l'ensemencement. Cette température située 20 °C au-dessus de T_g a été choisie pour l'ensemencement car la viscosité du liquide y est suffisamment faible pour pouvoir faire pénétrer des cristallites au cœur de l'échantillon liquide.
- 0.5 mg de tréhalose cristallin a ainsi été dispersé au sein du tréhalose liquide.
- Le mélange a ensuite été refroidi à 20 °C pour obtenir un échantillon hétérogène constitué de 87 % de tréhalose vitreux et de 13 % de tréhalose cristallin.

La figure 16 montre le scan DSC obtenu au réchauffage (5°C/min) de l'échantillon ensemencé (run 1). On observe un saut de C_p à 119 °C correspondant à la transition vitreuse de la fraction de tréhalose amorphe. La comparaison de l'amplitude du saut de C_p ($\Delta C_p = 0.53$ J/g) avec celle du tréhalose liquide trempé ($\Delta C_p = 0.59$ J/g - cf run 2 enregistré à la suite du run 1) indique que la fraction amorphe est proche de 87 %. Cela indique qu'aucune recristallisation du liquide sous refroidi ne s'est produite au cours de l'étape d'ensemencement ni au cours de l'étape de refroidissement du liquide ensemencé. On observe également un pic endothermique entre 190 °C et 210 °C correspondant à la fusion du tréhalose cristallin. L'enthalpie de fusion correspondante est $\Delta H = 19.1$ J/g. Sa comparaison avec l'enthalpie de fusion du tréhalose cristallin ($\Delta H = 147.8$ J/g) indique que la fusion ne concerne que 13 % de l'échantillon ensemencé ce qui correspond exactement à la fraction cristalline introduite dans le liquide sous refroidi. Cela signifie que la fraction amorphe de l'échantillon ensemencé n'a pas recristallisé lors du réchauffage. Ce résultat est cohérent avec l'absence de recristallisation notable entre la transition vitreuse et la fusion. On peut cependant noter qu'il existe quand même un très léger exotherme ($\Delta H \approx 1$ J/g) situé entre 140 °C et 160 °C. Cet exotherme n'est pas associé à une recristallisation mais plutôt à une relaxation des

contraintes mécaniques générées par la trituration de l'échantillon lors de l'introduction des cristallites.

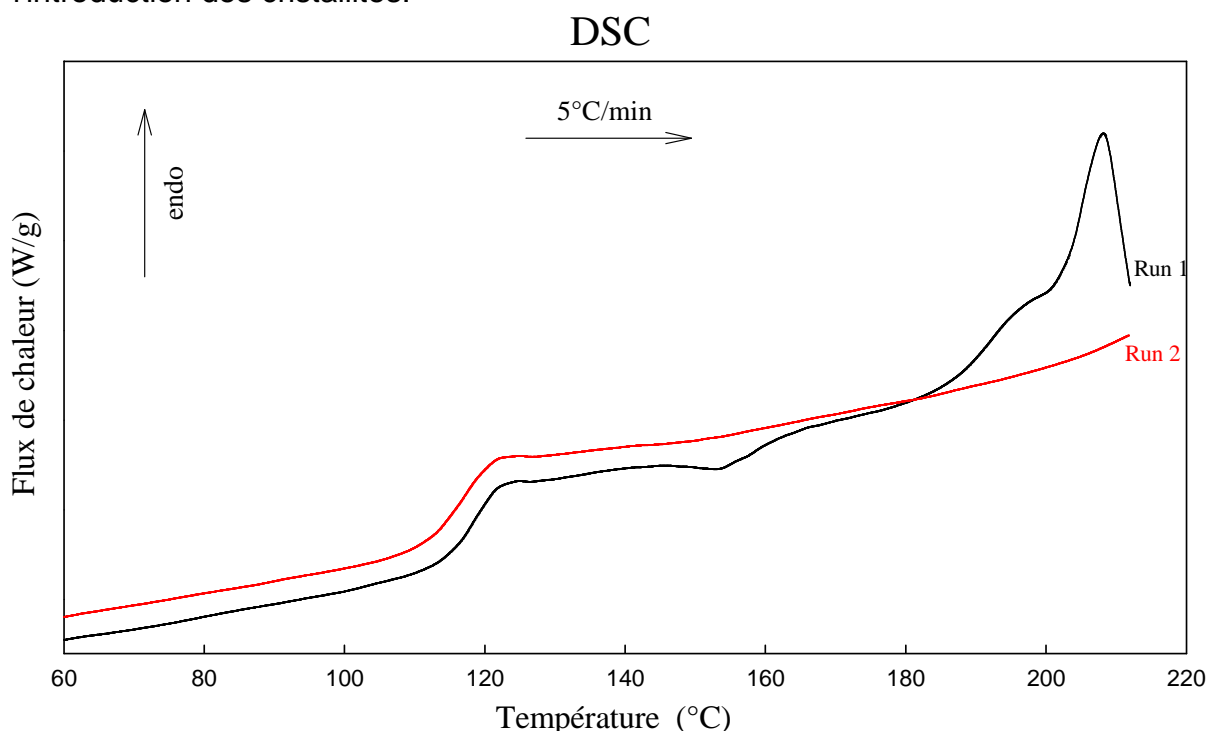


Figure 16: Thermogrammes du tréhalose enregistrés au réchauffage à 5 °C/min.

Run1 : liquide trempé ensemencé avec 13 % de tréhalose cristallin.

Run2 : liquide trempé obtenu par refroidissement du liquide obtenu à l'issue du run 1.

Le run 2 correspond au second chauffage de l'échantillon obtenu à l'issue du run1 c'est à dire après fusion des cristallites ayant servi à l'ensemencement. Il présente un saut de C_p à T_g dont l'amplitude ($\Delta C_p = 0.59$ J/g) indique que l'échantillon est totalement amorphe. Il ne présente par ailleurs aucun signe de recristallisation et de fusion.

En résumé, l'expérience précédente (run1) montre que le tréhalose vitreux obtenu par trempe du liquide et ensemencé avec du tréhalose cristallin ne recristallise pas au réchauffage. Cela indique clairement que la présence de noyaux cristallins dans le verre n'est pas une condition suffisante pour induire une recristallisation au réchauffage à la vitesse de 5 °C/min. Ce résultat semble donc indiquer, lui aussi, que la recristallisation transitoire du tréhalose vitreux broyé n'est pas due la formation de noyaux cristallins au cours du broyage.

Nous avons cherché à savoir si les modifications de stabilité physique observées au cours du broyage du tréhalose vitreux étaient spécifiques à ce composé ou si elles pouvaient aussi survenir dans d'autres composés. Pour cela, nous avons étudié en parallèle les effets du broyage sur la recristallisation d'un autre verre moléculaire: le maltitol.

II. Effet du broyage mécanique sur la stabilité physique du Maltitol vitreux :

Nous allons maintenant nous intéresser à l'influence du broyage mécanique sur le maltitol vitreux. Avant cela, nous allons faire un bref rappel sur la molécule de maltitol, ses caractéristiques chimiques, ses différentes formes physiques, ainsi que l'influence du broyage sur le maltitol cristallin.

II.1. Présentation du Maltitol

II.1.1. Caractéristiques chimiques et applications du maltitol

Le maltitol, est un sucre de nomenclature officielle 4-O-A-D-Glucopyranosyl-D-Glucitol, et de formule chimique $C_{12}H_{24}O_{11}$ [16]. C'est un carbohydrate [17] qui se présente sous la forme d'une poudre blanche et possède un goût sucré. Sa masse molaire est de 344.31 g/mol. Sa structure moléculaire est représentée sur la figure 17. L'échantillon que nous avons utilisé provient des laboratoires Fulka, avec un taux de pureté de 98 %.

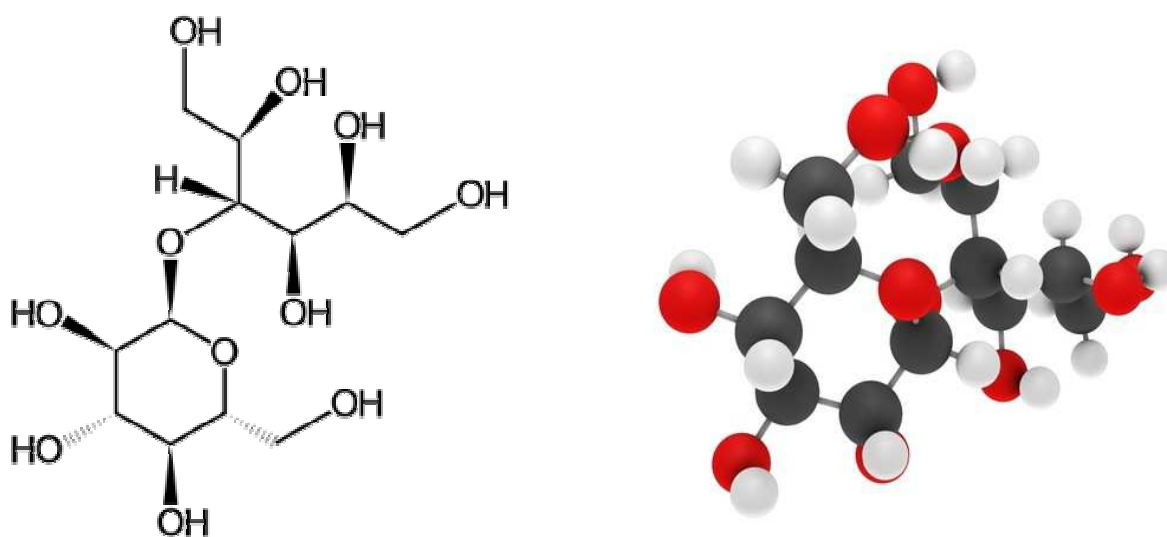


Figure 17 : Structure moléculaire du maltitol

Ce matériau possède plusieurs qualités, parmi lesquelles on peut citer :

- Une bonne solubilité dans l'eau.
- Une bonne conductivité de la chaleur.
- Il apporte moins de calories que les autres sucres et n'abîme pas les dents. Il ne provoque donc pas de caries.

A cause de ses nombreuses qualités, le maltitol présente un intérêt industriel considérable. Il entre notamment dans la composition de nombreux produits (les dentifrices, les cosmétiques, l'aspartame...)

II.1.2. Les différentes formes solides du maltitol

A ce jour, deux formes solides du maltitol sont connues :

- **La forme cristalline du maltitol.** Le maltitol ne présente pas de polymorphisme cristallin connu. Il s'agit donc là de la seule forme cristalline connue. La figure 19a montre le diagramme de diffraction des rayons X du maltitol commercial que nous avons utilisé dans cette étude. Ce diagramme présente de nombreuses raies de Bragg qui sont fines et dont la position en 2θ correspond à la structure cristalline $P2_12_12_1$ reportée dans la littérature [18]. Le thermogramme de cette forme cristalline enregistré au chauffage (5 °C/min) est reporté sur la figure 19b (run 1). Il montre un pic endothermique de fusion à $T_m = 150$ °C, et une enthalpie de fusion $\Delta H_m = 167.8$ J/g. Ces valeurs sont en accord avec celles que l'on trouve dans la littérature [16, 19-22].
- **Le maltitol amorphe.** Il est obtenu par fusion-trempe de la forme cristalline. La figure 19a montre le diagramme de diffraction des rayons X du liquide trempé. On constate une absence totale des raies de Bragg, et un halo diffus caractéristique des matériaux amorphes. Le thermogramme du liquide trempé enregistré au chauffage (5 °C/min) est reporté sur la figure 19b (run 3). Il révèle un saut de C_p ($\Delta C_p = 0.63$ J/(g.°C)) caractéristique d'une transition vitreuse à $T_g = 47.8$ °C . Cette valeur est en accord avec les valeurs annoncées dans la littérature [17, 23-25]. On remarque aussi une absence totale de recristallisation et de fusion. Cela montre que le liquide trempé est totalement amorphe et relativement stable. Le maltitol est donc, comme le tréhalose, un excellent formateur de verre.

II.2. Influence du broyage sur le maltitol cristallin

La figure 18 montre la courbe d'ATG d'un échantillon de maltitol cristallin, et celle d'un échantillon maltitol cristallin broyé 1 heure à TA. Les scans ont été enregistrés avec une vitesse de 5 °C/min. Le maltitol cristallin (run 1) révèle une perte de masse vers 145 °C c'est-à-dire au voisinage de la fusion. Elle correspond clairement à une dégradation thermique du matériau. Le maltitol cristallin broyé 1 h à TA présente, quant à lui, deux pertes de masses. La première est de 2 % et s'étale de la température ambiante à 60°C. Elle correspond à une perte d'eau captée par l'échantillon lors du broyage. Elle prouve le caractère très hygroscopique de ce matériau qui est par ailleurs exacerbé par une forte augmentation de sa surface spécifique. La deuxième perte de masse débute vers 125 °C c'est-à-dire au dessous de la température de fusion. Elle correspond à la dégradation thermique du matériau.

Le caractère très hygroscopique du maltitol, nous oblige à réaliser les opérations de broyages en chambre froide ($T = -12\text{ °C}$) pour tirer parti de son atmosphère sèche ($RH \sim 0\%$) et limiter l'adsorption d'eau au cours du broyage. La basse température permet au passage de broyer l'échantillon plus nettement en dessous de sa température de transition vitreuse ($T_g = 47.6\text{ °C}$) et ainsi augmenter ses facultés d'amorphisation sous broyage.

