

Université de Lille

**Ecole doctorale : Sciences de la Matière, du Rayonnement
et de l'Environnement**

UMR 8207 CNRS, Unité Matériaux Et Transformations

THÈSE

Présentée par

Mansour LATRECHE

pour obtenir le grade de

Docteur en Sciences des Matériaux

Spécialité : Molécules et matière condensée

Maîtrise de la stabilité physique des alliages moléculaires amorphes pour optimiser l'efficacité des médicaments

Soutenue le 25 Octobre 2019 devant le jury :

Pr. Gérard COQUEREL	Université de Rouen	Rapporteur
Dr. Maria-Inês RÉ	École des Mines (Albi)	Rapporteur
Dr. Christiane ALBA-SIMIONESCO	LLB (Paris)	Examineur
Dr. Nicolas DESCAMPS	Roquette (Lille)	Examineur
Dr. Jean-François WILLART	Université de de Lille	Directeur de Thèse
Pr. Alain HÉDOUX	Université de Lille	Directeur de Thèse

Sommaire

Sommaire.....	i
Remerciements.....	vii

Introduction générale

I. Contexte général.....	2
II. Contexte spécifique.....	4
III. Organisation de la thèse.....	7
IV. Références.....	8

Chapitre I

Rappels théoriques et bibliographiques

I. États physiques des matériaux pharmaceutiques.....	11
A. État amorphe.....	13
B. Processus de cristallisation des solides amorphes.....	16
1) Nucléation.....	17
2) Croissance.....	23
C. Polymorphisme.....	24
II. Transformations des matériaux pharmaceutiques sous broyage mécanique.....	27
III. Stabilité physique des dispersions moléculaires polymère/principe actif : Aspects thermodynamique et dynamique.....	29
A. Miscibilité amorphe-amorphe : A^{am}/B^{am}	29
B. Solubilité d'un matériau cristallin dans un matériau amorphe: A^{cr}/B^{am}	35
C. Évolution de la température de transition vitreuse d'un mélange amorphe homogène.....	38
IV. Détermination du diagramme d'état du système polymère/principe actif.....	39

A. Présentation du diagramme d'état.....	40
B. Détermination expérimentale de la solubilité d'un principe actif dans un polymère amorphe.....	41
1) Méthode par dissolution en isotherme d'un principe actif dans un polymère...	42
2) Méthode par démixtion en isotherme d'un principe actif dans un polymère...	43
V. Références.....	46

Chapitre II

Techniques d'analyse et de préparation d'échantillons

I. Broyage.....	50
A. Broyeur planétaire.....	50
B. Vibro-broyeur.....	52
II. Analyse thermogravimétrie (ATG).....	53
III. Analyse thermique différentielle.....	53
IV. Diffraction des rayons X.....	57
V. Spectroscopie vibrationnelle (Raman et infrarouge).....	62
A. Spectroscopie Raman.....	63
1) Principe.....	63
2) Equipements et conditions expérimentales.....	65
3) Analyse des spectres basse fréquence.....	67
B. Spectroscopie infrarouge.....	70
1) Principe.....	70
2) Équipement et conditions expérimentales.....	70
3) Analyse des spectres.....	71
VI. Références.....	72

Chapitre III

Effets structuraux et thermodynamiques des traitements thermomécaniques sur le sulindac

I.	Présentation du sulindac.....	74
II.	Transformation du sulindac.....	76
A.	Effets de la température.....	76
1)	Présentation du liquide trempé.....	76
2)	Recristallisation du sulindac amorphe obtenu par trempé brutale et profonde du liquide	80
3)	Mise en évidence de la transformation polymorphique I→IV.....	83
4)	Description structurale de la forme IV du sulindac.....	86
B.	Effets du broyage mécanique	88
1)	Présentation de l'amorphe obtenu par un broyage long (10h).....	88
2)	Evolution structurale du sulindac au cours du broyage.....	91
3)	Détermination de la cinétique d'amorphisation par broyage.....	93
4)	Evolutions thermodynamiques et structurales au cours du chauffage du sulindac obtenu après différents temps de broyage.....	94
5)	Recristallisation du sulindac amorphe obtenu après différents temps de broyage	96
6)	Mise en évidence de la transition polymorphique II→I du sulindac au chauffage	98
7)	Impact de la microstructure sur la transformation polymorphique II→I.....	104
III.	Influence de la surface spécifique sur la stabilité physique du liquide trempé.....	106
IV.	Influence de la voie d'amorphisation sur la stabilité physique de la forme I obtenue par recristallisation.....	108
V.	Conclusion.....	112
VI.	Références.....	114

Chapitre IV

Détermination des courbes de solubilité des principes actifs dans des polymères par la méthode de re-dissolution: application au système PVP/sulindac

I.	PolyVinylPyrrolidone (PVP)	118
A.	Présentation du PVP.....	118
B.	Caractérisation du PVP par spectroscopie Raman.....	122
II.	Détermination du diagramme d'état du mélange PVP/sulindac.....	124
A.	Influence potentielle de la microstructure sur la vitesse de dissolution des principes actifs dans les polymères.....	124
B.	Protocole d'obtention des dispersions moléculaires et cristallines (DMC).....	126
1)	Formation d'une solution vitreuse PVP/sulindac.....	126
a)	Tentative d'obtention d'une solution vitreuse homogène PVP/sulindac [15%/85%] par cobroyage.....	126
b)	Courbe de Gordon Taylor du système PVP/sulindac.....	129
c)	Étude des liaisons hydrogène entre le PVP et le sulindac.....	132
(i)	Sulindac amorphe pur.....	132
(ii)	Solution vitreuse PVP/sulindac.....	135
2)	Formation de DMC par recristallisation partielle d'une solution vitreuse PVP/sulindac sous atmosphère plastifiante.....	140
a)	DMC avec cristallites de forme II : DMC(II).....	140
b)	DMC avec cristallites de forme I : DMC(I).....	147
C.	Obtention de l'état de saturation d'équilibre	150
D.	Détermination des courbes de solubilité PVP/sulindac.....	153
1)	Méthode de re-dissolution.....	153
2)	Méthode de Sun et al.....	158
III.	Conclusion.....	163

IV. Références.....	165
---------------------	-----

Chapitre V

Méthode de re-dissolution : application au système PVP/paracétamol

I. Effets du broyage mécanique sur les propriétés structurales du paracétamol.....	168
A. Propriétés structurales du paracétamol.....	168
B. Effets du broyage mécanique sur les propriétés structurales du paracétamol.....	173
II. Courbe de solubilité PVP/paracétamol.....	177
A. Formation de solutions vitreuses par fusion-trempe.....	177
B. Courbe de Gordon Taylor du mélange PVP/paracétamol.....	179
C. Étude des liaisons hydrogène dans le système PVP/paracétamol.....	181
1) Paracétamol amorphe pur.....	182
2) Solution vitreuse du PVP/paracétamol.....	183
D. Formation de Dispersions Moléculaires et Cristallines (DMC) par vieillissement de solutions vitreuses sous atmosphère plastifiante.....	186
1) DMC avec cristallites de forme II : DMC(II).....	186
2) DMC avec cristallites de forme I : DMC(I).....	188
E. Détermination des courbes de solubilité des formes I et II du paracétamol dans le PVP.....	189
III. Détermination directe des courbes de solubilité par spectroscopie Raman basse fréquence : application au système PVP/paracétamol.....	195
A. Caractérisation du paracétamol et du PVP par spectroscopie Raman.....	196
B. Obtention des états saturés d'équilibre.....	198
C. Détermination de la courbe de solubilité.....	199
IV. Conclusion.....	202
V. Référence.....	204

Chapitre VI

Mécanisme de dissolution

I.	Analyse détaillée des pics de dissolution et de cristallisation par DSC à modulation de température (MDSC).....	208
	A. Chauffage d'un échantillon hétérogène constitué d'une forte proportion de cristallites de sulindac dispersés dans une matrice polymère elle-même plastifiée par des molécules de sulindac.....	208
	B. Chauffage d'un échantillon hétérogène constitué d'une faible proportion de cristallites de sulindac dispersées dans une matrice de polymère.....	211
	C. Chauffage d'une solution amorphe homogène sursaturée en sulindac.....	213
II.	Mécanisme de dissolution du sulindac dans le PVP.....	215
III.	Conclusion.....	219
IV.	Références.....	220
	Conclusion générale	221
	Annexe 1: Using Milling to Explore Physical States: The Amorphous and Polymorphic Forms of Sulindac.....	225
	Annexe 2: Polymorphism versus devitrification mechanism: Low-wavenumber Raman investigations in sulindac.....	255
	Annexe 3: Interest of molecular / crystalline dispersions for the determination of solubility curves of drugs into polymers.....	273

Remerciements

Je souhaite adresser mes remerciements dans un premier temps au Professeur Alain HÉDOUX, Responsable de l'équipe « Matériaux Moléculaires et Thérapeutiques » de l'Unité Matériaux Et Transformation (CNRS UMR8207) mais aussi mon codirecteur de thèse, de m'avoir accueilli au sein de son équipe et de m'avoir encadré dans ce projet avec rigueur transmettant ses connaissances dans les domaines des transformations physiques des matériaux et de la spectroscopie Raman.

Je tiens dans un deuxième temps à remercier le Docteur Jean-François WILLART, mon codirecteur de thèse, de m'avoir encadré, dirigé dans ce projet avec rigueur, disponibilité et gentillesse en partageant ses compétences et ses connaissances dans le domaine. Je vous remercie tout particulièrement pour votre soutien dans la rédaction de cette thèse. Sans votre aide précieuse, je n'aurais pas pu y arriver.

Je tiens à remercier le Professeur Gérard COQUEREL et le Docteur Maria-Inês RÉ d'avoir accepté d'être mes rapporteurs. De même, je remercie aussi les Docteurs Christiane ALBA-SIMIONESCO et Nicolas DESCAMPS d'avoir accepté d'être les examinateurs de ma thèse.

Je souhaite remercier Florence DANEDE pour tout ton travail, ton aide technique pour les expériences de diffraction des rayons X et ta gentillesse.

Je tiens également à remercier aussi Laurent PACCOU pour ton aide technique pour les expériences de spectroscopie Raman, mais aussi pour m'avoir formé, et pour toutes les discussions enrichissantes que nous avons pu avoir. De même, merci au Professeur Yannick GUINET pour vos compétences, vos conseils, vos connaissances que vous avez acceptés de partager lors des discussions.

Je souhaite aussi remercier le Docteur Matthieu GUERAIN de m'avoir aidé pour les analyses et les interprétations des diagrammes de diffraction avec beaucoup de gentillesse.

Je souhaite aussi remercier Isabelle DE-WAELE de m'avoir aidé pour les expériences de spectroscopie infrarouge.

Je remercie aussi le Docteur Emeline DUDOGNON pour votre aide en diélectrique dans l'exploration de nouvelles pistes.

Je remercie également le Professeur Marc DESCAMPS pour toutes nos longues discussions, vos précieux conseils, la confiance que vous m'avez accordé au début de mon aventure en physique, le temps que vous avez pu m'octroyer pour me faire découvrir et partager vos compétences et vos connaissances en physique de la matière condensée. Merci pour tout ce que vous avez pu faire pour moi. Vous avez joué un rôle très important dans le développement de mes compétences et mes connaissances, moi qui venait du domaine de la biologie/sciences pharmaceutiques.

Merci aux membres du bureau successifs d'avoir contribué à la bonne ambiance Paulo Filho MARQUES DE OLIVEIRA, Jeanne Annick BAMA. Je remercie aussi Benjamin MALFAIT, Luisa ROCA PAIXAO, Anthony DUPONT, Tatiana STARCIUC pour nos conversations. Merci d'avoir contribué à cette bonne humeur.

Je tiens à remercier l'entreprise "BASF Pharma Solutions" qui nous a gracieusement fournit le Kolidon (PVP) utilisé dans cette étude.

Je veux également remercier l'ensemble de l'équipe MMT de l'UMET pour l'ambiance conviviale.

Je remercie l'ensemble des équipes ayant participé au projet IMODE-INTERREG pour les différents échanges instructifs qu'on a pu avoir lors des différentes réunions, ainsi que l'équipe organisatrice pour les fonds du projet.

Je remercie également l'ensemble de ma famille pour leur confiance et soutien total dans mes projets professionnels.

Je remercie aussi tout particulièrement ma chère femme pour tes bons conseils quotidiens pour faire les bons choix, pour tes conseils scientifiques issus de nos discussions, ton aide toute aussi précieuse. Merci à toi pour ton soutien au quotidien, tes mots de réconfort, pour ta patience.

Enfin, je tiens à remercier notre fille d'amour qui est venue bouleverser notre vie pour la remplir de joie et de bonheur. Merci pour tous les moments d'amour, de réconfort et de détente que tu as pu m'offrir chaque soir en rentrant de mes journées pleines de concentration.

Introduction générale

Sommaire

I.	Contexte général	2
II.	Contexte spécifique.....	4
III.	Organisation de la thèse	7
IV.	Références.....	8

I. Contexte général

La solubilité [1-3] et la stabilité physique [4-8] sont deux propriétés essentielles d'un principe actif. Une bonne solubilité est nécessaire pour obtenir une bonne biodisponibilité du principe actif et une bonne stabilité physique est requise pour obtenir une durée de vie raisonnable. La forme physique la plus stable est bien sûr la forme cristalline, car elle possède l'enthalpie libre la plus basse [1]. Cependant, la forme cristalline est aussi bien souvent la moins soluble. La meilleure solubilité est au contraire fournie par la forme amorphe qui présente un niveau d'enthalpie libre beaucoup plus élevé [9, 10]. Cependant, les matériaux amorphes sont intrinsèquement instables et retournent inévitablement vers leur état cristallin plus ou moins rapidement, perdant ainsi leur solubilité améliorée. Il apparaît donc clairement que la solubilité et la stabilité physique sont des propriétés antagonistes qui semblent difficiles à concilier. Ce problème est d'autant plus crucial que les nouvelles molécules de principe actif sont de plus en plus complexes et donc de moins en moins solubles [3]. La nécessité de formuler les principes actifs à l'état amorphe pour d'accroître leur solubilité apparaît donc de plus en plus indispensable. Ce type de formulation nécessite de trouver des protocoles de formulation capables de stabiliser les principes actifs dans un état amorphe [11-14]. Le surcroît de solubilité de l'état amorphe présente aussi un intérêt pour les principes actifs qui n'ont pas de déficience dans ce domaine. Une meilleure solubilité permet en effet de réduire les doses de principe actifs, et donc les effets secondaires du médicament.

Une technique efficace pour stabiliser un principe actif à l'état amorphe consiste à le disperser à l'échelle moléculaire dans un polymère biocompatible non cristallin, de manière à obtenir une dispersion moléculaire amorphe [12, 15-18]. Dans un tel système, le caractère amorphe du médicament est garanti tant que la concentration du principe actif dans le polymère reste inférieure à sa limite de solubilité dans le polymère. En cas de sursaturation, une recristallisation partielle et inévitable du principe actif en excès est attendue. Cependant, les systèmes sursaturés peuvent présenter une stabilité apparente et perdurer à l'état amorphe pendant de longues périodes. C'est notamment le cas si la température de transition vitreuse (T_g) de la dispersion amorphe est élevée par rapport à la température de stockage. Cette "stabilisation cinétique" nécessite l'utilisation de polymères ayant une T_g haute de manière à anti-plastifier le principe actif. Cela permet de réduire la mobilité moléculaire dans la dispersion et de ralentir fortement la recristallisation du principe actif en excès.

Il existe de nombreuses techniques permettant de disperser un principe actif à l'échelle moléculaire dans une matrice polymère. Parmi les plus connues, on peut citer:

- La trempe du mélange liquide qui est une voie purement thermique. Elle consiste à chauffer un mélange physique polymère/principe actif jusqu'à la température de fusion du principe actif et à tremper le mélange liquide obtenu en dessous de sa T_g. Cette voie requiert que le polymère et le principe actif soient totalement miscibles à l'état liquide et qu'ils puissent être co-fondus sans dégradations thermiques.

- Le cobroyage qui est une voie bien connue de coamorphisation à l'état solide. Elle permet de s'affranchir des modifications chimiques (dégradation, mutarotation, oxydation...) se produisant fréquemment à la fusion. Par contre, elle nécessite souvent des temps de cobroyage très longs (typiquement 10h) dans des broyeurs à très haute énergie. Ces contraintes rendent difficiles l'utilisation de cette technique de coamorphisation à l'échelle industrielle.

- L'extrusion qui combine contraintes thermiques et mécaniques. Elle consiste à appliquer chaleur et pression pour faire fondre un mélange physique polymère / principe actif en le forçant à passer à travers une filière de petit diamètre. Le chauffage modéré de l'échantillon permet d'éviter sa dégradation. Par contre, l'homogénéité de la dispersion n'est en général pas parfaite.

- L'atomisation et la lyophilisation qui nécessitent la mise en solution préalable des deux constituants dans un solvant (en général de l'eau). Dans le cas de l'atomisation, la solution est pulvérisée sous forme de gouttelettes qui sont ensuite violemment séchées par un flux de gaz chaud. Le trait ultra rapide du solvant permet, en général, d'éviter la cristallisation du principe actif pour produire une poudre amorphe. La lyophilisation consiste, quant à elle, à congeler la solution initiale puis à sublimer le solvant sous pression réduite. Le retrait du solvant conduit à une matrice amorphe dont le caractère poreux facilite la remise en solution. Ces deux techniques sont parfaitement adaptées à la production industrielle. Cependant, il n'est pas toujours possible de trouver un solvant approprié compatible avec les deux constituants. De plus, les traces résiduelles de solvant dans le matériau final sont fréquentes et peuvent avoir un caractère toxique ou un effet plastifiant pouvant altérer la stabilité physique de la matrice.

II. Contexte spécifique

Les travaux réalisés dans cette thèse se situent dans le cadre du projet INTERREG IMODE (Innovative Multicomponent Drug Design) et visent à améliorer la solubilité des principes actifs pharmaceutiques peu solubles. Ils concernent plus particulièrement l'amélioration de la solubilité par formulation des principes actifs à l'état amorphe sous forme de dispersions moléculaires dans des polymères.

L'utilisation de ce type de formulation nécessite la détermination préalable de la courbe de solubilité du principe actif dans le polymère. Cette ligne de solubilité permet d'optimiser la formulation en prédisant le maximum de principe actif pouvant être dispersé dans le polymère sans risque de recristallisation. Cependant, la détermination pratique de cette ligne est très difficile [19-22]. La difficulté provient principalement de la très haute viscosité des polymères qui ralentit les processus de dissolution et rend les états saturés d'équilibre très difficile à atteindre. C'est la raison pour laquelle la détermination de la courbe de solubilité est si difficile et prend beaucoup de temps. Plusieurs méthodes expérimentales ont déjà été mises au point pour déterminer les diagrammes de solubilité des dispersions moléculaires. Les principales sont reportées ci-dessous :

- La "dépression du point de fusion" [23, 24] est probablement la méthode la plus intuitive et la plus utilisée. Elle consiste à chauffer un mélange physique polymère/principe actif en DSC pour dissoudre le principe actif. Cette dissolution se traduit par un large endotherme qui se termine brutalement lorsque la totalité du principe actif est dissous. La température de fin de dissolution associée à la composition du mélange physique donne donc accès à un point de la courbe de solubilité. Cette méthode simple est cependant très imprécise car les vitesses de dissolution sont généralement beaucoup trop faibles pour assurer la saturation d'équilibre du polymère au cours de la rampe de température. La température marquant la fin de la dissolution est de ce fait fortement surestimée et conduit à une estimation biaisée de la limite de solubilité. Ce problème s'amplifie rapidement à l'approche de T_g où la méthode devient totalement inutilisable.

- Une autre méthode calorimétrique a été proposée par Yu et *al.*, [23]. Elle consiste à recuire longuement un mélange physique polymère/principe actif dans la DSC à la température T_r à laquelle on souhaite déterminer la solubilité. À l'issue du recuit, l'échantillon est rescanné

pour détecter un éventuel endotherme de fusion/dissolution. La présence de l'endotherme indique que la limite de solubilité à T_r est inférieure à la concentration en principe actif du mélange physique initial. À l'inverse, l'absence d'endotherme indique que la limite de solubilité est supérieure à la concentration de départ. En modifiant la composition initiale par dichotomie, il est donc possible d'encadrer la limite de solubilité à T_r avec une précision croissante. Cependant, cette méthode de type "essai-erreur" nécessite un grand nombre d'expériences qui, de surcroît, incluent des recuits de longue durée. Elle est de ce fait encore plus longue à mettre en œuvre que la précédente.

- Mahieu et *al.*, [20] ont également proposé une méthode où les états saturés d'équilibre à une température donnée ne sont plus atteints par dissolution du principe actif dans le polymère, mais par recristallisation d'une solution vitreuse sursaturée [20]. Cette technique permet d'atteindre les états saturés d'équilibre plus rapidement car la mobilité moléculaire du système en cours de recristallisation est systématiquement supérieure à celle du système en cours de dissolution. Cet avantage est dû au fait que les T_g de la matrice vitreuse explorées au cours de la cristallisation sont systématiquement inférieures à celles explorées au cours de la dissolution. La concentration en principe actif du polymère saturé est ensuite déterminée par report de la T_g sur la courbe de Gordon Taylor du mélange qui est alors utilisée comme une courbe de calibration. Cette méthode est plus rapide que les précédentes, mais elle n'est pas applicable à tous les systèmes. Elle nécessite en particulier des mélanges pouvant être coamorphisés par broyage mécanique et dont les deux composants ont des T_g suffisamment différentes.

- Une approche radicalement différente a également été proposée par T. Rades [19]. Il s'agit de la technique dite du "polymère en solution". Elle consiste à déterminer la solubilité du principe actif dans un polymère déjà en solution dans un solvant liquide. Les mesures se font à température ambiante, par la technique classique du "flacon agité", sur des solutions de concentrations croissantes en polymère. L'extrapolation des résultats pour une concentration de 100% en polymère donne alors directement la solubilité du principe actif dans le polymère à température ambiante. C'est là un avantage par rapport aux autres méthodes qui ne permettent en général de mesurer la solubilité qu'à des températures nettement supérieures à la température ambiante. Par contre, le choix du solvant est ici très délicat. Il doit être commun au principe actif et au polymère, et il ne doit modifier ni la structure moléculaire des deux solutés ni leurs

interactions. Ces conditions sont très rarement totalement respectées ce qui peut fortement biaiser les résultats.