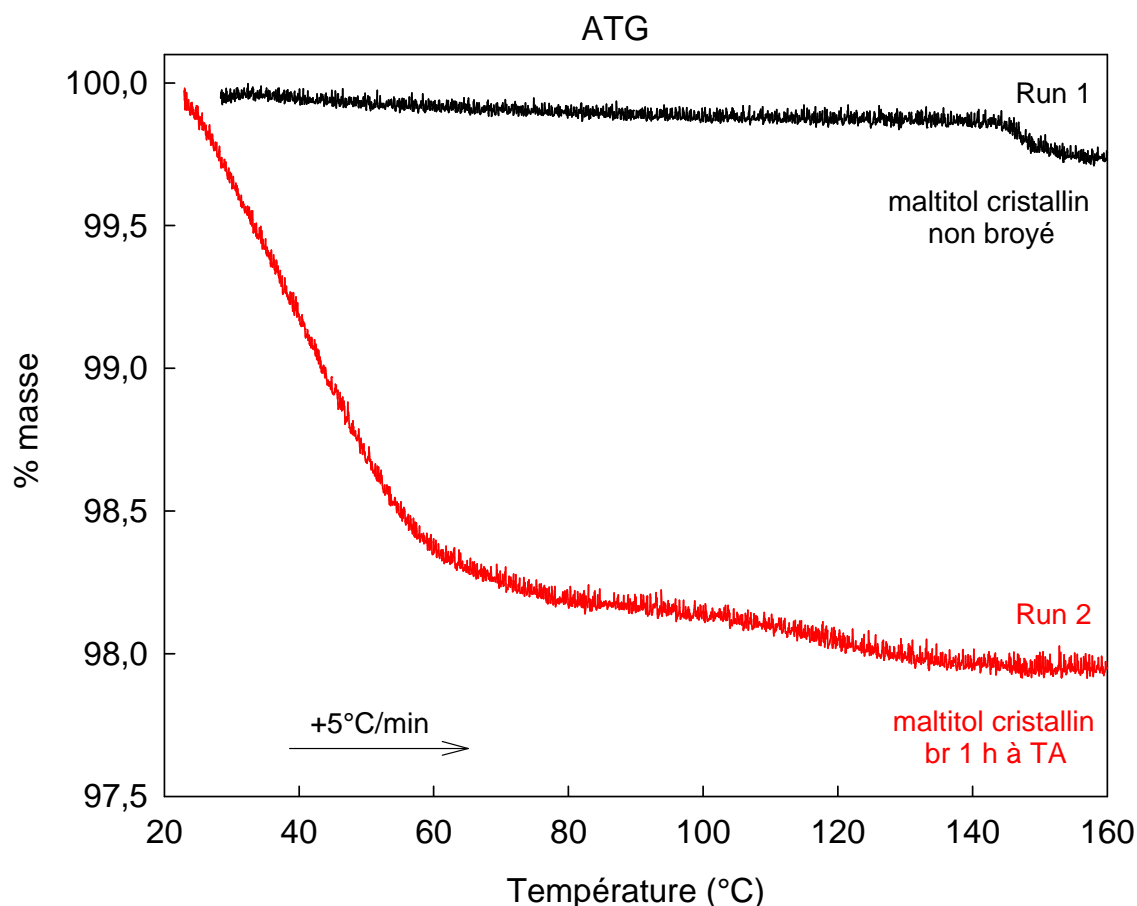


Figure 18: Courbes d'ATG mesurant les pertes de masses d'un échantillon de maltitol cristallin non broyé (courbe noire) et d'un échantillon de maltitol cristallin broyé 1 h à TA (courbe rouge) au cours d'un chauffage à 5 °C/min .

La figure 19a montre le diagramme de diffraction des rayons X enregistré à température ambiante du maltitol cristallin broyé 30 h à -12 °C . Il ne présente qu'un halo diffus caractéristique des matériaux amorphes. Ces diagrammes laissent penser que le maltitol cristallin s'amorphise sous broyage

Le run 2 de la figure 19b montre le thermogramme enregistré au chauffage (5 °C/min) d'un échantillon de maltitol cristallin broyé 30 h dans la chambre froide à une température de -12 °C (run 2). Il présente un exotherme qui s'étale de 100 à 130 °C et qui prouve l'amorphisation de ce matériau sous broyage. A plus haute température, on observe également un pic endothermique de fusion à 150 °C . La comparaison des enthalpies de fusion et de recristallisation indique que

l'amorphisation subie sous broyage est totale. On peut aussi noter la présence d'un large endotherme situé entre 20 et 60 °C, c'est à dire exactement dans le domaine de température où l'ATG (figure 18) révèle une perte d'eau. Un examen attentif de cette zone de température révèle un léger épaulement sur le flan gauche de l'endotherme vers 35 °C. Cet épaulement et plus clairement vu sur le signal réversible qui n'est pas affecté par la perte de masse. Il correspond à une transition vitreuse qui indique que l'amorphe obtenu par broyage a un caractère vitreux. Ce saut de C_p se situe cependant 12 °C en dessous de celui du liquide trempé. Cette différence provient de l'eau qui reste contenu dans l'échantillon dans ce domaine de température et qui le plastifie.

Le broyage mécanique a donc exactement le même effet sur le maltitol cristallin que sur le tréhalose cristallin (cf partie 1).

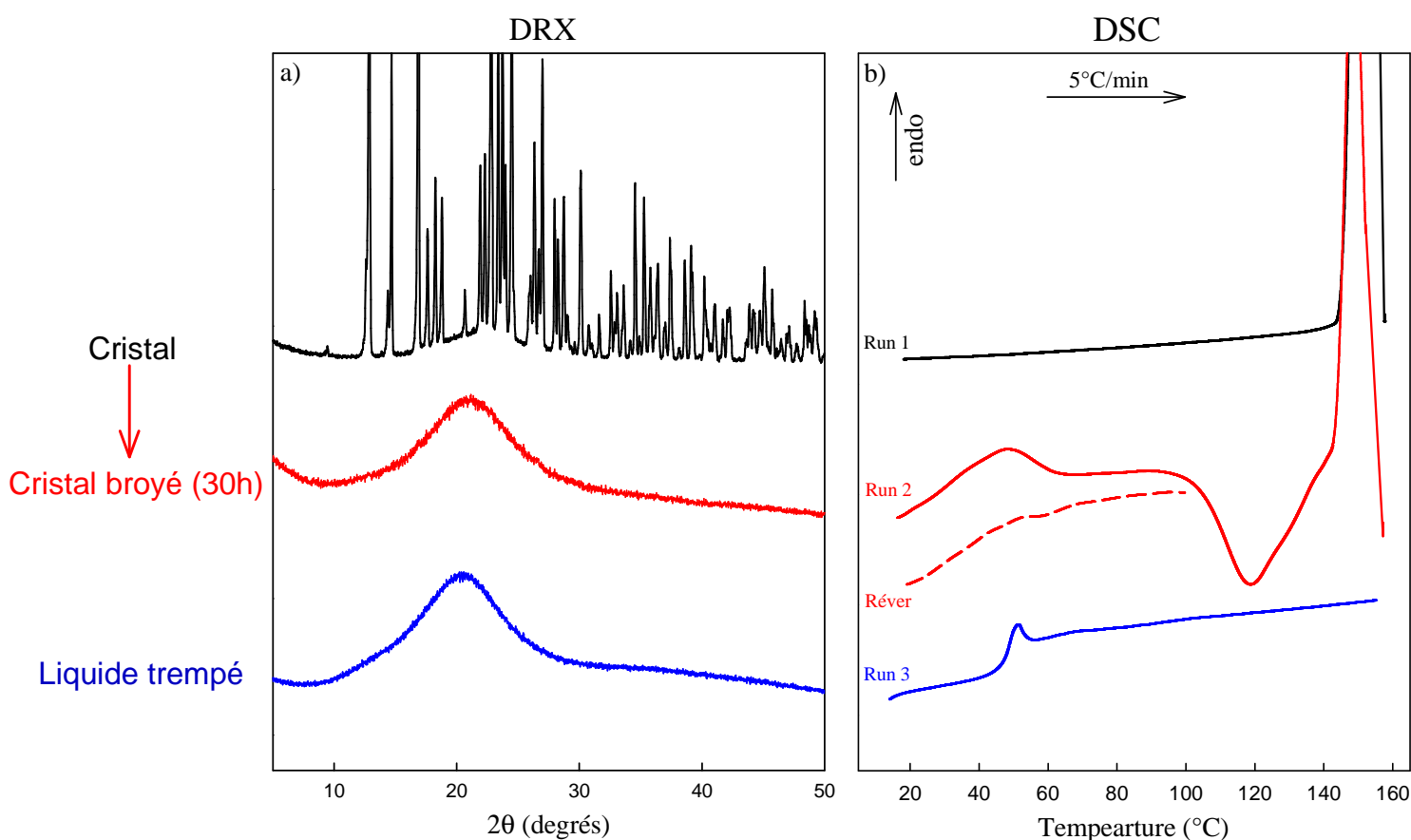


Figure 19: a) Diagrammes de diffraction des rayons X du maltitol cristallin, du cristal broyé 30 h, et du liquide trempé. Ces diagrammes ont été enregistrés à température ambiante (TA).

b) Thermogrammes du maltitol enregistrés au réchauffage avec une vitesse de 5 °C/min. Run 1 : cristal ; Run 2 : cristal broyé 30 h dans la chambre froide à -12 °C ; Run 3 : Liquide trempé. Réver : signal réversible du cristal broyé 30 h dans la chambre froide.

II.3. Illustration des effets du broyage sur le maltitol vitreux

Les échantillons de maltitol vitreux broyé ont été obtenus en deux étapes comme indiqué sur le schéma de la figure 20.

Dans l'étape 1, du maltitol vitreux a été préparé de la même manière que le tréhalose vitreux, c'est-à-dire par fusion trempe du liquide. Pour cela, 1.5 g de tréhalose cristallin anhydre a été fondu dans un four préchauffé à 150 °C (Binder) puis refroidi à température ambiante par retrait rapide du four. Le thermogramme enregistré au chauffage (5 °C/min) du verre ainsi obtenu (Liq trempé) est représenté sur la figure 21. Il montre une transition vitreuse à 47.6 °C ainsi qu'une absence totale de recristallisation et de fusion. Cela montre que le protocole utilisé permet bien d'obtenir du maltitol totalement amorphe et de stabilité physique identique à celle de l'amorphe généré directement dans la DSC (run 3 - figure 19b). **Dans l'étape 2**, le maltitol vitreux est soumis à un broyage mécanique de 15 heures. Le broyage a été réalisé dans la chambre froide à -12 °C, à l'aide du broyeur planétaire (pulverisette 7 / Fritsch) en utilisant une vitesse de rotation de 400 tours/min. Des étapes de broyage (20 min) et de pause (10 min) ont été alternées pour éviter l'échauffement de l'échantillon. Des échantillons de verre broyé ont été prélevés régulièrement au cours du broyage et immédiatement analysés par DSC.

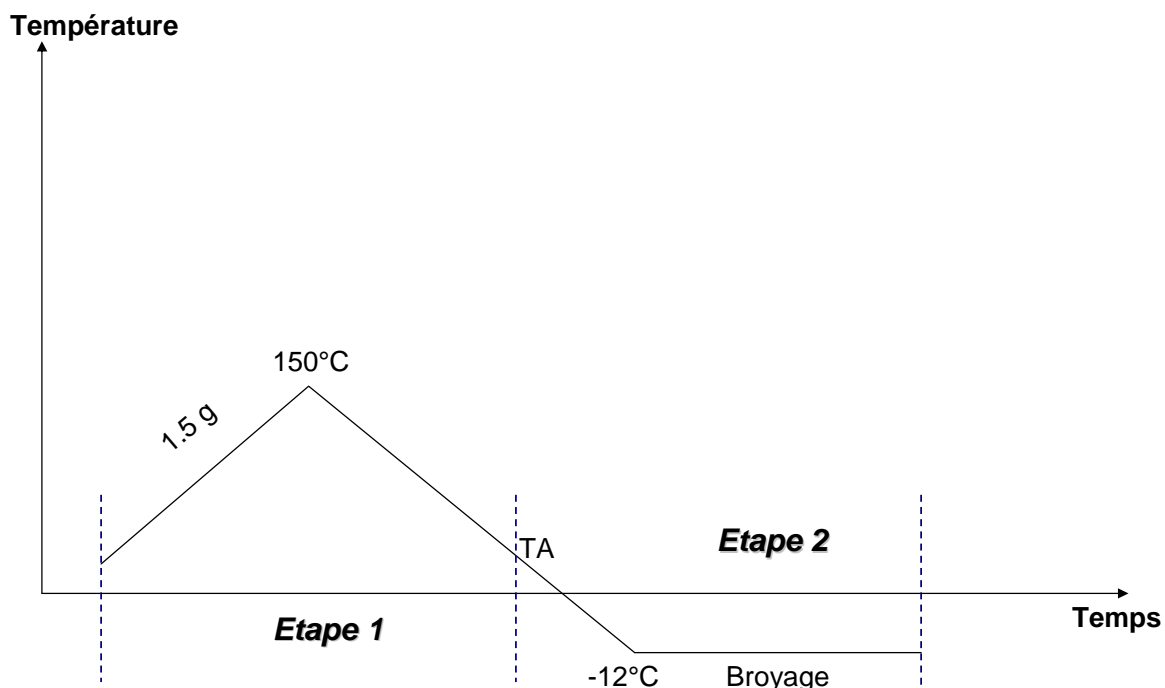


Figure 20 : Schématisation des deux étapes conduisant à l'obtention des verres de maltitol.