Dans cette thèse, nous présentons une méthode pour augmenter la vitesse de dissolution des principes actifs dans les polymères dans l'objectif de faciliter et d'accélérer la détermination des courbes de solubilité correspondantes. L'idée générale est de préparer des dispersions moléculaires et cristallines (DMC) dans lesquelles le médicament est dispersé dans le polymère, en partie au niveau moléculaire et en partie sous la forme de petites cristallites. Nous montrerons que cette microstructure particulière augmente considérablement la vitesse de dissolution des cristallites puisque : (1) La dispersion moléculaire a un effet plastifiant qui augmente considérablement la mobilité moléculaire dans la matrice amorphe. (2) La fine dispersion des cristallites dans la matrice réduit fortement les distances sur lesquelles les molécules de principe actif doivent diffuser pour envahir le polymère de manière homogène par dissolution. Les DMC sont ici obtenues en combinant une co-amorphisation à l'état solide par broyage mécanique à haute énergie, avec une recristallisation par recuit sous atmosphère plastifiante.

La méthode a été mise au point et testée sur deux principes actifs (le sulindac qui est un anti-inflammatoire non-stéroïdien et le paracétamol qui est un antalgique et antipyrétique) et un polymère (le polyvinylpyrrolidone très utilisé comme excipient). Les investigations ont été effectuées principalement par DSC, diffraction des rayons X sur poudre et spectroscopie Raman.

III. Organisation de la thèse

Ce mémoire est divisé en six chapitres.

Le chapitre I rappelle les notions théoriques de physique de la matière condensée nécessaires à la compréhension des travaux. Elles concernent en particulier l'état cristallin, l'état amorphe, et les transformations cristal→verre induites par fusion-trempe et par broyage mécanique. Il fait également le point sur les principales techniques de détermination des courbes de solubilités des principes actifs dans des polymères.

Le chapitre II présente les différentes techniques d'analyse et de préparation d'échantillon utilisées au cours de cette thèse.

Le chapitre III présente une étude détaillée des effets structuraux et thermodynamiques du broyage mécanique sur le sulindac. Nous verrons également comment le broyage mécanique nous a permis d'explorer en détail le polymorphisme cristallin du sulindac.

Le chapitre IV propose une nouvelle méthode de détermination des courbes de solubilité des principes actifs dans des polymères. Cette méthode dite de "re-dissolution" sera appliquée au cas du système PVP/sulindac.

Le chapitre V est consacré à la détermination de la courbe de solubilité du paracétamol dans le PVP en utilisant la méthode de "re-dissolution" présentée au chapitre 4. Nous montrerons en plus comment la spectroscopie Raman permet la détermination directe de la courbe de solubilité au cours d'une seule expérience de chauffage.

Le chapitre VI présente une analyse détaillée des endothermes de dissolutions observés lors du chauffage d'un mélange physique polymère / principe actif. Nous verrons en particulier que la DSC à modulation de température (MDSC) est particulièrement bien adaptée pour discerner les étapes de dissolution se produisant à l'équilibre de celles se produisant hors équilibre.

IV. Références

1. Johari, G.P. and R.M. Shanker, *On the solubility advantage of a pharmaceutical's glassy state over the crystal state, and of its crystal polymorphs*. *Thermochimica Acta*, 2014. **598**: p. 16-27.
2. Babu, N.J. and A. Nangia, *Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals*. *Crystal Growth & Design*, 2011. **11**(7): p. 2662-2679.
3. Blagden, N., et al., *Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007. **59**(7): p. 617-630.
4. Sun, Y., et al., *Stability of Amorphous Pharmaceutical Solids: Crystal Growth Mechanisms and Effect of Polymer Additives*. *The AAPS Journal*, 2012. **14**(3): p. 380-388.
5. Yu, L., *Surface mobility of molecular glasses and its importance in physical stability*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2016. **100**: p. 3-9.
6. Bhattacharya, S. and R. Suryanarayanan, *Local Mobility in Amorphous Pharmaceuticals—Characterization and Implications on Stability*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2009. **98**(9): p. 2935-2953.
7. Gupta, P., G. Chawla, and A.K. Bansal, *Physical Stability and Solubility Advantage from Amorphous Celecoxib: The Role of Thermodynamic Quantities and Molecular Mobility*. *Molecular Pharmaceutics*, 2004. **1**(6): p. 406-413.
8. Graeser, K.A., J.E. Patterson, and T. Rades, *Physical stability of amorphous drugs: Evaluation of thermodynamic and kinetic parameters*. Vol. 60. 2008.
9. Hancock, B.C. and M. Parks, *What is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals?* *Pharmaceutical Research*, 2000. **17**(4): p. 397-404.
10. Murdande, S.B., et al., *Solubility advantage of amorphous pharmaceuticals: I. A thermodynamic analysis*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010. **99**(3): p. 1254-1264.
11. Vasconcelos, T., B. Sarmiento, and P. Costa, *Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs*. *Drug Discovery Today*, 2007. **12**(23): p. 1068-1075.
12. Patel, R.C., et al., *Formulation strategies for improving drug solubility using solid dispersions*. Vol. 7. 2009.
13. Bhugra, C., et al., *Reduced Crystallization Temperature Methodology for Polymer Selection in Amorphous Solid Dispersions: Stability Perspective*. *Molecular Pharmaceutics*, 2016. **13**(9): p. 3326-3333.
14. Newman, A., G. Knipp, and G. Zografi, *Assessing the performance of amorphous solid dispersions*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012. **101**(4): p. 1355-1377.
15. Singh, J., M. Walia, and S. Harikumar, *Solubility enhancement by solid dispersion method: a review*. *Journal of drug delivery and Therapeutics*, 2013. **3**(5): p. 148-155.

16. Leuner, C. and J. Dressman, *Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2000. **50**(1): p. 47-60.
17. Laitinen, R., et al., *Theoretical Considerations in Developing Amorphous Solid Dispersions*, in *Amorphous Solid Dispersions: Theory and Practice*, N. Shah, et al., Editors. 2014, Springer New York: New York, NY. p. 35-90.
18. Padden, B.E.a.M., J.M. and Robbins, T and Zocharski, P.D. and Prasad, L and Spence, Julie and Lafontaine, Justin, *Amorphous solid dispersions as enabling formulations for discovery and early development*. American Pharmaceutical Review, 2011. **14**: p. 66-73.
19. Knopp, M.M., et al., *A Promising New Method to Estimate Drug-Polymer Solubility at Room Temperature*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016. **105**(9): p. 2621-2624.
20. Mahieu, A., et al., *A New Protocol To Determine the Solubility of Drugs into Polymer Matrixes*. Molecular Pharmaceutics, 2013. **10**(2): p. 560-566.
21. Marsac, P.J., T. Li, and L.S. Taylor, *Estimation of Drug–Polymer Miscibility and Solubility in Amorphous Solid Dispersions Using Experimentally Determined Interaction Parameters*. Pharmaceutical Research, 2008. **26**(1): p. 139.
22. Marsac, P.J., S.L. Shamblin, and L.S. Taylor, *Theoretical and Practical Approaches for Prediction of Drug–Polymer Miscibility and Solubility*. Pharmaceutical Research, 2006. **23**(10): p. 2417.
23. Sun, Y., et al., *Solubilities of crystalline drugs in polymers: An improved analytical method and comparison of solubilities of indomethacin and nifedipine in PVP, PVP/VA, and PVAc*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010. **99**(9): p. 4023-4031.
24. Tao, J., et al., *Solubility of Small-Molecule Crystals in Polymers: d-Mannitol in PVP, Indomethacin in PVP/VA, and Nifedipine in PVP/VA*. Pharmaceutical Research, 2009. **26**(4): p. 855-864.

Chapitre I

Rappels théoriques et bibliographiques

Sommaire

I.	États physiques des matériaux pharmaceutiques	11
A.	État amorphe	13
B.	Processus de cristallisation des solides amorphes	16
1)	Nucléation.....	17
2)	Croissance.....	23
C.	Polymorphisme.....	24
II.	Transformations des matériaux pharmaceutiques sous broyage mécanique	27
III.	Stabilité physique des dispersions moléculaires polymère/principe actif : Aspects thermodynamique et dynamique	29
A.	Miscibilité amorphe-amorphe : A^{am}/B^{am}	29
B.	Solubilité d'un matériau cristallin dans un matériau amorphe: A^{cr}/B^{am}	35
C.	Évolution de la température de transition vitreuse d'un mélange amorphe homogène	38
IV.	Détermination du diagramme d'état du système polymère/principe actif.....	39
A.	Présentation du diagramme d'état	40
B.	Détermination expérimentale de la solubilité d'un principe actif dans un polymère amorphe.	41
1)	Méthode par dissolution en isotherme d'un principe actif dans un polymère	42
2)	Méthode par démixtion en isotherme d'un principe actif dans un polymère .	43
V.	Références.....	46

Les médicaments solides sont composés de principes actifs (PA) et d'excipients. Un principe actif est une entité chimique possédant une activité thérapeutique. Un excipient à titre d'exemple un polymère (Poly) est une entité chimique sans activité thérapeutique. Il est cependant indispensable au bon fonctionnement du médicament. Il a plusieurs rôles : stabilisations physique et chimique du principe actif, amélioration du goût, identification du médicament...

Dans ce chapitre, nous présentons d'abord les états physiques et la stabilité physique relative des matériaux pharmaceutiques : polymère/principe actif. Ensuite, nous abordons les notions de miscibilité/solubilité d'un principe actif dans un polymère.

I. États physiques des matériaux pharmaceutiques

Les matériaux moléculaires : principes actifs et excipients peuvent exister principalement sous deux états physiques : l'état amorphe et l'état cristallin. L'état dans lequel se trouve un matériau moléculaire est déterminé par le type d'organisation des molécules constitutives. Un cristal moléculaire est caractérisé par une structure ordonnée, engendrée par la répétition périodique d'un motif moléculaire à longue distance dans les trois directions de l'espace (figure 1-I). À l'inverse, un amorphe est caractérisé par un arrangement spatial désordonné des molécules. Il peut cependant présenter un ordre à courte distance (ordre local) correspondant à des corrélations spatiales des molécules [1]. L'amorphe existe sous différentes formes : le verre, le liquide surfondu et le liquide. Ces différentes formes se caractérisent toutes par leurs structures moléculaires désordonnées par rapport au cristal. Néanmoins, elles se différencient principalement au niveau de leurs mobilités moléculaires et leurs viscosités [1].

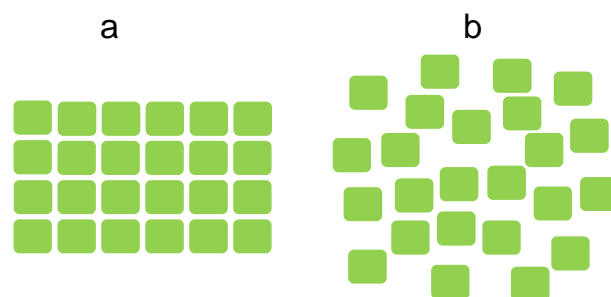


Figure 1-I : Représentations schématiques 2-d d'un matériau (a) à l'état cristallin et (b) à l'état amorphe.

Un même matériau moléculaire peut exister sous plusieurs états : amorphe et cristallin de différents niveaux énergétiques. La stabilité relative des différents états est alors dictée par leur niveau d'enthalpie libre $G = H - T.S$ où H est l'enthalpie de l'état et S son entropie. À une température donnée (T), l'état le plus stable est celui qui a l'énergie libre la plus faible. Les autres états sont dits métastables. Cette situation est schématisée sur la figure 2-I qui représente le diagramme d'état de Gibbs d'un matériau présentant une forme cristalline et une forme amorphe. En dessous de la température de fusion (T_f), l'enthalpie libre de Gibbs (G) du cristal est plus faible que celle de l'amorphe. Dans ce domaine de température, l'amorphe est thermodynamiquement instable. À l'inverse, au-dessus de la température de fusion, l'enthalpie libre de Gibbs du liquide est plus faible que celle du cristal. Donc, dans ce domaine de température supérieur à T_f , le liquide est le plus stable.

Un même matériau cristallin peut exister aussi sous forme de plusieurs phases cristallines dites polymorphes. En fonction de son niveau d'énergie, le matériau peut se transformer d'une phase cristalline métastable (ou instable) à une température donnée vers une autre phase plus stable.

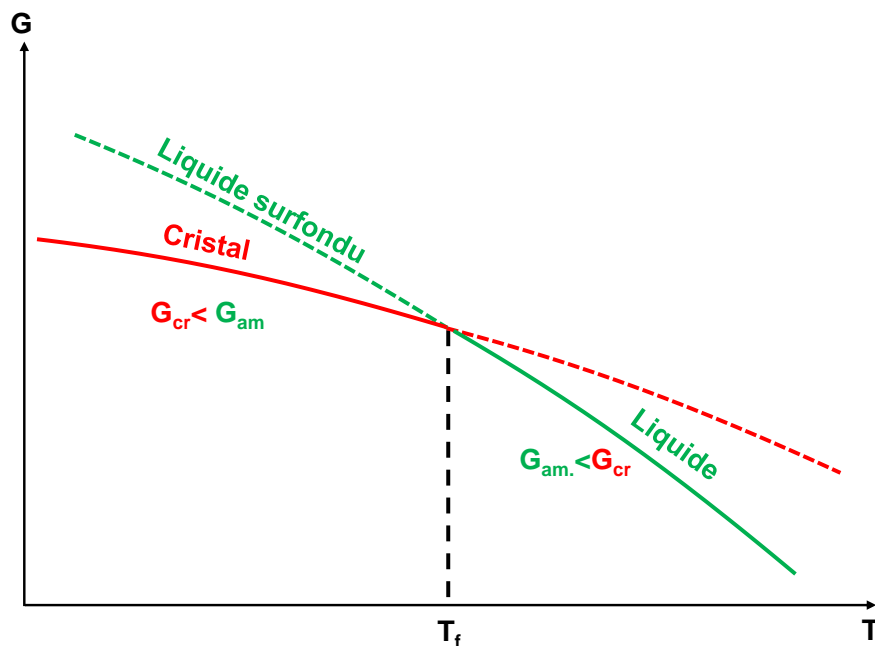


Figure 2-I : Diagramme de Gibbs schématique illustrant les variations d'énergie libre de Gibbs des formes cristalline et amorphe (liquide) d'un matériau, en fonction de la température. G_{cr} et G_{am} sont respectivement les enthalpies libres de Gibbs du cristal et de l'amorphe.

A. État amorphe

La voie thermique, c'est à dire la trempe du liquide, est l'une des principales techniques pour obtenir un amorphe. La trempe du liquide consiste à refroidir très rapidement le matériau cristallin fondu pour éviter la cristallisation. En dessous de la température de fusion, le matériau est dans un état liquide surfondu (sous-refroidi) métastable de sorte que le désordre structural propre au liquide est conservé. En revanche, plusieurs grandeurs thermodynamiques telles que : l'enthalpie, l'entropie, la chaleur spécifique (C_p) et le volume molaire (V); et dynamique telles que la viscosité (η) et la mobilité moléculaire, changent fortement avec la température. Au cours du refroidissement, le volume molaire diminue. La viscosité augmente tandis que les différents mouvements (rotation, translation et vibration) des molécules ralentissent. Chaque changement de température est accompagné par une réorganisation structurale pour que le système puisse maintenir l'état d'équilibre thermodynamique. À haute température, ces relaxations structurales se produisent sur des courtes échelles de temps. Par contre, à basse température, la viscosité augmente et le temps de relaxation devient supérieur à l'échelle des temps expérimentaux imposée par la vitesse de refroidissement. Le système ne peut donc plus opérer les changements de configurations nécessaires pour que l'équilibre thermodynamique puisse être atteint à chaque changement de température. En conséquence, les grandeurs thermodynamiques s'écartent de leurs valeurs d'équilibre. Cette mise hors équilibre correspond à la transition vitreuse du liquide. Elle se caractérise par une forte augmentation de la viscosité et une diminution forte de la chaleur spécifique et du volume molaire. La chaleur spécifique et le coefficient de dilatation (α) à pression constante en fonction de la température est exprimée par les équations suivantes :

$$C_p = \left(\frac{dH}{dT} \right) \quad \text{Eq 1.1}$$

$$\alpha = \frac{1}{V} \left(\frac{dV}{dT} \right) \quad \text{Eq 2.1}$$

Le changement de pente dans l'évolution de l'enthalpie et du volume spécifique en fonction de la température (figure 3-I) induit un saut de chaleur spécifique qui marque le passage du liquide surfondu à l'état vitreux lors du refroidissement du système et un saut du coefficient de dilatation. Ce passage dit aussi transition vitreuse se produit à une température nommée T_g . La T_g est définie comme la température pour laquelle la viscosité et le temps de relaxation sont respectivement de 10^{13} poises et de 100 secondes respectivement. Il est à noter

que la transition vitreuse est un phénomène cinétique. Elle n'est pas considérée comme une transition de phase au sens thermodynamique du terme.

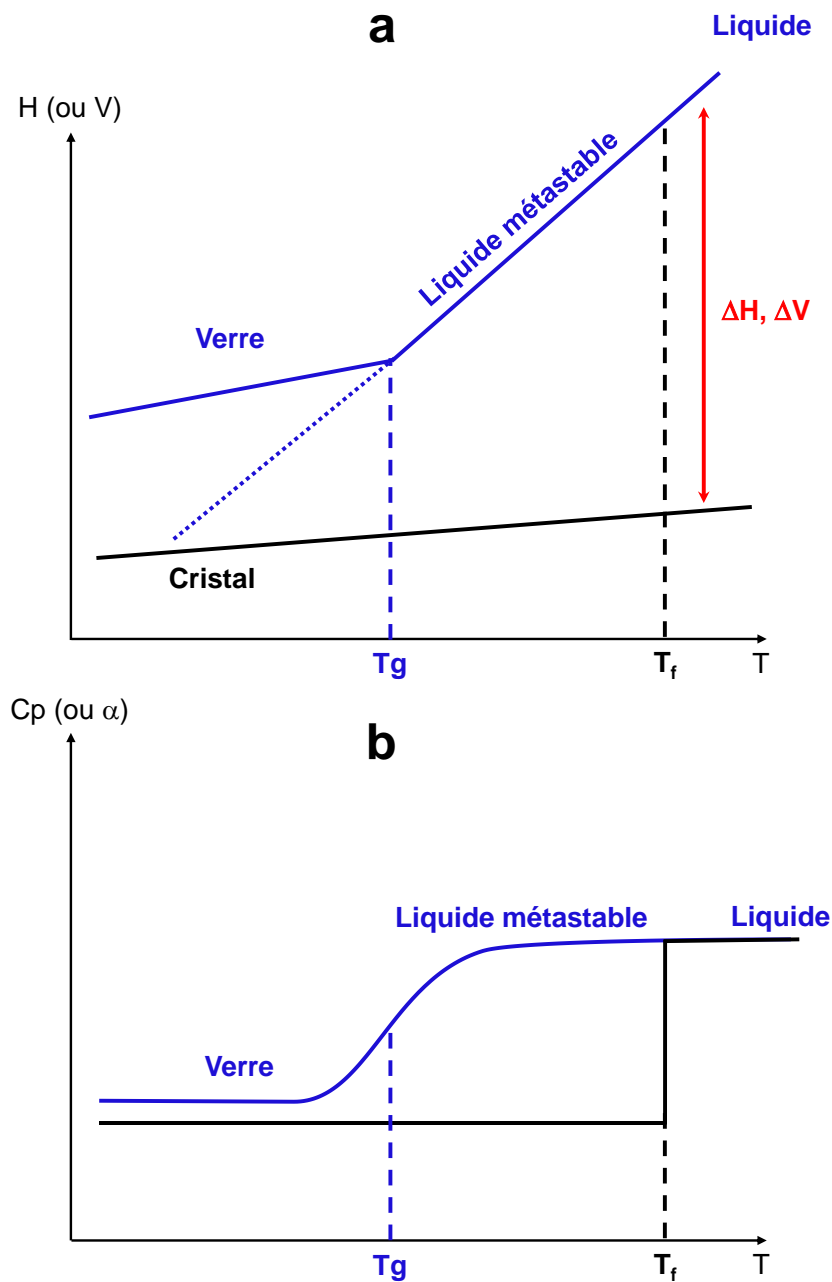


Figure 3-I: Représentation schématique de l'évolution:

a) de l'enthalpie (H) ou du volume molaire (V) de la chaleur spécifique (C_p)

b) de la chaleur spécifique (C_p) ou du coefficient de dilatation (α) d'un verre et d'un cristal en fonction de la température (T).

Angell a proposé de classer les verres en fonction de leur comportement dynamique à l'approche de T_g . Le diagramme d'Angell (figure 4-I) montre l'évolution de la viscosité ou du temps de relaxation structurale (τ) en fonction de l'inverse de la température normalisée à T_g [2]. Le degré d'écartement au comportement d'Arrhenius permet de mesurer l'indice de fragilité (m) d'un système [2]. Il est donné par la pente de la tangente à la courbe $\tau = f\left(\frac{T}{T_g}\right)$ à T_g .

$$m = d\left(\frac{d(\log(\tau))}{d\left(\frac{T}{T_g}\right)}\right) \quad \text{Eq 3. I}$$

$$\tau = \tau_0 \cdot \text{Exp}\left(\frac{\Delta E}{K \cdot T}\right) \quad \text{Eq 4. I}$$

Plus le système s'écarte du comportement arrhenien, plus il est fragile [2]. En fonction de leur degré de fragilité qui dépend du type d'interactions présentes dans le matériau, les verres sont classés en deux catégories:

- Un verre fort est caractérisé par un comportement arrhenien. Il est caractérisé aussi par un indice de fragilité petit dû aux interactions et la densité fortes dans le matériau.
- Un verre fragile est caractérisé par comportement non arrhenien. Il est caractérisé par un indice de fragilité grand dû aux interactions et la densité faibles présentes dans le matériau.