La figure 21 montre les thermogrammes d'échantillons de maltitol vitreux enregistrés au chauffage (5 °C/min), après des opérations de broyage variant de 0 à

15 heures. Comme pour le tréhalose vitreux, l'évolution des thermogrammes se décompose en 3 étapes :

- Au cours des deux premières minutes de broyage, on note le développement rapide d'un exotherme de cristallisation. L'enthalpie associée à cet exotherme mesurée après 2 minute de broyage est: $\Delta H = 97.9$ J/g. Elle indique que 94 % de l'échantillon vitreux broyé recristallise au cours du chauffage. On note également que l'exotherme se décale rapidement vers les basse température pour passer de 120 °C à 70 °C entre 30 secs et 2 min de broyage. Cela traduit soit une augmentation très forte du nombre de noyaux cristallins, soit une modification forte des vitesses de nucléations et de croissances. A haute température, on observe un pic endothermique correspondant à la fusion de la fraction recristallisée. Le diagramme de diffraction des rayons X enregistré à TA après recristallisation du verre broyé 30 sec est présenté sur la figure 22. Le diagramme de diffraction des rayons X du cristal, est également reporté pour comparaison. On constate que les raies de Bragg de l'échantillon recristallisé coïncident parfaitement avec celles du cristal de départ. La recristallisation observée au réchauffage s'opère donc vers la seule forme cristalline connue du maltitol. Le broyage mécanique n'induit donc aucun polymorphisme cristallin dans le cas du maltitol.
- Entre 5 min et 3 h de broyage, l'évolution de l'exotherme de recristallisation s'inverse. L'enthalpie de recristallisation diminue et l'exotherme se décale cette fois vers les haute température pour se situer de part et autre de 120 °C c'est-à-dire juste au dessous du pic de fusion. Cette évolution traduit la difficulté croissante qu'a le système à recristalliser lorsque la durée du broyage augmente.
- A partir de 3 h de broyage, l'exotherme de recristallisation disparaît totalement. Le verre retrouve alors une stabilité physique semblable à celle du verre non broyé. On peut cependant noter la présence d'un petit pic endothermique de fusion vers 145 °C qui ne semble pas disparaître lorsque le temps de broyage augmente. Ce pic se situe exactement à la température à laquelle une perte de masse de l'échantillon est observée par ATG (cf figure 21). Il correspond donc à une dégradation du maltitol et non à la fusion d'une petite fraction cristalline qui serait apparue au cours du broyage.

Ces résultats indiquent donc que le broyage mécanique du verre induit transitoirement une recristallisation du matériau lors du chauffage et que cette recristallisation est à la fois maximum et le plus rapide après un broyage d'environ deux minutes.

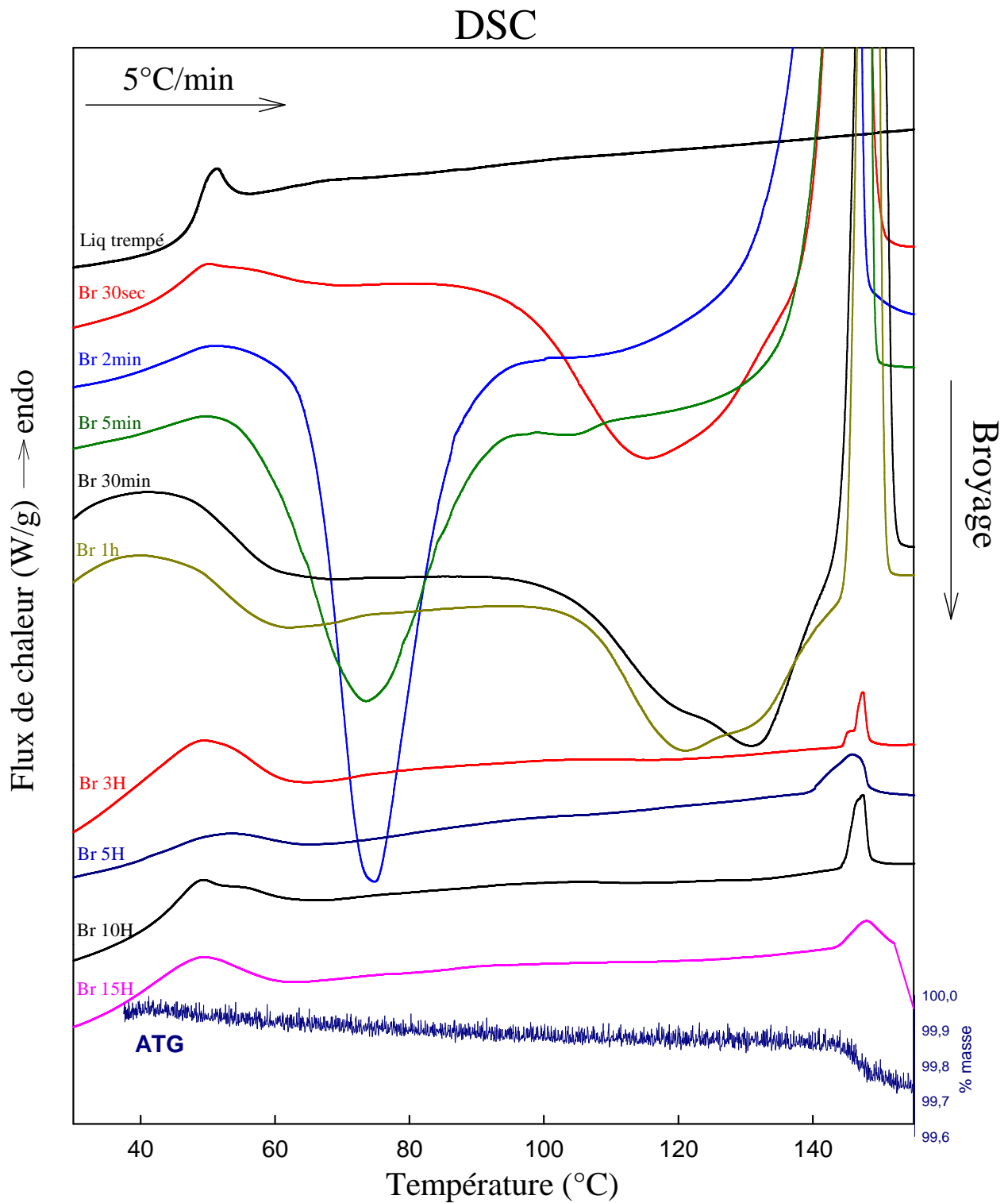


Figure 21: Thermogrammes du maltitol liquide trempé, broyé dans la chambre froide à $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$. Les différentes courbes correspondent à des temps de broyage allant de 30 sec à 15 h. Les thermogrammes ont été enregistrés au réchauffage à la vitesse de $5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

ATG : Courbe ATG d'un échantillon de maltitol cristallin non broyé.

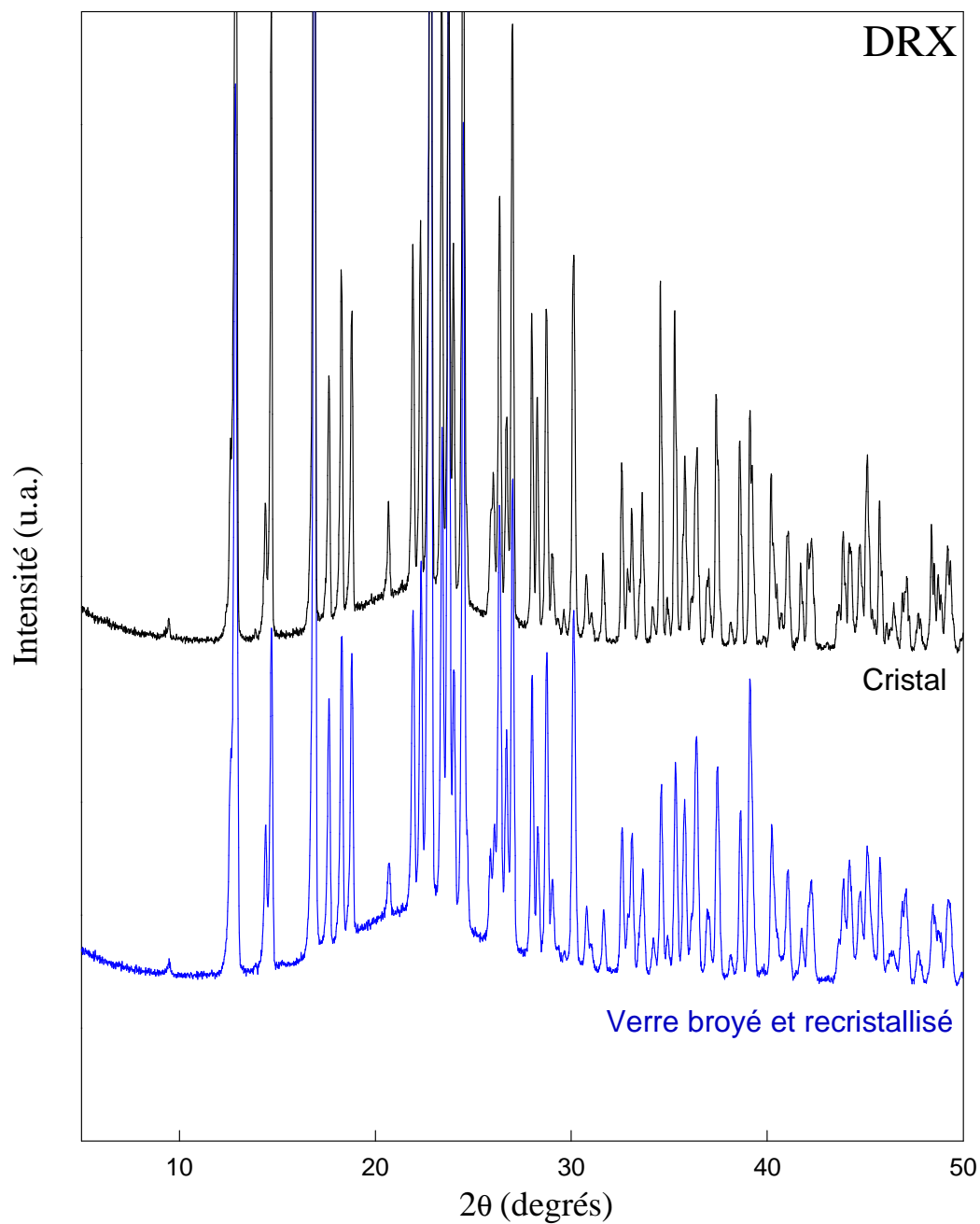


Figure 22: Diagrammes de diffraction des rayons X, enregistrés à température ambiante (TA).

Courbe noire : Maltitol cristallin

Courbe Bleue : Maltitol vitreux broyé 30 secs dans la chambre froide (-12 °C) et recristallisé à 120 °C au cours du réchauffage à 5 °C/min.

Les enthalpies de recristallisation ont été mesurées pour chaque temps de broyage et reportées dans le tableau 3. La fraction qui recristallise au réchauffage (X_{recrist}) a été calculée à partir de l'équation (1) (Annexe 1) pour chaque temps de broyage. L'enthalpie de fusion du maltitol totalement cristallin est $\Delta H_m = 167.5 \text{ J/g}$ (cf run 1 figure 19b) et la différence de chaleur spécifique entre le liquide métastable et le cristal est $\Delta C_p = 0.89 \text{ J/(g.}^\circ\text{C)}$.

Durée de broyage	T_{cr} ($^\circ\text{C}$)	ΔH_{cr} (J/g)	T_m ($^\circ\text{C}$)	X_{recrist} (%)
0 sec	-	-	-	-
30 sec	116	65.6	146	46.6
2 min	75	97.9	145	94.0
5 min	74	72.5	146	62.0
15 min	120	60.6	146	42.0
30 min	131	57.2	148	37.5
1 h	120	47.1	148	33.0
3 h	123	-	147	-
5 h	120	-	146	-
10 h	130	-	147	-

Tableau 3 : Caractéristiques thermodynamiques (température de cristallisation T_{cr} , enthalpie de cristallisation ΔH_{cr} , température de la fusion de la fraction recristallisée T_m , et la fraction recristallisée X_{recrist}) du maltitol liquide trempé après des temps de broyage variant de 30 sec à 10 h. Ces données ont été déduites de l'analyse des thermogrammes de la figure 21.

La figure 23 montre l'évolution des fractions qui recristallisent au cours du réchauffage. La courbe présente clairement un maximum vers 2 minutes de broyage qui confirme le caractère transitoire de l'évènement de cristallisation induit par le broyage. De plus, on constate que la fraction maximum qui recristallise est de l'ordre de 94 % ce qui indique que la recristallisation transitoire est quasiment totale. Contrairement au tréhalose vitreux, le maximum de cette fraction est beaucoup plus important pour le maltitol vitreux (30 % pour le tréhalose vitreux contre 94 % pour le maltitol vitreux).

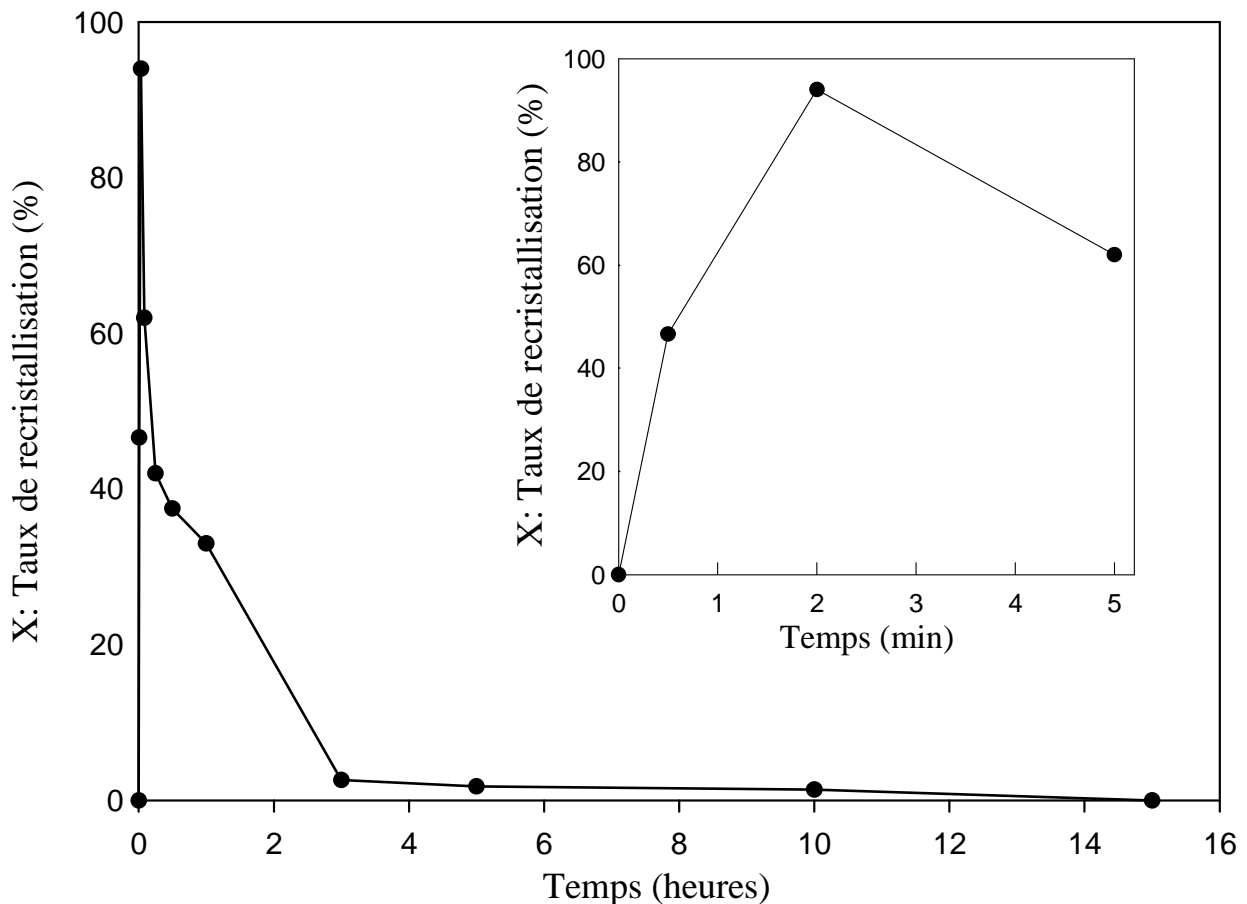


Figure 23: Évolution de la fraction de maltitol liquide trempé qui recristallise au cours du réchauffage, en fonction du temps du broyage.