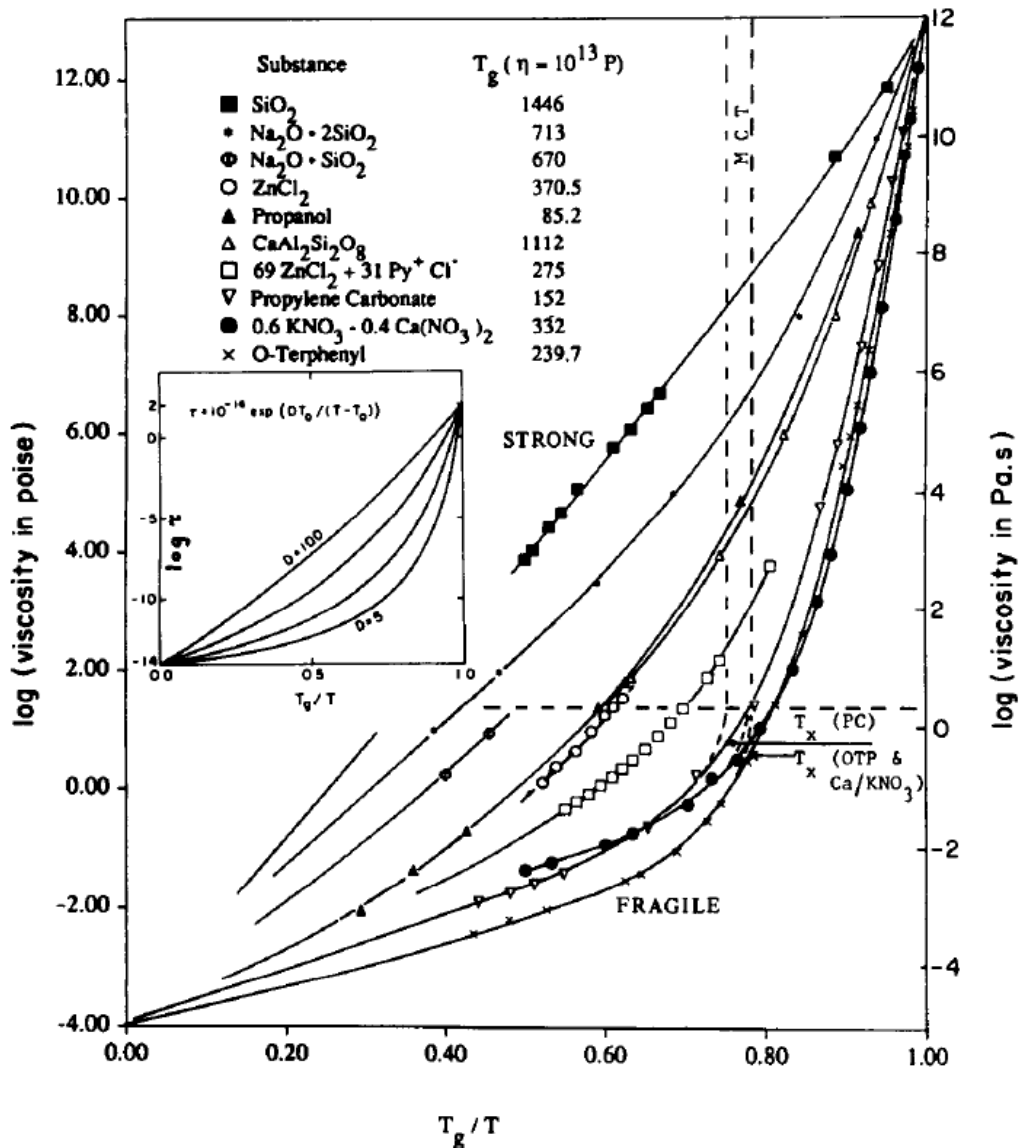


Figure 4-1 : Evolution en échelle logarithmique de la viscosité de quelques verres en fonction de l'inverse de la température normalisée à T_g . Un verre fort est caractérisé par un comportement arrhenien. Un verre fragile est caractérisé par comportement non arrhenien [2].

B. Processus de cristallisation des solides amorphes

En dessous de la température de fusion, le matériau est sous forme d'un liquide surfondu métastable. Il tend à se transformer, *i.e.* cristalliser vers un état de niveau énergétique plus faible. La recristallisation est une transformation amorphe \rightarrow cristal du premier ordre. Son mécanisme est complexe car il implique à la fois une étape de nucléation et une étape de croissance [3-5]. Il est à noter que la cinétique de cristallisation dépend à la fois de la vitesse de nucléation et de la vitesse de croissance [4].

- **L'étape de nucléation (germination)** correspond à la formation de noyaux (clusters) super critiques, c'est-à-dire dont la taille est suffisante pour ne pas se désagréger et disparaître. Il existe deux types de nucléation : la nucléation homogène qui prend place en l'absence de tout type d'impuretés et la nucléation hétérogène qui se produit quand il y a des impuretés ou des défauts dans le matériau amorphe (fissures [6], surface...). Dans ce chapitre, il ne sera question que de nucléation homogène.
- **L'étape de croissance** correspond au développement dans les trois directions de l'espace des noyaux formés pendant l'étape de nucléation.

1) Nucléation

De nombreuses théories ont été proposées pour expliquer le phénomène de nucléation [6-8]. Cependant, la plus connue est la théorie classique de nucléation [4, 9]. En dessous de la température de fusion (figure 5-I), l'enthalpie libre de Gibbs (G_V) : (enthalpie du volume (*bulk*)) d'un matériau à l'état cristallin (G_V^{cr}) est inférieure de celle du liquide (G_V^L). Dans ce domaine de température, il existe donc une force de cristallisation dite force motrice ($\Delta G_V = (G_V^{cr}) - (G_V^L)$). Cette force motrice ΔG_V est la différence d'énergie libre par unité de volume entre le cristal et le liquide. Elle est proportionnelle au sous-refroidissement $\Delta T = T_f - T_{cr}$ où T_{cr} est la température de cristallisation. Plus la température est inférieure à la température de fusion, plus la force motrice est importante. Cette énergie est favorable à la formation d'un noyau. Cependant, une autre forme d'énergie se crée en parallèle : l'énergie d'interface cristal/liquide qui s'oppose à la formation du noyau (figure 6-I). La formation d'un noyau stable dépend donc de la compétition entre l'énergie de volume et l'énergie d'interface et donc de l'énergie totale (ΔG) du système (figure 6-I). Elle est exprimée par l'équation (Eq 5.I).

$$\Delta G = G_2 - G_1 = -V_{cr} (G_V^L - G_V^{cr}) + A^{\frac{cr}{L}} \cdot \sigma^{\frac{cr}{L}} = -\frac{4}{3}\pi \cdot r^3 \cdot \Delta G_V + 4\pi \cdot r^2 \cdot \sigma^{cr/L} \quad \text{Eq 5.I}$$

Où : ΔG : Variation d'énergie totale du système.

ΔG_1 : Énergie libre de Gibbs à l'état initial.

ΔG_2 : Énergie libre de Gibbs à l'état final.

ΔG_V^{cr} : Énergie libre de Gibbs (énergie du volume) associée à la formation du cristal.

ΔG_V^L : Énergie libre de Gibbs (énergie du volume) associée à la formation du liquide.

V_{cr} : Volume du cristal sphérique.

$A^{cr/L}$: Surface d'interface entre le cristal et le liquide.

$\sigma^{cr/L}$: Énergie d'interface entre le cristal et le liquide. Elle est **toujours positive**.

$\Delta G_V = \Delta G_V^L - \Delta G_V^{cr}$: Énergie de la force motrice. C'est la différence d'énergie libre par unité de volume entre le cristal et le liquide. Elle est **négative si $T < T_f$** .

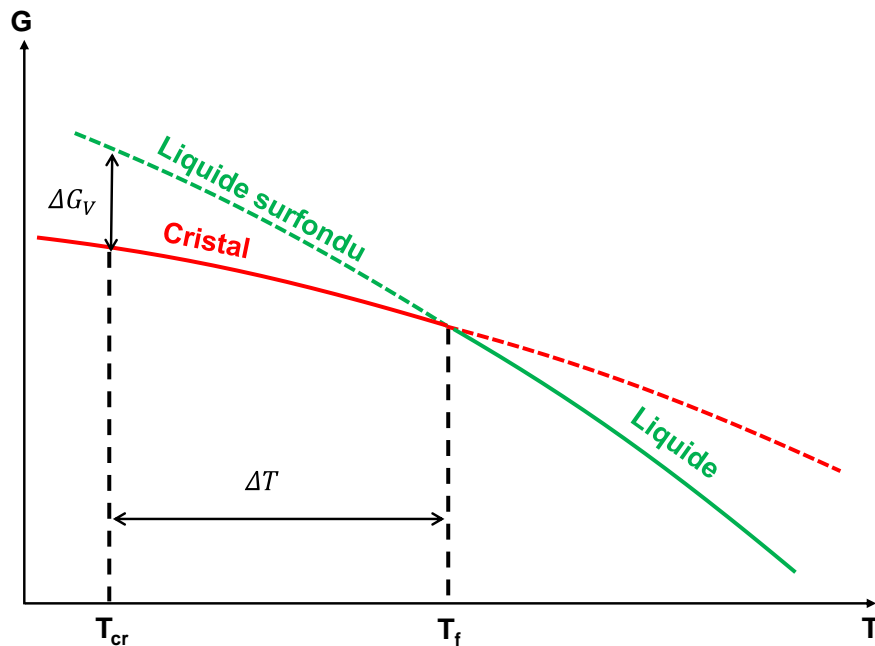


Figure 5-I : Variations de l'énergie libre de Gibbs en fonction de la température (T) du cristal (rouge) et du liquide (vert). ΔG_V correspond à la force motrice de cristallisation pour un sous-refroidissement ΔT .

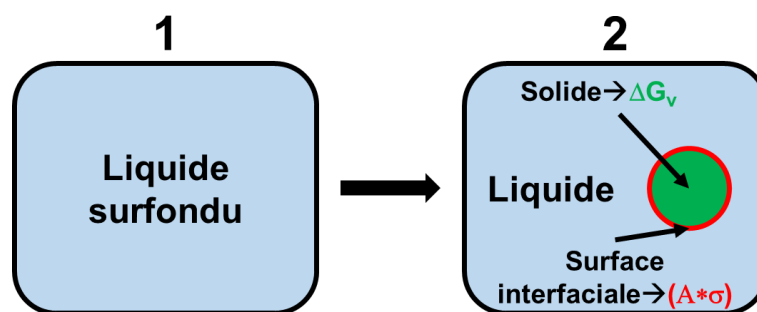


Figure 6-I : Représentation schématique du processus de nucléation montrant l'impact de la surface d'interface (rouge) et du volume (vert) sur la variation d'énergie engendrée par la formation d'un noyau à une température $T < T_f$. (1) correspond au liquide surfondu. (2) correspond au liquide surfondu dans lequel un noyau s'est formé.

La figure 7-I montre l'évolution de l'énergie de volume (proportionnelle à r^3), d'interface (proportionnelle au r^2) et totale en fonction du rayon r du noyau. On constate que l'énergie du système ΔG^* est maximale pour un rayon r^* . ΔG^* et r^* sont respectivement appelés la barrière énergétique et le rayon critique de nucléation. r^* permet de définir deux évolutions différentes du noyau après sa formation :

- Pour un rayon r inférieur au rayon critique r^* , une diminution de r entraîne une diminution de ΔG ce qui conduit inéluctablement à la disparition du noyau.
- Pour un rayon r supérieur au rayon critique r^* , on a la situation inverse : c'est une augmentation de r qui entraîne une diminution de ΔG . Le noyau va donc se développer.

r^* et ΔG^* peuvent être calculés à partir de l'équation (Eq. 5.I).

$$\text{Pour } r = r^* \rightarrow d\left(\frac{\Delta G}{dr}\right) = 0.$$

$$d\left(\frac{\Delta G}{dr}\right) = -4\pi \cdot r^2 \cdot \Delta G_V + 8\pi \cdot r \cdot \sigma^{cr/L} = 0 \quad \text{Eq 6.I}$$

Donc :

$$r^* = \left(\frac{2\sigma^{cr/L}}{\Delta G_V}\right) \quad \text{Eq 7.I}$$

Si on remplace l'Eq 7.1 dans l'Eq 5.I, on obtient :

$$\Delta G^* = \left(\frac{16}{3}\right) \left(\frac{\pi(\sigma^{cr/L})^3}{(\Delta G_V)^2}\right) \quad \text{Eq 8.I}$$

À une température T :

$$\Delta G_V = \Delta G_{V,T}^L - \Delta G_{V,T}^{cr} = (H_{V,T}^L - T \cdot S_{V,T}^L) - (H_{V,T}^{cr} - T \cdot S_{V,T}^{cr}) = \Delta H_{V,T} - T \cdot \Delta S_{V,T} \quad \text{Eq 9.I}$$

Où :

$H_{V,T}^L, H_{V,T}^{cr}$: sont respectivement les enthalpies du liquide et du cristal à une température T .

$S_{V,T}^L, S_{V,T}^{cr}$: sont respectivement les entropies du liquide et du cristal à une température T .

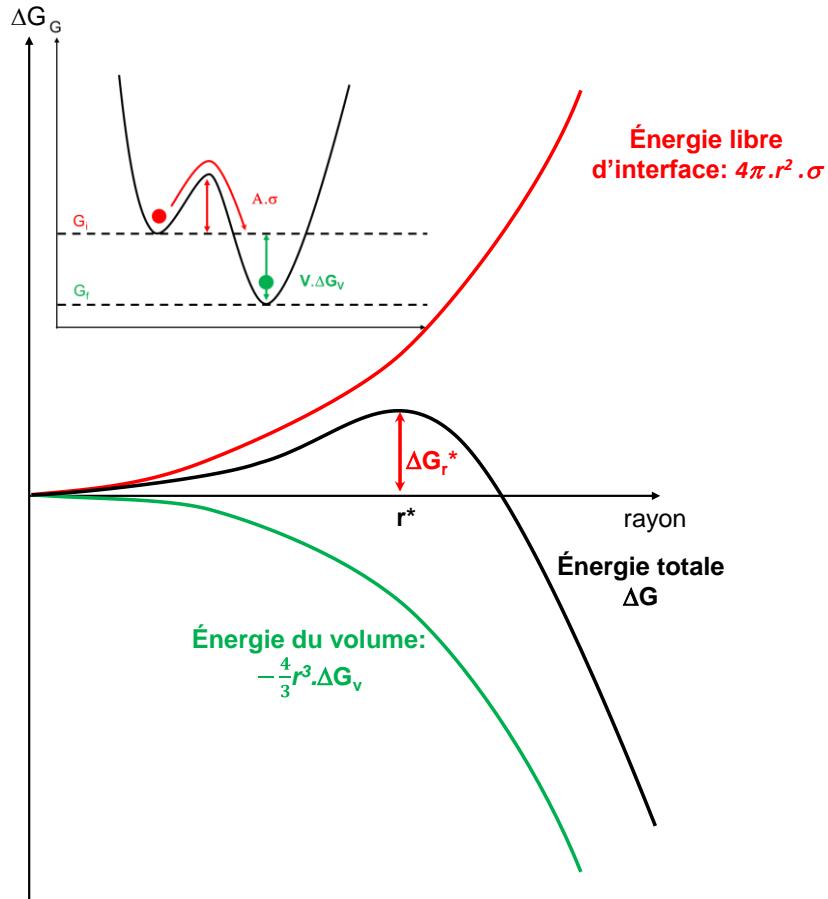


Figure 7-I : Variation des énergies totale (noire), d'interface (rouge) et de volume (vert) en fonction de la taille (r) du noyau. L'insert montre l'amplitude de la barrière énergétique de nucléation qui dépend de la surface (A) du noyau et l'énergie d'interface (σ).

T_f , ΔG_v peuvent être exprimées en fonction de l'enthalpie $\Delta H_{V,T_f}$: enthalpie de fusion.

À partir de l'Eq 9.I :

$$\Delta S_{V,T_f} = \frac{\Delta H_{V,T_f}}{T_f} \quad \text{Eq 10.I}$$

En remplaçant l'équation (Eq 10.I) dans l'équation (Eq 9.I), on obtient :

$$\Delta G_{V,T} = \Delta H_{V,T_f} - T \left(\frac{\Delta H_{V,T_f}}{T_f} \right) = \Delta H_{V,T_f} \left(\frac{\Delta T}{T_f} \right) \quad \text{Eq 11.I}$$

Cette égalité (Eq. 11.I) est vraie dans l'hypothèse où la chaleur spécifique, l'enthalpie ainsi que l'entropie varient très peu ou pas en fonction de la température.

$\Delta G_{V,T}, \Delta H_{V,T}, \Delta S_{V,T}$: sont respectivement l'énergie libre de Gibbs, l'enthalpie et l'entropie du cristal à une température T.

En remplaçant l'Eq 11.I dans l'Eq 7.I et l'Eq 8.I, on obtient :

$$r^* = \left(\frac{2\sigma^{cr/L}}{\Delta H_{V,T_f}} \right) \left(\frac{T_f}{\Delta T} \right) \quad \text{Eq 12.I}$$

$$\Delta G^* = \left(\frac{16}{3} \right) \left(\frac{\pi(\sigma^{cr/L})^3}{(\Delta H_{V,T_f})^2} \right) \left(\frac{T_f^2}{\Delta T_f^2} \right) \quad \text{Eq 13.I}$$

D'après les équations Eq. 12.I et Eq. 13.I, on constate que l'ensemble de r^* et de ΔG^* diminuent avec la diminution de la température. Plus la température est basse, plus la barrière énergétique de nucléation est faible. D'un point de vue énergétique, la nucléation est donc d'autant plus favorable que la température est basse.

La vitesse de nucléation \dot{N} est la probabilité de former des noyaux stables N par unité de volume et par unité de temps. Elle est donnée par la loi d'Arrhenius et la loi de vitesse de nucléation homogène.

$$\dot{N} \propto v_d \cdot \text{Exp} \left(-\frac{\Delta G^*}{k \cdot T} \right) \quad \text{Eq 14.I}$$

$$v_d \propto -\text{Exp} \left(-\frac{Q_d}{k \cdot T} \right) \quad \text{Eq 15.I}$$

Où :

v_d : La fréquence d'attachement des atomes ou des molécules au noyau. Elle dépend du coefficient de diffusion de ces molécules dans le liquide.

k : La constante de Boltzmann.

Q_d : Le coefficient de diffusion.

Donc

$$\dot{N} \propto \text{Exp} \left(-\frac{Q_d}{k \cdot T} \right) \text{Exp} \left(-\frac{\Delta G^*}{k \cdot T} \right) \quad \text{Eq 16.I}$$

La nucléation est énergétiquement plus favorable à basse température. Cependant, des considérations cinétiques sont à prendre en compte dans ce domaine de température qui viennent freiner de leur côté la nucléation. La nucléation dépend donc à la fois de la fluctuation de ΔG^* (considérations thermodynamiques) et de la fréquence d'attachement des molécules au noyau (considérations cinétiques).

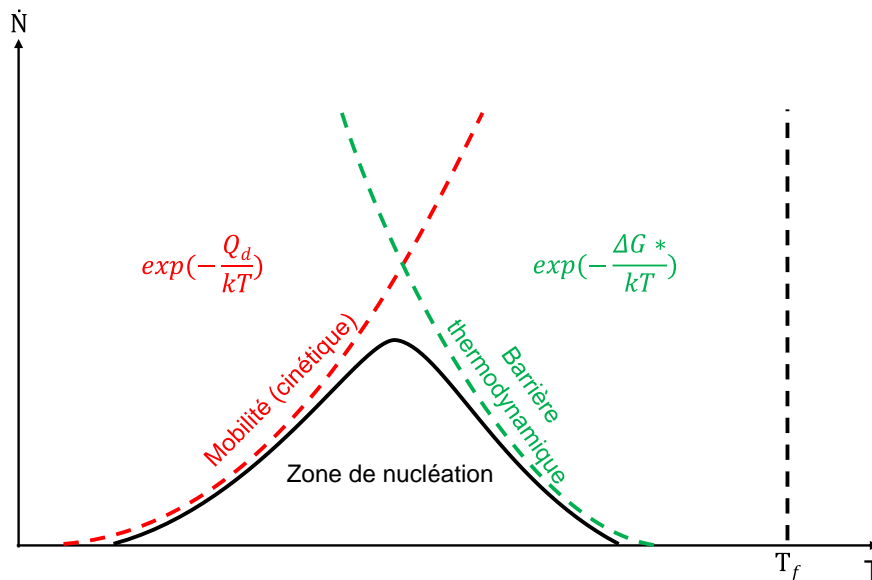


Figure 8-I: Représentation schématique de l'évolution de la vitesse de nucléation en fonction de la température. Les courbes en tirets verts et rouges montrent respectivement l'évolution de la mobilité moléculaire et de la barrière énergétique de nucléation en fonction de la température.

La figure 8-I montre la variation de la vitesse de nucléation en fonction de la température. La vitesse de nucléation :

- 1- Est maximale pour une température correspondante au sommet de la courbe noire (figure 8-I). À cette température, la barrière énergétique ΔG^* est suffisamment petite pour former un noyau énergétiquement stable et la vitesse de diffusion est suffisamment grande pour que les molécules rejoignent et s'attachent au noyau (ou au cristal).
- 2- Diminue pour des températures plus basses : $\Delta G^* > Q_d \rightarrow \text{Exp}\left(-\frac{\Delta G^*}{k.T}\right) < \text{Exp}\left(-\frac{Q_d}{k.T}\right)$. Dans ce domaine de température, la barrière énergétique de nucléation diminue. Cependant, la vitesse de diffusion des molécules diminue aussi.
- 3- Diminue également pour des températures plus hautes :

$\Delta G^* < Q_d \rightarrow \text{Exp}\left(-\frac{\Delta G^*}{k.T}\right) > \text{Exp}\left(-\frac{Q_d}{k.T}\right)$. Dans ce domaine de température, la vitesse de diffusion des molécules augmente. Cependant, la barrière énergétique de nucléation augmente aussi.

2) Croissance

Les noyaux de taille supérieure à la taille critique ($r > r^*$) formés pendant la nucléation sont thermodynamiquement stables et vont croître donc en fonction du temps. D'après la théorie de nucléation-croissance, la vitesse de croissance (V) est gérée aussi par des considérations thermodynamiques et cinétiques [4, 9]. Elle dépend de la compétition entre les énergies de cristallisation (ΔG_V) et des barrières diffusives (ΔG_D). Pendant la croissance, de nouvelles molécules viennent se greffer à la surface du noyau alors que d'autres la quittent. La différence des vitesses de gain et de perte des molécules détermine la vitesse globale de croissance.

$$V_{cr \rightarrow L} \propto \lambda \cdot v \cdot \text{Exp}\left(-\frac{\Delta G_D}{k.T}\right) \text{ Eq 17.I}$$

$$V_{L \rightarrow cr} \propto \lambda \cdot v \cdot \text{Exp}\left(\frac{\Delta G_V - \Delta G_D}{k.T}\right) \text{ Eq 18.I}$$

$$C(T) = f \cdot \lambda \cdot v \cdot \text{Exp}\left(-\frac{\Delta G_D}{k.T}\right) - \left(1 - \text{Exp}\left(-\frac{\Delta G_V}{k.T}\right)\right) \text{ Eq 19.I}$$

Où

v : La fréquence de vibration atomique qui dépend de la viscosité $v \sim \frac{D}{\lambda^2}$.