Insert : Début de l'évolution (5 premières minutes de broyage).

La figure 24 montre les effets d'un recuit dans le domaine de recristallisation, d'un échantillon de maltitol vitreux broyé 30 secondes. Ce recuit a été réalisé à 120 °C pendant 2 heures. Le but est ici de voir si le caractère partiel de la recristallisation (46.6 %) observé précédemment pourrait être dû à une vitesse de chauffage trop rapide qui ne permettrait pas à l'échantillon de recristalliser totalement avant d'atteindre son point de fusion.

- ✓ **Le run 1** correspond au chauffage du verre broyé 30 secondes, de 20 °C à sa température de recuit (120 °C). Il montre un saut de C_p à $T_g = 47.6$ °C dont l'amplitude indique que le matériau est totalement amorphe. A plus haute température on observe l'exotherme de cristallisation qui débute à 95 °C et qui culmine à 120 °C. L'échantillon est alors recuit à cette température pendant 2 heures pour laisser à la recristallisation le temps de s'accomplir.
- ✓ **Le run 2** correspond au réchauffage de l'échantillon recuit. Il ne présente aucun saut de C_p caractéristique de la transition vitreuse du maltitol, c'est-

à-dire aucune trace d'amorphe. Cela signifie que le verre de maltitol broyé 30 secondes a complètement cristallisé au cours du recuit de 2h dans le domaine de recristallisation (120 °C). Le run 2 présente aussi un endotherme vers 148 °C correspondant à la fusion de la fraction recristallisée. Le rapport entre l'enthalpie associée à cette fusion ($\Delta H = 167$ J/g) elle celle associée à un échantillon de maltitol totalement cristallin ($\Delta H = 167$ J/g) confirme que la fraction de l'échantillon initialement amorphe ayant recristallisé lors de l'ensemble de traitement thermique est de 100 %. L'insert de la figure 24 montre l'évolution temporelle du flux de chaleur au cours du recuit isotherme à 120 °C. On constate que le flux de chaleur exothermique induit par la recristallisation diminue pour devenir nul après environ 25 minutes de recuit. Ce temps est relativement long en comparaison du temps (environ 1 minutes) nécessaire pour aller de 120 °C à la température de début de fusion (125 °C) au cours d'une rampe à 5 °C/min. De plus, la ligne en tirets marque, à titre indicatif, l'instant où la fusion aurait débutée si le run 1 avait été poursuivi à plus haute température. On constate que le signal de recristallisation devient nul bien au-delà de cette ligne. On peut donc penser que le temps passé dans la zone de recristallisation lors d'un chauffage à 5 °C/min n'est pas tout à fait suffisant pour que la recristallisation de la fraction amorphe de l'échantillon soit totale.

- ✓ **Le run 3** correspond au réchauffage du verre de maltitol résultant de la trempe du liquide obtenu à l'issue du run 2. Il révèle un saut de C_p caractéristique de la transition vitreuse du maltitol ainsi qu'une absence totale de recristallisation et de fusion.

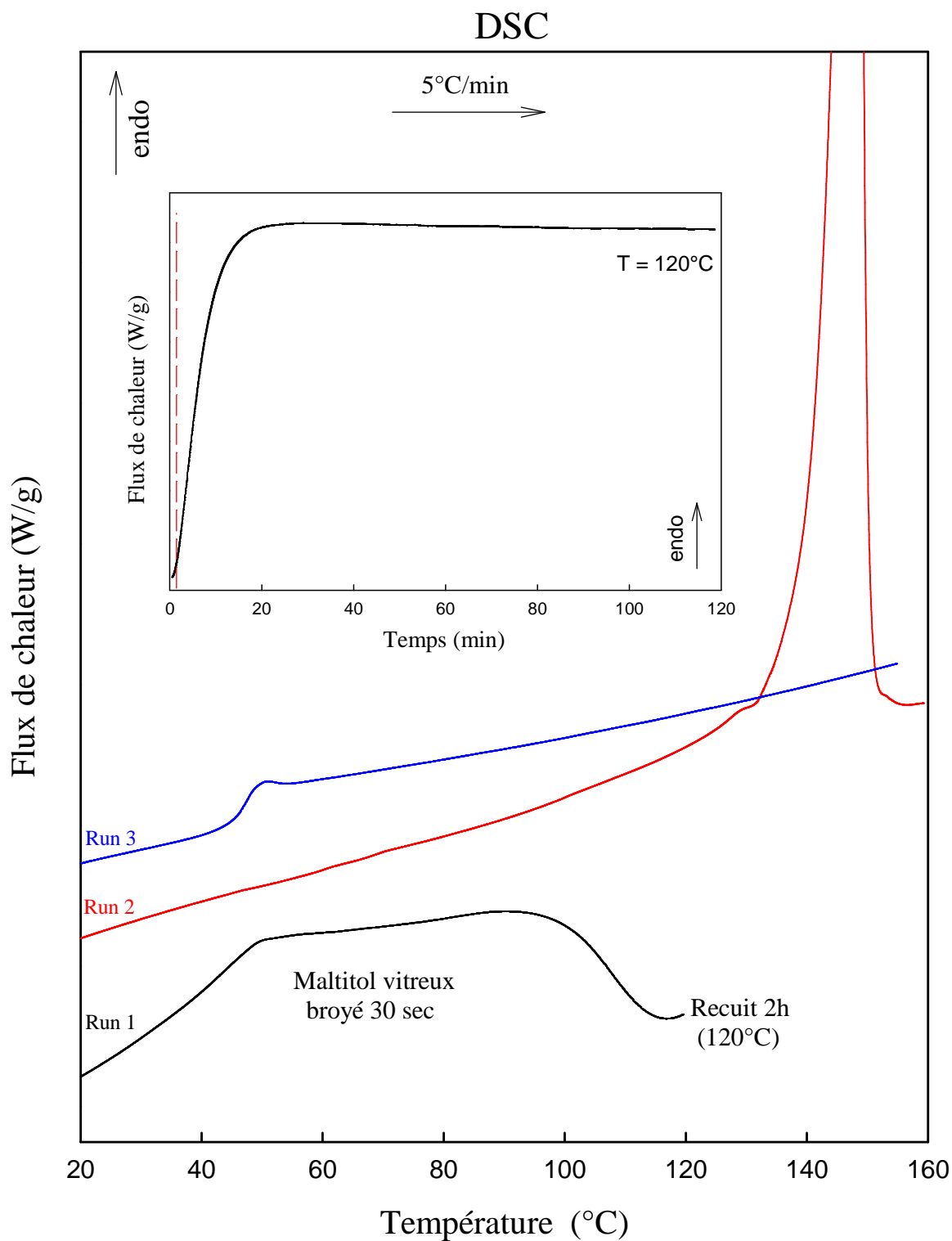


Figure 24: Thermogrammes enregistrés au réchauffage à 5°C/min.

Run1 : Echantillon du maltitol vitreux broyé 30 secondes dans la chambre froide à -12°C .

Run2 : Echantillon précédent (obtenu à l'issue du run 1) recuit 2h à 120°C et refroidi à 20°C.

Run3 : Echantillon précédent (obtenu à l'issue du run 2), refroidi à 20°C.

Insert : Evolution temporelle du flux de chaleur au cours du recuit à 120°C

II.4. Recherche de noyaux cristallins dans le verre de maltitol broyé

Comme pour le tréhalose, les résultats obtenus pour le maltitol vitreux indiquent qu'une opération de broyage mécanique a pour effet de modifier la stabilité physique du maltitol amorphe obtenu par trempe du liquide. Cet effet se traduit par une recristallisation au réchauffage qui augmente avec le temps de broyage, passe par un maximum après 2 minutes de broyage, puis diminue progressivement pour totalement disparaître après 3 heures de broyage. Nous avons cherché à savoir si cette recristallisation transitoire survenant au réchauffage pouvait être induite par des noyaux cristallins qui se seraient formés au cours du processus de broyage. Pour cela, nous avons analysé par diffraction des rayons X les échantillons de maltitol vitreux broyés. La figure 25 montre les diagrammes de diffraction des rayons X correspondants enregistrés à TA. Les diagrammes du verre non broyé, du cristal, ainsi que celui de l'oxyde de zirconium (ZrO_2) sont également reportés pour comparaison. On constate que :

- Les diagrammes des verres broyés 10 min, 15 min, 30 min et 15 heures sont semblables à celui du liquide trempé non broyé. En particulier, ils ne présentent aucune trace de raies de Bragg révélant la présence de germes cristallins. On observe tout même une raie large à $2\theta \sim 27^\circ$. Cette raie ne provient pas de l'échantillon. Il s'agit d'une raie parasite due au porte échantillon du diffractomètre.
- Les diagrammes des verres broyés 30 secs, 2 min et 5 min présentent, quant à eux, plusieurs raies de Bragg. Ces raies correspondent clairement aux raies les plus intenses du maltitol cristallin situées à $2\theta = 17^\circ, 22^\circ$ et 23° . Elles sont de plus larges et de faible intensité ce qui indique qu'elles correspondent à des cristallites qui sont peu nombreux et de petites tailles. Le verre broyé 2 minutes présente les raies les plus intenses. C'est aussi celui pour lequel la recristallisation au réchauffage est la plus forte ($X_{\text{crist}} = 94\%$) et survient à plus basse température. On peut donc penser que cette recristallisation plus forte et plus rapide soit due à un nombre de germes cristallins plus importants.

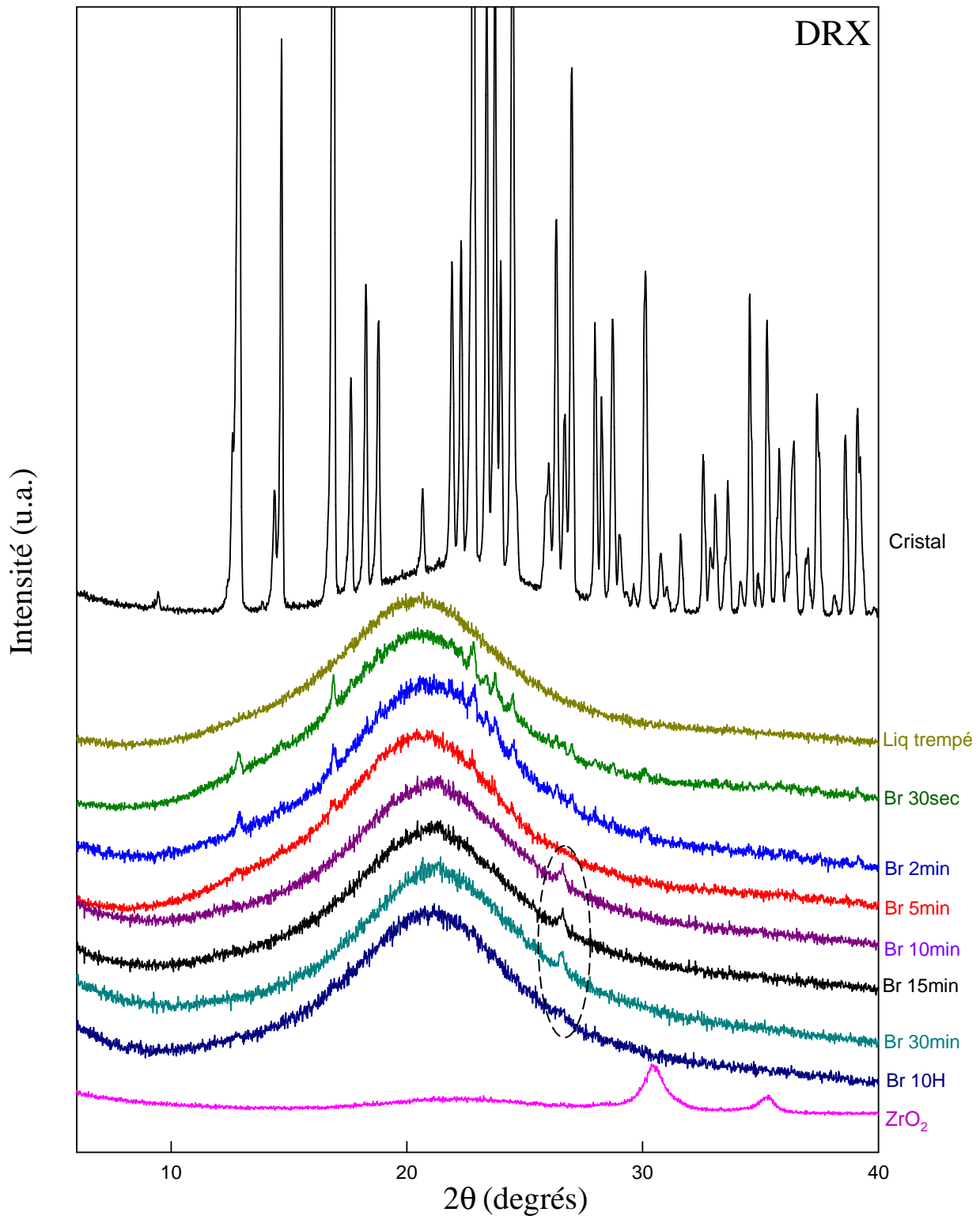


Figure 25: Diagrammes de diffraction des rayons X du maltitol cristallin, du liquide trempé, et du liquide trempé broyé dans la chambre froide à $-12\text{ }^{\circ}\text{C}$, pour différents temps de broyage allant de 30 sec à 10 h. Courbe rose : Diagramme de diffraction des rayons X de l'oxyde du zirconium (ZrO_2). Ces diagrammes ont été enregistrés à température ambiante (TA).