λ : La distance interatomique.

f : La fraction de sites sur la surface du cristal disponibles pour l'incorporation.

La vitesse globale de croissance (C) dépend donc du coefficient de diffusion, de la température, de l'énergie de cristallisation, de l'énergie de diffusion, ainsi que du nombre de sites d'incorporation (f). L'équation (Eq. 19.I) montre l'évolution du taux de croissance en fonction de la température. À basse température, la croissance ralentit en raison de la diminution de la mobilité moléculaire et du coefficient de diffusion (aspect cinétique). À l'inverse, à haute température, proche de la fusion, la croissance ralentit aussi en raison de la diminution de la force motrice de cristallisation.

Les évolutions en température typiques des vitesses de nucléation et de croissance sont schématisées sur la figure 9-I. En général, les maximales de ces vitesses ne se situent pas à la même température. Le maximum de \dot{N} est bien souvent situé à une température inférieure à celle de C , de sorte que lors du refroidissement d'un liquide aucun noyau n'est présent quand il traverse la zone de température où la vitesse de croissance est maximale. C'est ce qui explique que nombre de liquides peuvent être facilement sous refroidis. Au réchauffage, la situation est différente puisque que les noyaux formés dans la zone de température où \dot{N} est maximum vont croître rapidement en traversant la zone de température où C est maximum. C'est ce qui explique que les liquides sous refroidis recristallisent souvent au réchauffage.

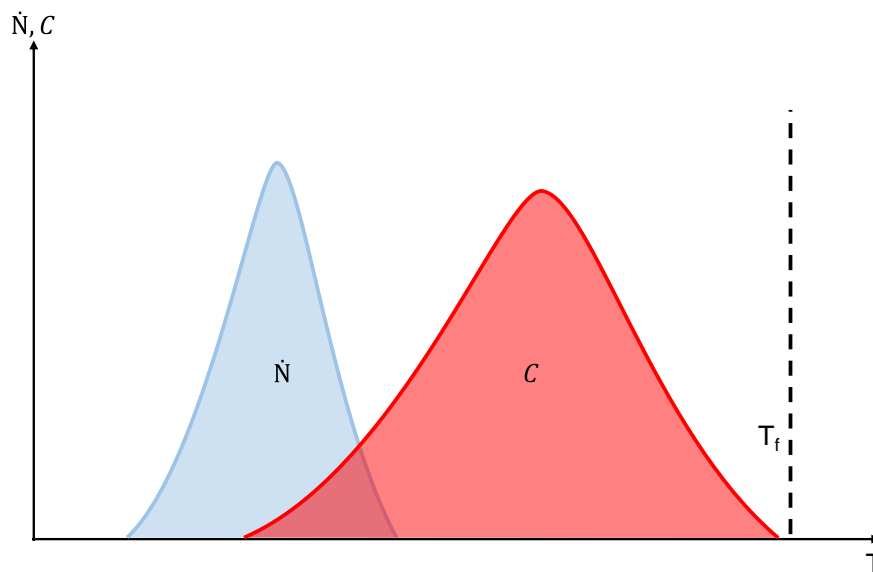


Figure 9-I : Représentation schématique de l'évolution des vitesses de nucléation (\dot{N}) et de croissance (C) en fonction de la température.

C. Polymorphisme

Le polymorphisme est défini comme « la possibilité qu'ont les molécules d'exister sous au moins deux structures cristallines distinctes ». Cette différence de structure offre aux polymorphes des caractéristiques physicochimiques différentes. Chaque polymorphe peut avoir des domaines de nucléation et de croissance différents. Connaître les cinétiques de nucléation-croissance des différents polymorphes est un facteur très important pour pouvoir orienter la cristallisation vers une forme cristalline donnée. Cependant, la forme cristalline la plus stable n'est pas forcément la forme qui apparaît en premier durant la cristallisation. Ce type de comportement a été observé dans les travaux de Ostwald's et *al* [10]. L'amorphe a donc

tendance à cristalliser d'abord vers la phase énergétiquement la plus proche de la phase initiale (liquide).

La stabilité relative des polymorphes dépend de la température. Cette stabilité est gérée par la thermodynamique. La figure 10-I montre l'évolution de l'enthalpie libre de Gibbs de deux polymorphes notés A et B du même principe actif en fonction de la température. La pente des courbes $G(T)$ correspond à l'entropie qui représente le degré de désordre de phases. L'état liquide a une pente plus grande due à son grand désordre. Deux polymorphes (exemple : A et B) de deux entropies différentes vont potentiellement se croiser. De ce fait, en fonction de la position du point de croisement, on distingue deux situations :

Situation énantiotropique représentée schématiquement sur la figure 10-I (1) : Dans ce cas, le point de croisement survient à une température T_t (température de transition) située avant la fusion des polymorphes A et B. Le polymorphe A est le plus stable en dessous de T_t car $G(A) < G(B)$ et le polymorphe B est le plus stable au-dessus de T_t car $G(B) < G(A)$. Au cours du chauffage de A, on attend donc une transition réversible de A vers B à T_t . Cette transition polymorphique est endothermique car la pente de $G(B)$ (*i.e.* l'entropie de B) est supérieure à celle de $G(A)$. Elle est accompagnée par une augmentation d'enthalpie et de C_p . Cependant, les cinétiques des transitions cristal-cristal sont souvent lentes en raison des faibles mobilités moléculaires. De ce fait, ces transitions sont souvent retardées, voire supprimées, si le chauffage du matériau est trop rapide au regard de la cinétique de conversion.

Situation monotropique représentée schématiquement sur la figure 10-I (2) : Dans ce cas, le point de croisement survient à une température T_{tr} (température de transformation) située après la fusion des polymorphes A et B. Le polymorphe A est le plus stable dans tout le domaine de température car $G(A)$ est toujours inférieur à $G(B)$. Le polymorphe B reste donc métastable dans tout le domaine de température. Au cours du chauffage de B, on attend donc une transformation non réversible de B vers A à T_{tr} . Cette transformation polymorphique est exothermique car la pente de $G(A)$ (*i.e.* l'entropie de A) est inférieure à celle de $G(B)$. Elle est accompagnée par une diminution d'enthalpie et une diminution de C_p .

D'un point de vue pratique, les situations d'énantiotropisme et de monotropisme peuvent être identifiées en calorimétrie grâce aux règles de Burger [11, 12]. L'une de ces règles stipule que :

- Deux polymorphes sont en situation énantiotropique si le polymorphe qui a l'enthalpie de fusion la plus faible, est celui qui a la température de fusion la plus haute.

- Deux polymorphes sont en situation monotropique si le polymorphe qui a l'enthalpie de fusion la plus élevée est celui qui a la température fusion la plus élevée.

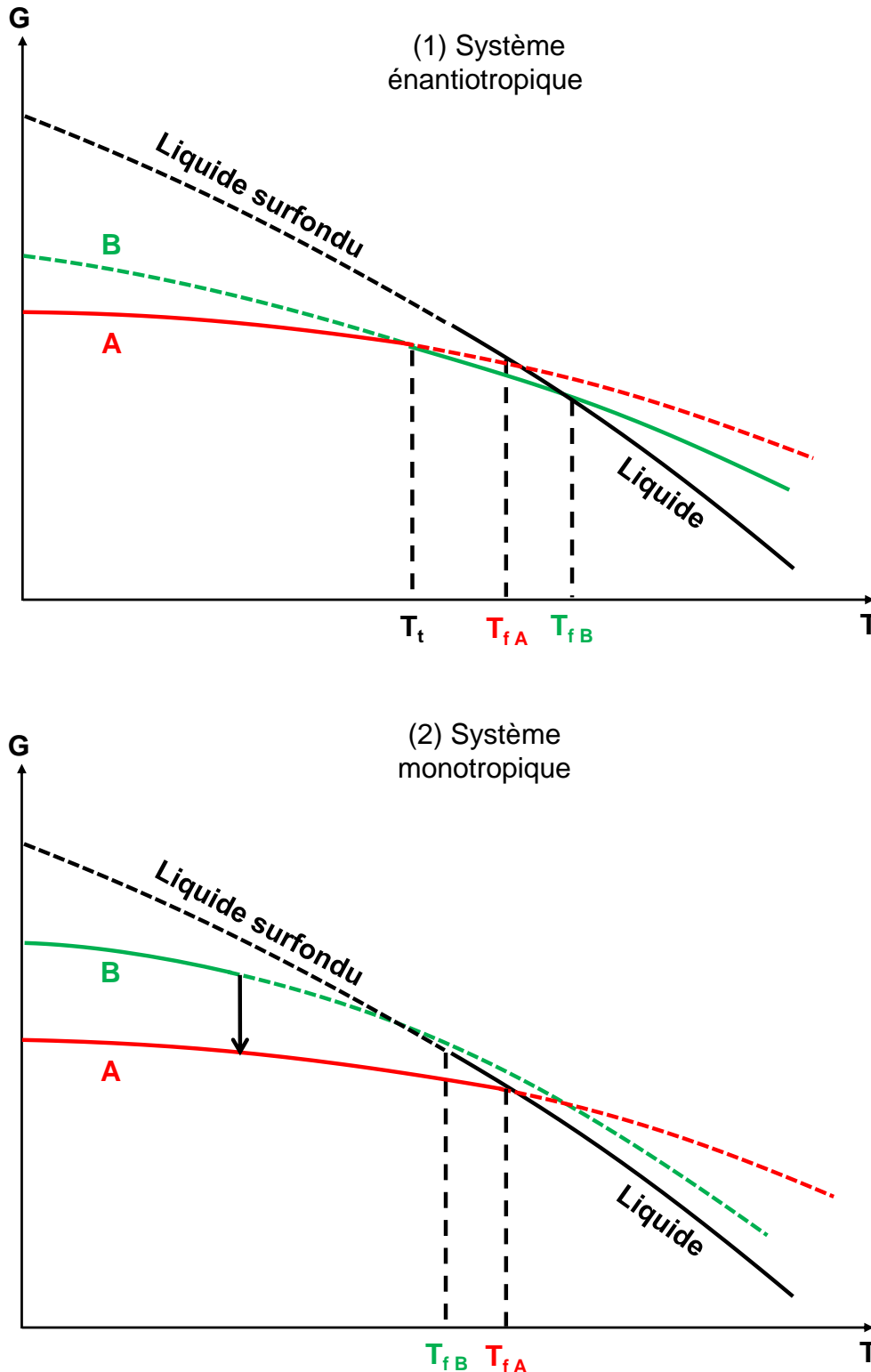


Figure 10-I : Représentation schématique de l'évolution de l'enthalpie libre de Gibbs en fonction de la température d'un système énantiotrope (1) et d'un système monotrope (2). A et B sont deux formes polymorphiques du même principe actif.

II. Transformations des matériaux pharmaceutiques sous broyage mécanique

Le broyage mécanique des poudres est une opération fréquemment utilisée dans les processus industriels de fabrication des médicaments. Il a pour objectif d'augmenter fortement la surface spécifique des matériaux ce qui améliore sensiblement leur réactivité, leur solubilité et leur vitesse de solubilisation, c'est-à-dire de manière générale leur biodisponibilité [13]. Une granulométrie plus fine permet également d'améliorer la cohésion des comprimés et le dosage du principe actif dans le comprimé [14].