Les raies entourées d'une ellipse en pointillé, sont des raies parasites dues au porte échantillon

Ces résultats indiquent donc clairement que le broyage mécanique est responsable de la formation transitoire de germes cristallins lors du broyage du maltitol vitreux. On pourrait donc penser que, lorsqu'ils sont présents, c'est à dire entre 0 et 5 minutes de broyage, ces germes puissent déclencher la recristallisation du reste de l'échantillon lors d'un chauffage. Cependant, il faut noter que les recristallisations au réchauffage sont aussi observées pour des temps de broyage supérieurs à une heure (figure 21) et pour lesquels aucun cristallite n'est détecté (figure 25). Les cristallites transitoirement créés lors du broyage ne sont donc pas nécessairement à l'origine des recristallisations observées au chauffage des échantillons broyés. Pour tester l'influence des germes cristallins sur la recristallisation du maltitol amorphe, nous avons donc réalisé des expériences d'ensemencement analogues à celles précédemment effectuées pour le tréhalose.

Le protocole d'ensemencement est identique à celui utilisé pour le tréhalose à savoir:

- 6.13 mg de maltitol cristallin ont été fondus dans la DSC par chauffage à 150 °C à la vitesse de 5 °C/min.
- Le liquide a ensuite été sous-refroidi à 70 °C et maintenu à cette température pendant la durée de l'ensemencement. Cette température située 20 °C au dessus de T_g a été choisie pour l'ensemencement car la viscosité du liquide y est suffisamment faible pour pouvoir faire pénétrer des cristallites au coeur de l'échantillon liquide.
- 0.92 mg de maltitol cristallin ont ainsi été dispersés au sein du maltitol liquide.
- Le mélange a ensuite été refroidi à 20 °C pour obtenir un échantillon hétérogène constitué de 87 % de maltitol vitreux et de 13 % de maltitol cristallin.

La figure 26 montre le scan DSC obtenu au réchauffage (5 °C/min) de l'échantillon ensemencé (run 1). On observe un saut de C_p à 47.6 °C correspondant à la transition vitreuse de la fraction de maltitol amorphe. La comparaison de l'amplitude du saut de C_p ($\Delta C_p = 0.55$ J/g) avec celle du tréhalose liquide trempé ($\Delta C_p = 0.63$ J/g - cf run 2 enregistré à la suite du run 1) indique que la fraction amorphe est proche de 87 %. Cela indique qu'aucune recristallisation du liquide sous refroidi ne s'est produite au cours de l'étape d'ensemencement ni au cours de l'étape de refroidissement du liquide ensemencé. On observe également un pic endothermique entre 140 °C et 155 °C correspondant à la fusion du maltitol cristallin. L'enthalpie de fusion correspondante est $\Delta H = 21.2$ J/g. Sa comparaison avec l'enthalpie de fusion du maltitol cristallin ($\Delta H = 167.5$ J/g) indique que la fusion ne concerne que 13 % de l'échantillon ensemencé ce qui correspond à la fraction cristalline introduite dans le liquide sous refroidi. Cela signifie que la fraction amorphe de l'échantillon ensemencé n'a pas recristallisé lors du réchauffage. Ce résultat est

cohérent avec l'absence de recristallisation notable entre la transition vitreuse et la fusion. On peut cependant noter qu'il existe quand même un très léger exotherme ($\Delta H \approx 1 \text{ J/g}$) situé entre 120 °C et 140 °C . Cet exotherme est situé trop au-dessus de T_g pour pouvoir être attribué à une relaxation des contraintes mécaniques générées par la trituration de l'échantillon lors de l'introduction des cristallites. Il se situe par contre dans le domaine de température où un broyage très court du verre de maltitol (30 sec) induit la recristallisation de 46.6 % de l'échantillon (cf tableau 3). Il est donc possible qu'une légère trituration de l'échantillon puisse avoir des effets similaires - mais bien sûr beaucoup plus faibles - que ceux induits par un broyage planétaire à haute énergie.

L'expérience précédente (run1) montre que l'ensemencement du maltitol liquide trempé n'induit pas de recristallisation notable au réchauffage à la vitesse de 5°C/min . La présence massive de noyaux cristallins dans le verre n'est donc pas une condition suffisante pour induire une recristallisation au réchauffage. Ce résultat semble donc indiquer, que la recristallisation transitoire du maltitol vitreux broyé n'est pas due à la formation de noyaux cristallins au cours du broyage.

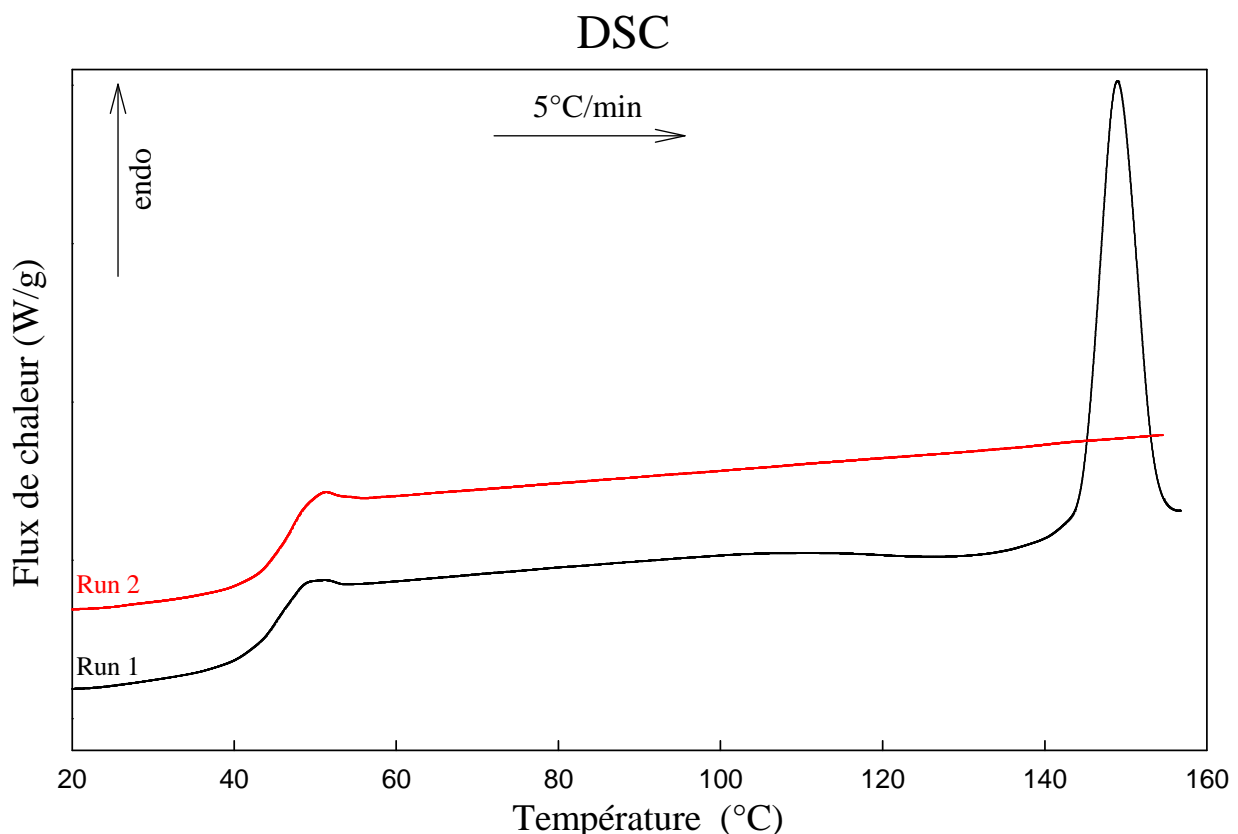


Figure 26: Thermogrammes du maltitol enregistrés au réchauffage à 5 °C/min .

Run1 : liquide trempé ensemencé avec 13 % de maltitol cristallin.

Run2 : liquide trempé obtenu par refroidissement du liquide obtenu à l'issue du run 1.

III. Discussion

Le tréhalose et le maltitol sont d'excellents formateurs de verres. Leurs formes liquides peuvent être facilement trempées et ils ne recristallisent pas au réchauffage pour des vitesses de chauffage classiquement utilisées en DSC (5 °C/min). Les résultats présentés dans ce chapitre montrent que cette stabilité est fortement modifiée lorsque le verre subit une opération de broyage mécanique. Dans ce cas, on observe au réchauffage une recristallisation partielle du verre vers sa forme cristalline ultimement stable. Cette recristallisation est de plus transitoire puisque la fraction qui recristallise augmente avec le temps de broyage, passe par un maximum, puis diminue pour finalement disparaître pour des temps de broyage très longs. Ce comportement indique clairement que l'état physique du matériau évolue sous broyage. En pratique, la recristallisation au réchauffage induite par le broyage peut être due:

- ❖ Soit à une modification de l'ordre local du matériau amorphe (i.e. ordre à courte distance) qui va elle-même modifier les vitesses de nucléation et de croissance qui gouvernent les processus de recristallisation.
- ❖ Soit au développement de germes cristallins qui vont déclencher la recristallisation de l'amorphe au réchauffage lors de son passage dans le domaine de température où la vitesse de croissance est maximum.

Dans le cas du maltitol, la diffraction des rayons X révèle clairement le développement de germes cristallins au cours des deux premières minutes de broyage, puis la disparition de ces mêmes germes pour des temps de broyage plus longs. Ces étapes successives de formation et de disparition de germes cristallins sont cependant très curieuses puisqu'elles correspondent à des mécanismes fondamentalement différents et qui sont de directions opposées d'un point de vue thermodynamique. Elles soulèvent en particulier deux questions immédiates:

(1) Comment le broyage du verre peut-il générer une cristallisation alors qu'un broyage du cristal dans les mêmes conditions entraîne, comme nous l'avons vu au paragraphe II.2, une transformation cristal --> verre?

En fait, nous avons montré au chapitre 2 que le broyage du verre, obtenu par trempe du liquide, entraîne une augmentation forte de son enthalpie libre qui l'amène dans un état de verre hypertempéré. Cette augmentation d'enthalpie libre correspond à une augmentation du désordre structural de l'amorphe, ce qui se traduit par une augmentation de la mobilité moléculaire comme prévu par la théorie d'Adam et Gibbs [26]. On peut donc penser que cette mobilité accrue favorise la recristallisation de l'amorphe et puisse, dans une certaine mesure, s'opposer à la désorganisation structurale engendrée par le broyage. En d'autres termes, le broyage du verre crée du désordre supplémentaire qui augmente sa mobilité et favorise sa recristallisation.

(2) Pourquoi ce mécanisme de cristallisation est-il transitoire et disparaît-il pour les temps de broyage longs?

Quelques études concernant le broyage de composés métalliques ayant un comportement similaire à celui du maltitol permettent d'apporter quelques éléments de réponse [27-30]. Guo et al.[30] ont par exemple montré, que lors d'un broyage à haute énergie, le sélénium amorphe obtenu par fusion-trempe subit une transformation amorphe --> nanocristal --> amorphe semblable à celle observé dans le maltitol. La figure 27 représente, à titre d'exemple, l'évolution du diagramme de diffraction des rayons X du sélénium amorphe (a-Se) au cours d'un broyage de 10 heures. Elle montre une évolution de l'état structural du sélénium amorphe en deux étapes. La première s'étend de 0 à 30 minutes de broyage et se caractérise par le développement très net de pics de Bragg correspondant au développement de nanocristaux ($\varnothing = 13$ nm) des formes trigonale stable (t-Se) et monoclinique métastable (α -Se) du sélénium. La deuxième s'étend de 30 minutes à 10 heures de broyage et se caractérise par une disparition totale des pics de Bragg précédents. Cette évolution traduit donc un développement transitoire de nanocristaux de sélénium au cours du broyage semblable à celui observé dans le maltitol. Bien que l'origine du mécanisme de cristallisation n'ait pas été clairement identifiée, Guo et al. ont mis en évidence une modification chimique au cours du broyage. Ils ont en particulier montré que l'amorphe de départ (obtenu par fusion-trempe) est essentiellement constitué de couronnes moléculaires formées de huit atomes de sélénium (Se_8) alors qu'après 10 heures de broyage l'amorphe est principalement formé de chaînes polymériques d'atomes de sélénium (Se_n) beaucoup plus longues [29]. Cette évolution des configurations moléculaires au cours du broyage entraîne bien sûr un changement d'ordre local qui a été mis en avant pour expliquer les changements de stabilité physique de l'amorphe. La formation de dimères, de trimères voire de chaînes moléculaires plus longues a déjà été identifiée dans certains verres moléculaires comme l'indométacine par exemple [31, 32]. Ce type d'évolution pourrait donc aussi survenir dans le maltitol et le tréhalose. Nous envisageons donc de réaliser à court terme des analyses Raman des échantillons de tréhalose et de maltitol vitreux pour tenter de détecter de telles évolutions de l'ordre local au cours du broyage.

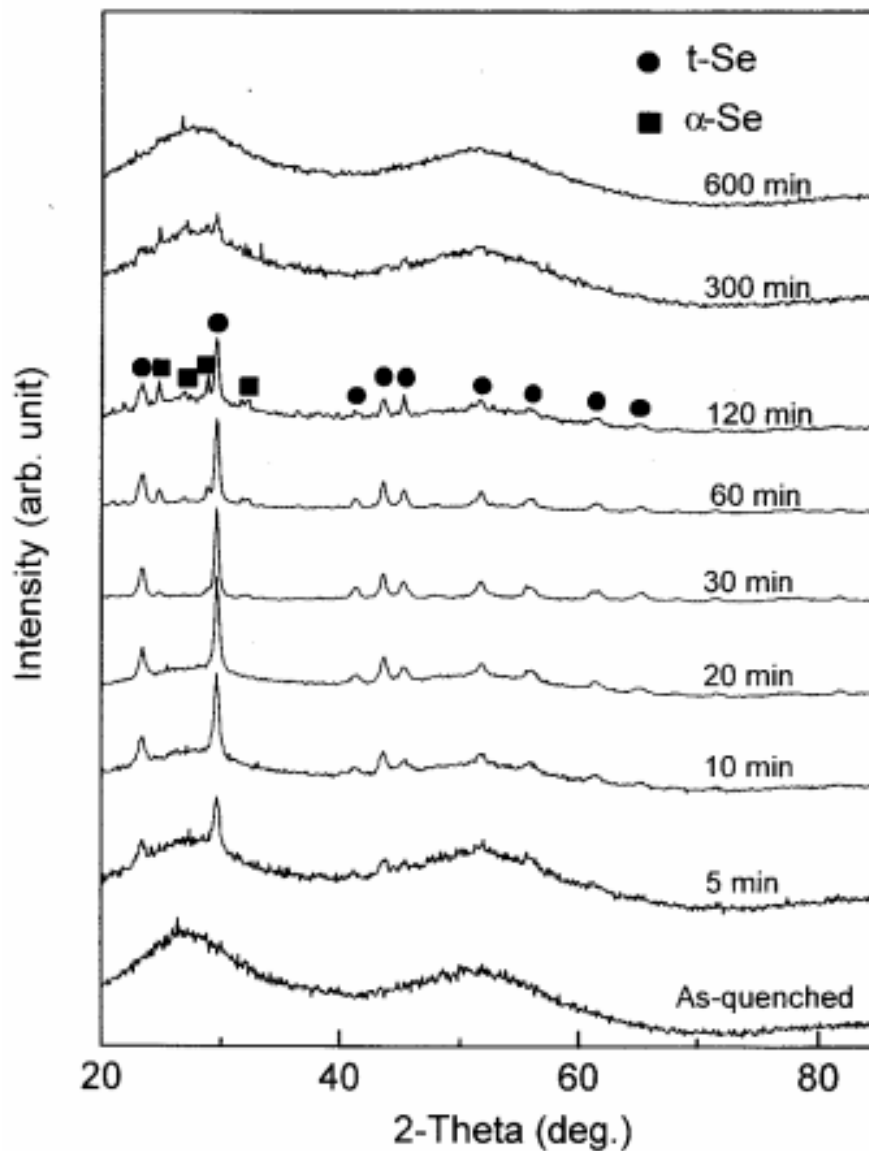


Figure 27 : Evolution du diagramme de diffraction des rayons X du sélénium amorphe (α -Se) au cours d'un broyage de 10 heures [30]

Dans le cas du tréhalose, aucune trace de germes cristallins dans le verre broyé n'a, par contre, pu être mise en évidence par diffraction des rayons X (qu'elle soit conventionnelle ou synchrotron). De plus, nous avons montré que l'ensemencement cristallin du liquide trempé n'est pas de nature à déclencher sa recristallisation au réchauffage. Ces éléments laissent penser que les recristallisations du verre de tréhalose broyé observées au réchauffage sont plutôt le signe d'une modification de l'ordre local du verre. Ces changements d'ordre local peuvent modifier les propriétés du mécanisme de nucléation croissance de la forme cristalline au réchauffage, sans pour autant créer les noyaux cristallins eux-mêmes. Cette hypothèse de modification de l'ordre local du verre est aussi supportée par une légère évolution du halo de diffusion du tréhalose vitreux au cours du broyage. La

figure 28 montre par exemple le "diagramme différence" du verre non broyés et du verre broyé 15 minutes pour lequel la recristallisation est le plus forte (1), et celui du verre non broyé et du verre broyé 10 heures (2). On constate une évolution notable de ces diagrammes différences susceptible de refléter un changement d'ordre local dans le verre.

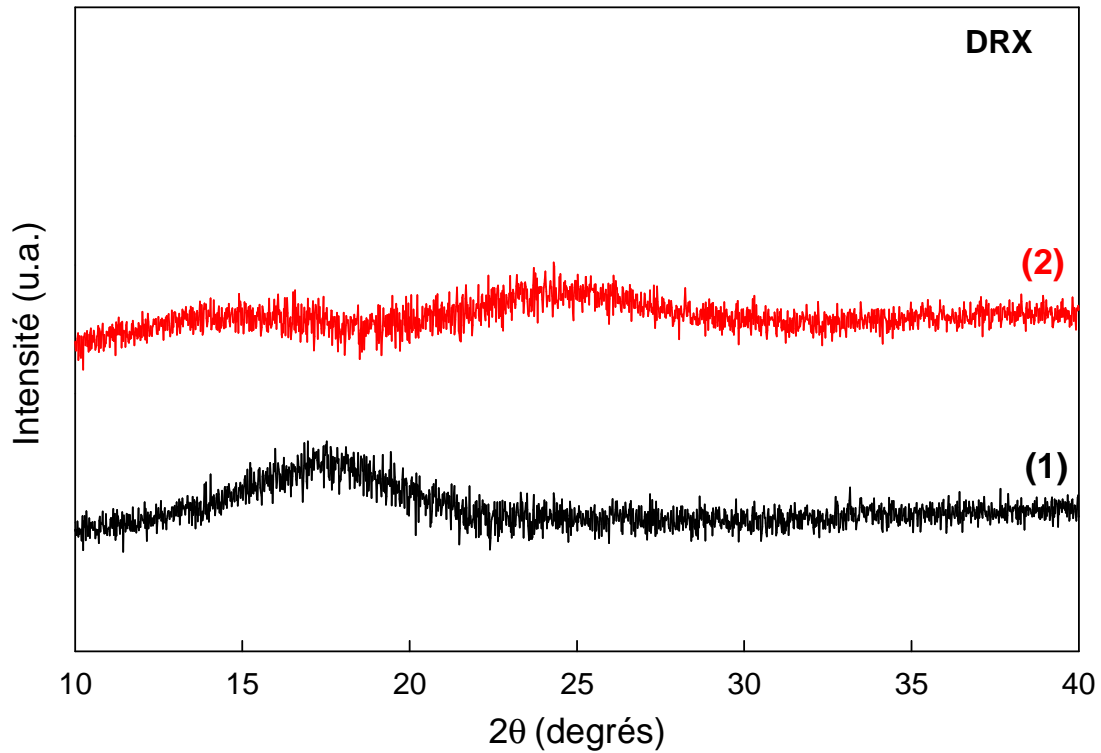


Figure 28 : (1) Diagramme différence du verre non broyé et du verre broyé 15 min. (2) Diagramme différence du verre non broyé et du verre broyé 10 heures. Les données sont issues de la figure 7.

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons étudié l'influence du broyage mécanique sur la stabilité physique des verres de tréhalose et de maltitol obtenus de manière classique par fusion-trempe. En l'absence de broyage, ces verres sont particulièrement stables et ne recristallisent pas au chauffage (à la vitesse de 5 °C/min). Par contre, on constate une modification forte leur stabilité physique lors d'une opération de broyage à haute énergie qui se manifeste essentiellement par une recristallisation partielle au réchauffage (5 °C/min). Cette recristallisation n'est cependant que transitoire dans la mesure où la fraction de l'échantillon qui recristallise au réchauffage augmente avec le temps de broyage, passe par un maximum puis diminue pour totalement disparaître après des broyages de plusieurs heures.

Dans le cas du tréhalose, l'analyse structurale des échantillons de verre broyé menée par diffraction des rayons X (classique et synchrotron) n'a révélé aucune formation de cristallite au cours du broyage. Par ailleurs, des expériences d'ensemencement cristallin du liquide trempé ont montré que la présence de germes cristallins n'est pas une condition suffisante pour déclencher la recristallisation de l'amorphe au réchauffage. Les résultats laissent donc penser que les modifications de stabilité physique du tréhalose vitreux sous broyage sont associées à une modification d'ordre local et non au développement de germes cristallins. L'observation d'une modification du halo de diffusion du tréhalose vitreux en cours de broyage va également dans ce sens.

Dans le cas du maltitol, le développement de germes cristallins lors du broyage du verre a été clairement identifié. Cependant, ces germes n'apparaissent que transitoirement au cours des 5 premières minutes de broyage alors que les recristallisations transitoires au chauffage perdurent au-delà d'une heure de broyage. De plus, comme pour le tréhalose, l'ensemencement cristallin du liquide trempé n'induit aucune recristallisation au chauffage. Ces résultats montrent donc que la présence de germes cristallins dans le verre n'est une condition, ni nécessaire ni suffisante, pour induire sa recristallisation au chauffage. Les modifications de stabilité physique semblent donc, là aussi, plus liées à changement d'ordre local du verre qu'à la présence des cristallites générés pendant les premières minutes du broyage.

La modification des propriétés de recristallisation du verre avec le temps de broyage révèle donc, de manière indirecte, une évolution notable de l'état physique du verre. Cette évolution est à mettre en parallèle avec l'augmentation d'enthalpie libre du verre au cours du processus de broyage qui l'amène dans des états de très haute énergie semblables à ceux des verres hypertrempés (cf chapitre 3). Cette augmentation d'énergie est le reflet d'une augmentation du désordre structural dans le verre c'est à dire d'un ordre local moins développé. Par ailleurs, une telle évolution

de l'ordre local sous broyage, associé à une modification chimique, a déjà été observée par Guo et al. dans sélénium [29, 30]. Selon la théorie d'Adam et Gibbs [26] un désordre structural plus important doit aussi être à l'origine d'une mobilité moléculaire elle aussi plus grande. Le broyage du verre entraîne donc à la fois une augmentation de sa mobilité moléculaire qui favorise sa recristallisation et un changement d'ordre local qui, au contraire gêne sa recristallisation. C'est donc probablement la compétition entre ces deux effets qui est à l'origine du caractère transitoire des recristallisations observées au réchauffage des échantillons broyés.

La suite logique de ces investigations serait de déterminer l'influence du broyage sur les propriétés dynamiques des verres par relaxation diélectrique par exemple. Il serait également intéressant de caractériser plus en détails les changements d'ordre local dans les verres broyés en utilisant des techniques pouvant donner des informations structurales à courtes distances comme, par exemple, la spectroscopie Raman et les analyses PDF (Paires Distribution Function).

V. Références

1. V. Caron, *"Mecanosynthese et vitrification à l'état solide d'alliages moléculaires"*, University of Lille 1: Th. doct. : Milieux denses mater. (2006)
2. J.F. Willart, V. Caron, R. Lefort, F. Danede, D. Prevost and M. Descamps, *"Athermal character of the solid state amorphization of lactose induced by ball milling"*. Solid State Communications. **132**(10): 693-696. (2004)
3. A. De Gusseme, *"Transformations de Phases à l'état solide de matériaux pharmaceutiques: la fanansérine et le tréhalose"*, University of Lille 1: Th. doct. : Milieux denses mater. (2003)
4. A. De 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. **97**(11): 5000-5012. (2008)
5. J. Font, J. Muntasell and E. Cesari, *"Amorphization of organic compounds by ball milling"*. Materials Research Bulletin. **32**(12): 1691-6. (1997)
6. J.F. Willart, M. Durand, L.E. Briggner, A. Marx, F. Danède and M. Descamps, *"Solid-state amorphization of linaprazan by mechanical milling and evidence of polymorphism"*. Journal of Pharmaceutical Sciences. **102**(7): 2214-2220. (2013)
7. N. Dujardin, *"Vitrification à l'état solide du glucose et maîtrise de la mutarotation"*, University of Lille 1: Th. doct. : Milieux denses mater. (2009)
8. N. Dujardin, J.F. Willart, E. Dudognon, A. Hedoux, Y. Guinet, L. Paccou, B. Chazallon and M. Descamps, *"Solid state vitrification of crystalline α and β -D-glucose by mechanical milling"*. Solid State Communications. **148**(1-2): 78-82. (2008)
9. J.F. Willart, A. De Gusseme, S. Hemon, G. Odou, F. Danede and M. Descamps, *"Direct crystal to glass transformation of trehalose induced by ball milling"*. Solid State Communications. **119**(8-9): 501-505. (2001)
10. S. Desprez and M. Descamps, *"Transformations of glassy indomethacin induced by ball-milling"*. Journal of Non-Crystalline Solids. **352**(42-49): 4480-4485. (2006)
11. P. Scherrer, *"Bestimmung der Grösse und der inneren Struktur von Kolloidteilchen mittels Röntgenstrahlen"*. Nachr. Ges. Wiss. Göttingen. **26**: 98-100. (1918)
12. J.I. Langford and A.J.C. Wilson, *"Scherrer after Sixty Years: A Survey and Some New Results in the Determination of Crystallite Size"*. Journal of Appl. Cryst. **11**: 102-113. (1978)

13. T. Friscic, I. Halasz, P.J. Beldon, A.M. Belenguer, F. Adams, S.A.J. Kimber, V. Honkimäki and R.E. Dinnebier, "*Real-time and in situ monitoring of mechanochemical milling reactions*". *Journal of Nature Chemistry*. **5**. (2013)
14. A.D. Katsenis, A. Puskaric, V. Strukil, C. Mottillo, P.A. Julien, K. Uzarevic, M-H. Pham, T-O. Do, S.A.J. Kimber, P. Lazic, O. Magdysyuk, R.E. Dinnebier, I. Halasz and T. Friscic, "*In situ X-ray diffraction monitoring of a mechanochemical reaction reveals a unique topology metal-organic framework*". *Nature Communications*. (2015)
15. I. Halasz, S.A.J. Kimber, P.J. Beldon, A.M. Belenguer, F. Adams, V. Honkimäki, R.C. Nightingale, R.E. Dinnebier and T. Friscic, "*In situ and real-time monitoring of mechanochemical milling reactions using synchrotron X-ray diffraction*". *nature protocols*. **8**: 1718-1729. (2013)
16. M. Hurtt, "*Quantification of low levels of amorphous content in maltitol*". *Thermochimica Acta*. **419**(1-2): 19-29. (2004)
17. Y. Roos, "*Melting and glass transitions of low molecular weight carbohydrates*". *Carbohydrate Research*. **238**: 39-48. (1993)
18. S. Ohno, M. Hirao and M. Kido, "*X-ray crystal structure of maltitol (4-O- α -d-glucopyranosyl-d-glucitol)*". *Carbohydrate Research*. **108**(2): 163-171. (1982)
19. O. Bustin and M. Descamps, "*Slow structural relaxations of glass-forming Maltitol by modulated DSC calorimetry*". *Journal of Chemical Physics*. **110**: 10982-10992. (1999)
20. N. Lebrun and J.C. van Miltenburg, "*Calorimetric study of maltitol: correlation between fragility and thermodynamic properties*". *Journal of Alloys and Compounds*. **320**: 320-325. (2001)
21. A. Raemy and T.F. Schweizer, "*Thermal behaviour of carbohydrates studied by heat flow calorimetry*". *Journal of Thermal Analysis*. **28**: 95-108. (1983)
22. P. Claudy, M. Siniti and J. El Hajri, "*Thermodynamic study of the glass relaxation phenomena -DSC study of annealing of maltitol glass-*". *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. **68**: 251-264. (2002)
23. R. Lefort, A. De 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*. **280**(1-2): 209-219. (2004)
24. J.L. Green and C.A. Angell, "*Phase relations and vitrification in saccharide-water solutions and the trehalose anomaly*". *Journal of Physical Chemistry*. **93**: 2880. (1989)

25. S. Ding, J. Fan, L. Green, Q. Lu and C.A. Angell, "*Vitrification of trehalose by water loss from its crystalline dihydrate*". Journal of thermal Analysis and Calorimetry. **47**: 1391. (1996)
26. G. Adam and J.H. Gibbs, "*On the temperature dependence of cooperative relaxation properties in glass-forming liquids*". Journal of Chemical Physics. **43**: 139. (1965)
27. 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 - Condensed Matter and Materials Physics. **55**(17): 11010-11013. (1997)
28. K. Lu, F.Q. Guo, Y.H. Zhao and Z.H. Jin, "*Mechanically-driven solid state amorphization and nanocrystallization in selenium*". Proceedings of the 1998 International Symposium on Metastable, Mechanical Alloyed and Nanocrystalline Materials, ISMANAM-98. **312**: 43-48. (1999)
29. F.Q. Guo and K. Lu, "*Microstructural evolution in melt-quenched amorphous Se during mechanical attrition*". Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics. **57**(17): 10414-10420. (1998)
30. F.Q. Guo and F.K. Lu, "*Amorphous-nanocrystalline-amorphous phase transformations in Se induced by mechanical attrition*". Philosophical Magazine Letters. **77**(4): 181-186. (1998)
31. L.S. Taylor and G. Zografi, "*Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions*". Pharmaceutical Research. **14**(12): 1691-1698. (1997)
32. S. Desprez, "*Transformations de phases induites par broyage dans un composé moléculaire: l'indométhacine*", University of Lille 1: Th. doct. Milieux denses mater. (2004)

Conclusion générale

La possibilité d'induire des transformations structurales, directement à l'état solide, par broyage mécanique d'une poudre cristalline est connue depuis longtemps. De nombreuses études concernant des transformations polymorphiques ou des transformations "cristal-verre" sous broyage ont notamment déjà été reportées dans la littérature [1-6]. Par contre, les effets du broyage sur le verre lui-même ont été beaucoup moins étudiés [7, 8].

L'objectif de ce travail était donc d'étudier les effets du broyage mécanique à haute énergie sur des verres moléculaires obtenus de manière classique par fusion-trempe. Deux composés ont été plus particulièrement étudiés: le tréhalose et le maltitol. Nos résultats ont mis en évidence trois effets majeurs du broyage:

- 1) Une modification apparente forte de la transition vitreuse calorimétrique qui se manifeste, de manière inhabituelle, par un double saut de chaleur spécifique. Une série d'expériences exploitant les avantages spécifiques de la DSC à modulation de température nous a permis d'identifier clairement l'origine de ce double saut de chaleur spécifique. Les résultats indiquent que le premier saut de C_p correspond à la transition vitreuse classique. Le deuxième est la conséquence indirecte du changement micro structural qui affecte l'échantillon lors de sa dévitrification à savoir: le passage d'une poudre finement divisée à une goutte liquide. Cette transformation microstructurale s'accompagne d'une augmentation de la conductivité thermique du matériau qui se traduit par une augmentation apparente de sa chaleur spécifique responsable du deuxième saut de C_p . Ce résultats a une portée générale puisque le double saut de C_p à T_g est, a priori, une caractéristique attendue de tous les solides amorphes finement divisés ou présentant une microstructure complexe de nature à diminuer la conductivité apparente du matériau. Nous avons, par exemple, pu montrer que cet effet était aussi particulièrement marqué dans les matériaux amorphes obtenus par lyophilisation. Nos résultats mettent donc en évidence l'influence de la microstructure d'un matériau amorphe sur l'apparence de sa transition vitreuse calorimétrique. Ils devraient permettre d'éviter une mauvaise interprétation de nombreux thermogrammes de matériaux amorphes à la microstructure complexe.
- 2) Une augmentation continue de l'enthalpie libre du verre. Dans un premier temps, cette augmentation peut se traduire par un rajeunissement du verre, c'est-à-dire une récupération de l'enthalpie libre perdue par le verre lors d'un vieillissement préalable sous T_g . Cela montre que le broyage permet d'annihiler rapidement les relaxations structurales lentes caractéristiques des états vitreux. Dans un deuxième temps, elle peut aussi conduire le verre dans un état de très haute énergie équivalent à celui des verres obtenus par hypertrempe d'un liquide. Nous avons pu mettre en évidence ce caractère hypertrempé par des investigations

indépendantes menées par DSC à modulation de température et par calorimétrie isotherme à dissolution.

- 3) Une modification forte et complexe de la stabilité physique du verre qui traduit par une recristallisation au réchauffage. Deux types d'investigations ont été menées pour déterminer l'origine de cette recristallisation transitoire. La première est une analyse structurale des échantillons broyés menée par diffraction des rayons X (conventionnelle et synchrotron). La deuxième est une étude des propriétés de recristallisation du liquide trempé après ensemencement. L'ensemble des résultats montrent que la présence de germes cristallins dans le verre n'est une condition, ni nécessaire ni suffisante, pour induire la recristallisation du maltitol vitreux au chauffage. Les modifications de stabilité physique semblent donc plus liées à un changement d'ordre local du verre qu'à la présence de cristallites générés pendant le broyage. De plus, la recristallisation du verre broyé au réchauffage n'est que transitoire, dans la mesure où elle s'amplifie au cours des premiers temps du broyage, alors qu'elle diminue pour totalement disparaître pour des temps de broyage plus longs. Par analogie avec des investigations menées sur des matériaux métalliques [9], le caractère transitoire de la recristallisation a été attribué à une compétition entre deux effets du broyage. Le premier est une augmentation de la mobilité moléculaire qui favorise la recristallisation du verre. Le deuxième effet est un changement d'ordre local qui, au contraire, gêne sa recristallisation.

Références

1. J. Linol, T. Morelli, M.N. Petit and G. Coquerel, "Inversion of the Relative Stability between Two Polymorphic Forms of (\pm) Modafinil under Dry High-Energy Milling: Comparisons with Results Obtained under Wet High-Energy Milling". *Crystal Growth & Design*. **7**(9): 1608-1611. (2007)
2. J. Linol and G. Coquerel, "Influence of high energy milling on the kinetics of the polymorphic transition from the monoclinic form to the orthorhombic form of (\pm)5-methyl-5-(4'-methylphenyl)hydantoin". *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. **90**(2): 367-370. (2007)
3. J.F. Willart, J. Lefebvre, F. Danede, S. Comini, P. Looten and M. Descamps, "Polymorphic transformation of the G-form of D-sorbitol upon milling: structural and nanostructural analyses". *Solid State Communications*. **135**: 519-24. (2005)
4. J.F. Willart, M. Durand, L.E. Briggner, A. Marx, F. Danède and M. Descamps, "Solid-state amorphization of linaprazan by mechanical milling and evidence of polymorphism". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **102**(7): 2214-2220. (2013)
5. J.F. Willart, A. De Gusseme, S. Hemon, G. Odou, F. Danede and M. Descamps, "Direct crystal to glass transformation of trehalose induced by ball milling". *Solid State Communications*. **119**(8-9): 501-505. (2001)
6. S. Chattoraj, C. Bhugra, C. Telang, L. Zhong, Z. Wang and C.C. Sun, "Origin of Two Modes of Non-isothermal Crystallization of Glasses Produced by Milling". *Pharmaceutical Research*,(29): 1-13. (2011)
7. S. Desprez and M. Descamps, "Transformations of glassy indomethacin induced by ball-milling". *Journal of Non-Crystalline Solids*. **352**(42-49): 4480-4485. (2006)
8. S. Desprez, *Transformations de phases induites par broyage dans un composé moléculaire: l'indométhacine*, University of Lille 1: Th. doct. Milieux denses mater. (2004)
9. F.Q. Guo and F.K. Lu, "Amorphous-nanocrystalline-amorphous phase transformations in Se induced by mechanical attrition". *Philosophical Magazine Letters*. **77**(4): 181-186. (1998)

Annexes

Annexe 1 :
*Détermination de la fraction
amorphe d'un matériau par
DSC*

Cette annexe rappelle la manière dont on détermine la fraction amorphe d'un échantillon partiellement amorphe par DSC.

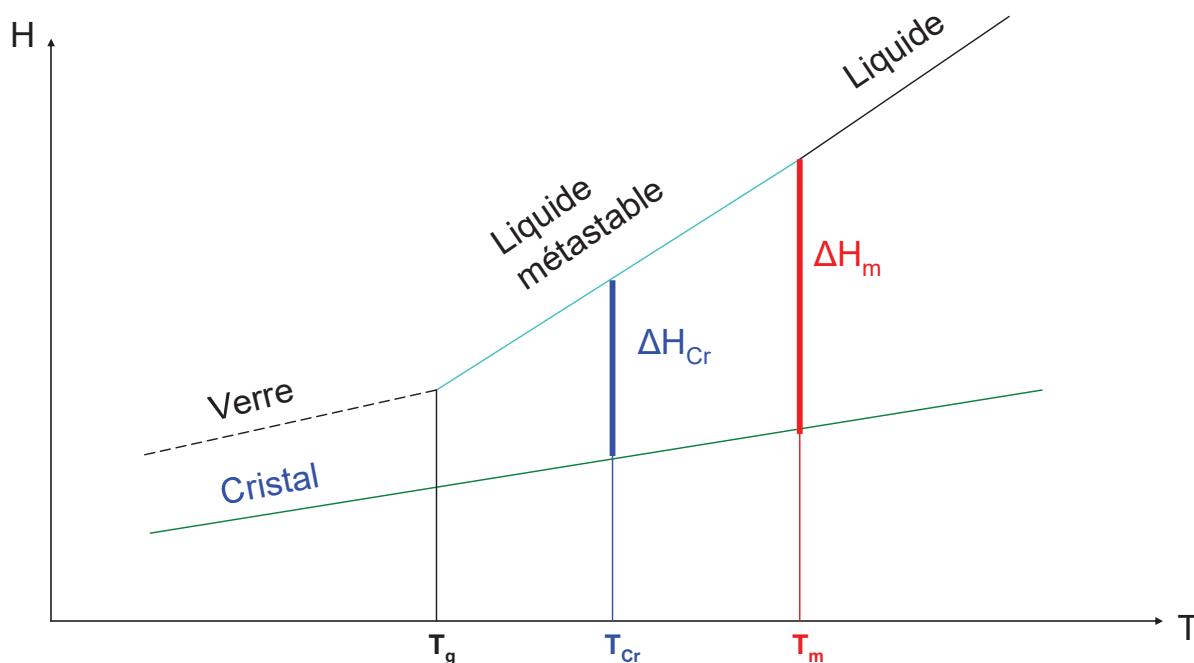


Figure 1 : Représentation schématique de l'évolution de l'enthalpie en fonction de la température lors du chauffage d'un composé cristallin ou de son liquide sous refroidi. T_g , T_{cr} et T_F sont respectivement les températures de transition vitreuse, de cristallisation et de fusion. ΔH_{cr} et ΔH_F correspondent respectivement aux enthalpies de cristallisation et de fusion.

La figure 1 donne une représentation schématique des évolutions enthalpiques de la forme cristalline et de la forme amorphe vitreuse d'un composé, lors de son réchauffage. Lors du chauffage du cristal, la fusion de produit à T_m et se traduit par une augmentation d'enthalpie ΔH_m . Lors du chauffage du verre il est possible d'observer une recristallisation à n'importe quelle température entre T_g et T_m .

Graphiquement, on constate que même dans le cas d'un composé totalement amorphe qui recristallise, l'enthalpie de recristallisation ΔH_{cr} est clairement inférieure à ΔH_m . Cette différence est directement liée à la différence de pente des courbes enthalpiques du liquide, et du cristal, c'est-à-dire à leur différence de chaleur spécifique (C_p). On peut noter qu'elle est d'autant plus grande que la température de recristallisation est basse.

La fraction amorphe X ne peut donc pas être déterminée par le simple rapport des enthalpies près de recristallisation et de fusion. La fraction amorphe correcte est en fait donnée par l'équation suivante :

$$X = \frac{\Delta H_{cr}(T_{cr})}{\Delta H_m(T_{cr})} \quad (1)$$

Où $\Delta H_m(T_{cr})$ est l'enthalpie associée à la fusion si celle-ci se produisait à la température de recristallisation [1, 2] . L'analyse géométrique de la figure 1 permet d'écrire :

$$\Delta H_m(T_{cr}) = \Delta H_m(T_m) - \Delta C_p \cdot (T_m - T_{cr}) \quad (2)$$

Avec :

T_m : La température de fusion

ΔC_p : La différence de pente des courbes du liquide et du cristal c'est-à-dire la différence de C_p des deux formes physiques.

$$\Delta C_p = \left(\frac{\partial H}{\partial T} \right)_{liq} - \left(\frac{\partial H}{\partial T} \right)_{crist} = C_p^{liq} - C_p^{crist} \quad (3)$$

Finalement, la fraction amorphe est donnée par l'équation suivante :

$$X = \frac{\Delta H_{cr}(T_{cr})}{\Delta H_m(T_m) - \Delta C_p \cdot (T_m - T_{cr})} \quad (4)$$

Il est à noter que ce mode de calcul de la fraction amorphe fait l'hypothèse communément admise que la différence du C_p du liquide et du cristal est indépendante de la température entre T_g et T_m .

Références

1. R. Lefort, A. De 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. **280**(1-2): 209-219. (2004)
2. E.Y. Grantsharova, I.A. Avramov and I.S. Gutsow. Comptes rendus de l'Académie Bulgare des Sciences. **tome 37**. (1984)

Annexe 2 :
*La calorimétrie différentielle à
balayage (DSC) à modulation
de température*

La calorimétrie différentielle à balayage à modulation de température (MDSC) est une technique qui utilise une variation non linéaire de la température (contribution sinusoïdale) qui vient s'ajouter à la partie linéaire de la DSC conventionnelle [1]. Elle est apparue il y a une vingtaine d'années grâce aux travaux de M. Reading et al.[2]. La MDSC a aussi fait l'objet de plusieurs d'autres études [1, 3, 4]. Dans cet annexe nous allons rappeler brièvement les grandes lignes concernant la MDSC.

L'évolution de la température du four en fonction du temps, est donnée par l'équation (1).

$$T(t)=T_i+q.t+A.\sin(\omega t) \quad (1)$$

Avec :

$T(t)$: La température du four à l'instant t

T_i : La température initiale

t : Le temps

q : La vitesse de balayage linéaire

A : L'amplitude de la modulation

ω : La pulsation de la modulation

L'équation (1) est divisée en deux parties : la première partie ($T_i+q.t$) caractérise une expérience de DSC conventionnelle et la seconde partie ($A.\sin(\omega t)$), quant à elle, représente une oscillation sinusoïdale de température de faible amplitude.

L'expression du flux de chaleur modulé est alors donnée par l'équation suivante :

$$\dot{Q}(t)=q.C_p.(q,qt)+\dot{Q}_{cin}(qt,t)+\dot{Q}_0(\omega)\cos(\omega t-\varphi) \quad (2)$$

Comme pour l'équation (1), l'équation (2) est aussi divisée en deux parties : la première ($q.C_p.(q,qt)+\dot{Q}_{cin}(qt,t)$) est la réponse de l'échantillon lors d'une expérience de DSC conventionnelle et la deuxième partie ($\dot{Q}_0(\omega)\cos(\omega t-\varphi)$) est la réponse de l'échantillon lors d'une expérience de DSC modulée. Ces deux termes sont estimés par DSC à modulation en réalisant la moyenne temporelle du flux de chaleur modulé sur quatre cycles de modulation. Les informations recueillies par une technique de DSC classique sont donc atteignables avec une expérience de DSC à modulation grâce au flux de chaleur moyen, qui s'écrit :

$$\dot{Q}=\left\langle \dot{Q}(qt,t) \right\rangle=q.C_p(q,qt)+\dot{Q}_{cin}(qt,t) \quad (3)$$

Le premier terme ($q.C_p(q,t)$) est caractéristique d'une expérience de DSC classique. L'origine de ce terme vient de : quand un échantillon obéit à une variation de température, il échange un flux de chaleur qui est proportionnel à sa chaleur spécifique C_p , avec la source. La provenance du seconde terme ($\dot{Q}_{cin}(q,t)$) vient du fait que certaines transformations notamment celles incluant le rattrapage de l'enthalpie au réchauffage d'un verre, ou une chaleur latente, amènent un flux de chaleur supplémentaire, noté \dot{Q}_{cin} .

En notation complexe, la perturbation d'un signal modulé est donnée par l'équation (4), et la susceptibilité complexe qui définit le rapport entre l'amplitude complexe de la réponse et la perturbation est donnée par l'équation (5).

$$\dot{T}_{mod} = \dot{T}_0 \cos(\omega t) = \text{Re}(\dot{T}_0 \exp(-i\omega t)) \quad (4)$$

$$\chi^*(\omega) = \frac{\dot{Q}_{\omega,\varphi}}{\dot{T}_0} = C_p^*(\omega) + \chi_{cin}^*(\omega) \quad (5)$$

Avec :

$C_p^*(\omega)$: Représente la chaleur spécifique complexe du matériau. Elle indique la manière dont le matériau répond à la perturbation de température sinusoïdale, en absence de processus cinétique.

$\chi_{cin}^*(\omega)$: Représente la Composante purement imaginaire associée aux transformations cinétiques (relaxations structurales, cristallisations...).

Expérimentalement, la susceptibilité complexe $\chi^*(\omega)$ correspond au rapport entre les amplitudes des oscillations du flux de chaleur et de la modulation de température. Son module donné par l'équation suivante :

$$\left| \chi^*(\omega) \right| = \frac{\dot{Q}_0}{\dot{T}_0} \quad (6)$$

La figure 1 montre un exemple des informations assimilables par une DSC modulée. Elle présente des résultats du verre de maltitol obtenue par refroidissement du liquide [3].

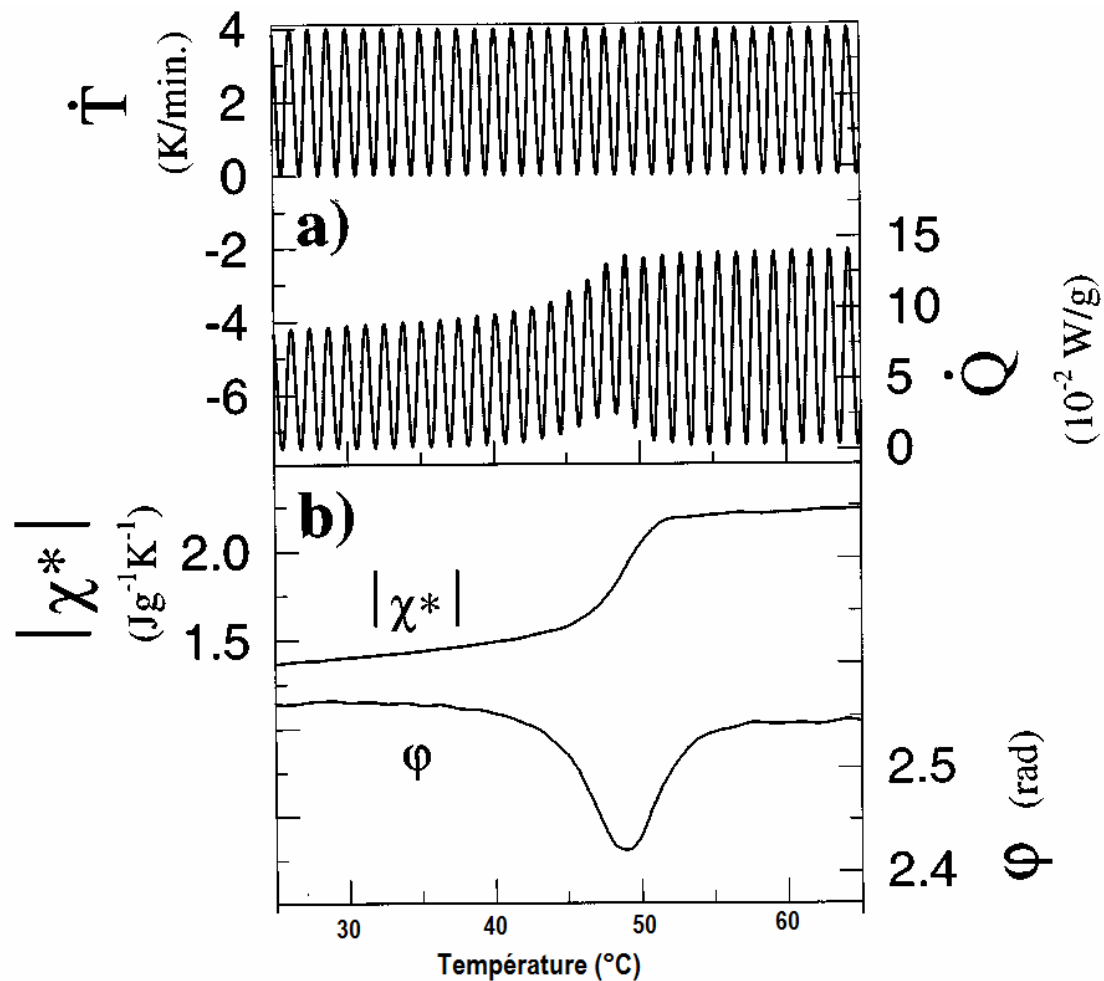


Figure 1: a) Evolution des dérivées du flux de chaleur modulé et de la température modulée, en fonction de la température [3]
 b) Evolution de la chaleur spécifique et du déphasage qui se produit dans le domaine de transition vitreuse en fonction de la température.
 Les courbes ont été enregistrées au chauffage avec une vitesse de $2^\circ\text{C}/\text{min}$, et une amplitude de modulation $A = 0.2^\circ\text{C}$ [3]

Sur cette figure, On peut retrouver les observations suivantes :

- Un déphasage φ qui présente un extremum à $T_\omega = 48^\circ\text{C}$
- Un saut de chaleur spécifique à $T_g = 44^\circ\text{C}$, caractéristique de la transition vitreuse du maltitol.
- Un saut de l'amplitude de la chaleur spécifique modulée, $|\chi^*(\omega)|$ à $T_\omega = 48^\circ\text{C}$

T_{ω} est fonction de la fréquence de la modulation alors que T_g est fonction de la vitesse moyenne de balayage. Ceci explique la différence entre les deux température à la transition vitreuse.

Dans une DSC modulée, le flux de chaleur totale peut être décomposé en flux de chaleur réversible et en flux de chaleur non réversible.

- Flux de chaleur réversible : correspond à la réponse de l'échantillon en terme de capacité calorifique. Il est proportionnel à la chaleur spécifique du matériau.
- Flux de chaleur non réversible : s'obtient de la soustraction entre le flux de chaleur réversible et le flux de chaleur totale. Sur un signal DSC, cette composante montre les contributions cinétiques (vieillessement physique ou recristallisation) de la réponse thermique.

Références

1. B. Wunderlich, Y. Jin and A. Boller, "Mathematical description of differential scanning calorimetry based on periodic temperature modulation". *Thermochimica Acta.* **238**: 277. (1994)
2. M. Reading, A. Luget and R. Wilson, "Modulated differential scanning calorimetry". *Thermochimica Acta.* **238-307**: 295. (1994)
3. O. Bustin and M. Descamps, "Slow structural relaxations of glass-forming Maltitol by modulated DSC calorimetry ". *Journal of Chemical Physics.* **110**: 10982-10992. (1999)
4. 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". *Thermochim. Acta.* **187**: 304-305. (1997)

De nombreuses études ont déjà montré que les composés pharmaceutiques cristallins pouvaient subir des transformations cristal-->verre sous broyage mécanique. Dans ce mémoire, nous nous intéressons aux effets du broyage mécanique sur le verre lui même, obtenu de manière classique par trempe thermique du liquide. Les résultats ont été essentiellement obtenus par calorimétries standard et modulée, calorimétrie à dissolution et diffraction des rayons X. Les expériences ont été menées sur deux excipients pharmaceutiques réputés bons formateurs de verres: le tréhalose et le maltitol. Les résultats mettent en évidence trois effets majeurs du broyage sur les propriétés physiques des verres:

1. Un dédoublement du saut de chaleur spécifique à T_g . L'origine de ce double saut a été clairement identifiée et attribuée à l'évolution microstructurale du matériau broyé lors du passage de la transition vitreuse.
2. Une augmentation continue de l'enthalpie libre du matériau. Cette augmentation entraîne, non seulement, un rajeunissement du verre, mais aussi la formation d'un verre de haute énergie semblable aux verres obtenus par hypertrempe du liquide.
3. Une modification de la stabilité physique du verre. Le changement de stabilité se manifeste en particulier par une recristallisation au réchauffage. Cette recristallisation n'est cependant que transitoire dans la mesure où elle se développe pour les temps de broyage courts, puis disparaît progressivement pour des temps de broyage plus longs.

L'ensemble des résultats permet d'avoir une vue cohérente des évolutions microstructurales, structurales et dynamiques du verre au cours d'une opération de broyage mécanique.

Mots clés: amorphes, verres, transition vitreuse, recristallisation, composés pharmaceutiques, tréhalose, maltitol, broyage, DSC, DRX, calorimétrie isotherme de dissolution.

Many studies have already reported that crystalline pharmaceutical materials could undergo crystal-to-glass transformations upon mechanical milling. In this thesis we study the effects of milling on the glass itself, as obtained by quench of the melt. The results are mainly obtained by modulated and standard calorimetries, dissolution calorimetry and X-ray diffraction. Two good glass formers have been used for the experiments: tréhalose and maltitol. The results reveal three main effects of milling on the physical properties of glasses:

1. A two-step C_p jump at T_g . The origin of these two steps was clearly identified and attributed to the microstructural evolution of the milled material when passing through the glass transition zone.
2. A continuous increase of the free enthalpy of the material. This increase leads to the rejuvenation of the glass in a first stage and to the formation of a high energy glass in a second step. The final material has then physical properties similar to those of hyper quenched glasses.
3. A modification of the physical stability of the glass. The stability change appears, in particular, through a recrystallization upon heating. However, this recrystallization is only transient since it develops during the early stage of the milling process and then progressively decays during the late stage of the milling process.

The overall results provide a coherent global view of structural, microstructural and dynamical evolutions of a glass during a high energy milling process.