Cependant, le broyage mécanique ne modifie pas seulement l'état microstructural des poudres. Il peut aussi modifier l'état physique lui-même du matériau comme indiqué sur le schéma de la figure 1-I. Cette modification peut être une amorphisation, ou une transformation polymorphique, c'est-à-dire le passage d'une forme cristalline à une autre. On trouve par exemple dans la littérature de nombreux cas de matériaux pharmaceutiques présentant des transformations polymorphiques sous broyage mécanique : modafinil [15], indométacine [16], mannitol [17]... De nombreux cas d'amorphisation par broyage mécanique ont aussi été reportés : sucrose [18], lactose [19], trehalose [20]... Dans la plupart des cas, les nouvelles formes physiques générées ont des propriétés thérapeutiques différentes des formes de départ. Elles sont aussi, en général, moins stables. Les opérations de broyage peuvent donc modifier les propriétés d'usage des médicaments et engendrer des problèmes critiques de stabilité physique, incompatibles avec les réglementations en vigueur. Contrôler et maîtriser les transformations induites par broyage mécanique apparaissent donc comme des objectifs majeurs du développement pharmaceutique, indispensable pour sécuriser et optimiser les protocoles de formulations des médicaments.

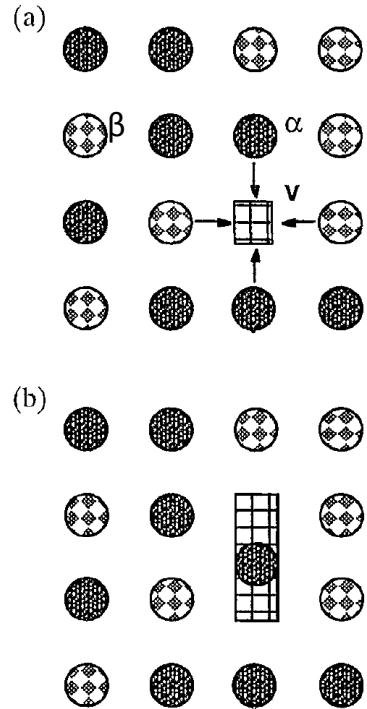
Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer le mécanisme d'amorphisation par broyage dont deux sont expliquées par la suite :

1) La théorie proposée par Fetch [21, 22] est basée sur l'augmentation de l'énergie du cristal due à une augmentation de la densité de défauts engendrés par le broyage. Lorsque le niveau énergétique du cristal défectueux dépasse celui de l'amorphe, une transformation du cristal en amorphe se produit.

2) La théorie proposée par Martin et Bellon [23] dite des "alliages forcés". Il s'agit d'une approche hors équilibre qui prédit que le comportement du matériau sous broyage est identique à celui qui se produirait si le matériau non broyé est placé à une température effective supérieure à celle du broyage. Cette température effective est donnée par l'Eq 20.I. Pour un broyage intense ou réalisé à basse température, le coefficient balistique D^{bal} est beaucoup plus grand que le coefficient de diffusion chimique (activée thermiquement) amélioré (D'_{ch}). De ce fait, la température effective (T_{eff}) augmente considérablement et peut dépasser la température de fusion causant l'amorphisation du cristal. Ce comportement est illustré sur la figure 11-I.

$$T_{eff} = T \left(1 + \frac{D^{bal}}{D'_{ch}} \right) \text{ Eq 20.I}$$

Figure 11.I : (a) Réseau (2d) d'atomes : α et β avec une lacune. (b) Destruction du réseau d'atomes en faisant sauter l'atome α dans cette lacune [23].



Le broyage à haute énergie est une stratégie alternative pour obtenir le matériau à l'état amorphe. Il présente de nombreux avantages. Contrairement aux méthodes d'amorphisation thermiques, aucune modifications chimiques ne peuvent se produire (dégradation, mutarotation...) durant le broyage, le degré de désordre généré durant le broyage augmente jusqu'à la perte complète de l'ordre moléculaire à longue portée (amorphe). L'amorphisation d'un matériau est donc le résultat d'une accumulation du désordre dans la structure cristalline dont la cinétique dépend de la température et de l'intensité du broyage, de la T_g du matériau et de la structure cristalline. Cette transformation du cristal en amorphe est accompagnée généralement par l'augmentation de l'énergie du matériau. De nombreuses études montrent que la stabilité de l'amorphe dépend fortement de la méthode de préparation [24]. À titre d'exemple, le simvastatin amorphe obtenu par broyage est moins stable par rapport à celui obtenu par la trempe du liquide [25].

Le broyage est utilisé aussi pour disperser un principe actif dans un polymère où le principe actif et le polymère forment une solution vitreuse. Plus la température de cobroyage est inférieure à la T_g attendue du mélange, plus la coamorhisation est efficace et homogène. Comme dans le cas du principe actif pur amorphe, la dispersion moléculaire obtenue par cobroyage est moins stable par rapport à celle obtenue par l'utilisation de solvants ou des méthodes thermiques [26]. Cette faible stabilité physique est aussi potentiellement due aux noyaux résiduels qui persistent après le broyage et qui conduit à la recristallisation dans le temps. Elle peut être aussi due à l'hétérogénéité de la relaxation qui est liée à l'hétérogénéité de la dispersion moléculaire.

III. Stabilité physique des dispersions moléculaires polymère/principe actif : Aspects thermodynamique et dynamique

La stabilité physique de la solution vitreuse Poly/PA dépend de plusieurs facteurs [27]. Dans ce paragraphe, nous allons expliquer l'impact des considérations thermodynamiques et dynamiques sur la stabilité physique de ce mélange. Nous aborderons les notions de limite de miscibilité/solubilité, et l'évolution de la température de la solution vitreuse Poly/PA en fonction de la composition en principe actif.

Dans ce paragraphe, nous allons expliquer le comportement d'un mélange A/B quelconque d'un point de vue thermodynamique et dynamique, ainsi que l'impact de l'état physique sur la solubilité/miscibilité de A dans B.

A. Miscibilité amorphe-amorphe : A^{am}/B^{am}

Soit un système binaire constitué de N_A molécules de A et de N_B molécules de B. Si les deux types de molécules sont capables de coexister à l'état amorphe, alors les molécules de A et de B sont dispersées de façon aléatoire dans le mélange. La miscibilité de A dans B et vice versa ne dépend pas que de la flexibilité structurale et de la taille des molécules. Elle est aussi dictée par l'enthalpie libre de Gibbs.

L'évaluation de la stabilité physique du système du fait de mixer A avec B, nécessite l'évaluation exacte de la variation d'enthalpie libre associée au mélange de A et de B. Cette dernière dépend à la fois de l'enthalpie du mélange (H_{mixing}) et de l'entropie du mélange (S_{mixing}) [28, 29].

$$\Delta G_{mixing} = \Delta H_{mixing} - T \cdot \Delta S_{mixing} \quad \text{Eq 21.I}$$

Variation de l'enthalpie (ΔH_{mixing}) : L'augmentation de l'enthalpie du mélange peut traduire l'incompatibilité de A et de B qui pourrait être due à des interactions défavorables entre les deux types de molécules. Il est à noter que cela fait intervenir trois types d'interactions : A-A, B-B et A-B. L'énergie interne (U) du mélange est la somme des contributions énergétiques W (énergie d'interaction : terme de valeur négative) de chaque paire moléculaire. Elle est exprimée par la relation suivante :

$$U_{AB} = N_{AA} \cdot W_{AA} + N_{BB} \cdot W_{BB} + N_{AB} \cdot W_{AB} \quad \text{Eq 22.I}$$

N_{AA}, N_{BB}, N_{AB} sont respectivement le nombre de paires de AA, BB et AB. Ils sont exprimés par les relations suivantes :

$$N_{AA} = \frac{1}{2} N_A \cdot Z \cdot P_{AA}, N_{BB} = \frac{1}{2} N_B \cdot Z \cdot P_{BB}, N_{AB} = \frac{1}{2} N \cdot Z \cdot P_{AB} \quad \text{Eq 23.I}$$

Où :

Z : la valence d'une molécule. Elle précise le nombre maximal de liaisons qu'une molécule peut former.

P : la probabilité d'existence d'une paire.

N : nombre total des molécules du système où chaque molécule occupe un volume : site. Donc dans notre système, le nombre de molécules est égal au nombre de sites.

$$P_{AA} = X_A, P_{BB} = X_B, P_{AB} = 2 \cdot X_A \cdot X_B \quad \text{Eq 24.I}$$

X_A et X_B sont respectivement les fractions molaires de A et de B. $X_A = \frac{N_A}{N}, X_B = \frac{N_B}{N}$.

À partir des équations Eq 22.I, Eq 23.I et Eq 24.I, on obtient :

$$U_{AB} = \frac{1}{2} N \cdot Z (X_A^2 \cdot W_{AA} + X_B^2 \cdot W_{BB} + 2 \cdot X_A \cdot X_B \cdot W_{AB}) \quad \text{Eq 25.I}$$

En supposant qu'on travaille à pression constante atmosphérique et que la variation du volume des matériaux en fonction de la température est négligeable, la variation de l'énergie interne sera alors uniquement due à la variation de l'enthalpie. La variation de l'enthalpie (ΔH_{mixing}), du fait de mélanger A avec B, correspond à la différence entre l'enthalpie du mélange AB : état final (H_{AB}) et celle des corps purs séparés de A et de B : état initial (H_{A+B}). Elle est exprimée par l'équation suivante :

$$H_{mixing} = H_{AB} - (H_A + H_B) \text{ Eq 26. I}$$

$$H_{AB} = \frac{1}{2} N \cdot Z (X_A^2 \cdot W_{AA} + X_B^2 \cdot W_{BB} + X_A \cdot X_B \cdot W_{AB}) \text{ Eq 27. I}$$

En simplifiant l'Eq 27.I, on obtient :

$$H_{AB} = \frac{1}{2} N \cdot Z (X_A \cdot W_{AA} + X_B \cdot W_{BB}) + \frac{1}{2} N \cdot Z \cdot X_A \cdot X_B (2W_{AB} - W_{AA} - W_{BB}) \text{ Eq 28. I}$$

Enthalpies de A et de B + Enthalpie créée ΔH_{mixing}
 $H_{(A+B)}$ par le fait de mélanger A avec B

En fonction de $J = \frac{1}{2} N \cdot Z (2W_{AB} - W_{AA} - W_{BB})$, le bilan des différentes contributions énergétiques W. On distingue trois cas de figures :

- $J = 0 \rightarrow$ le mélange est idéal.
- $J > 0 \rightarrow$ l'enthalpie des corps purs A et B (H_{A+B}) est inférieure à celle de l'enthalpie du mélange AB (H_{AB}). Cela signifie que la formation des paires AA et BB est plus favorable que la formation du mélange AB.
- $J < 0 \rightarrow$ l'enthalpie des corps purs A et B (H_{A+B}) est supérieure à celle de l'enthalpie du mélange AB (H_{AB}). Cela signifie que les interactions AB sont plus favorables que les interactions AA et BB.

Variation de l'entropie (S_{mixing}) : Dans un matériau, l'augmentation de l'entropie est due en partie à l'augmentation de l'entropie configurationnelle du mélange, qui reflète le degré de désordre moléculaire. À basse température, l'entropie du mélange AB est faible par rapport à l'enthalpie du mélange. Le bilan énergétique ne favorise donc pas la stabilité du mélange. En revanche, à haute température, l'entropie devient importante. Elle contribue donc cette fois-ci à la stabilisation du système. L'entropie configurationnelle (S) est exprimée par la relation de Boltzmann :

$$S = k \cdot \ln(w) \text{ Eq 29. I}$$

Où :

$k = \frac{R}{N_{Av}}$: la constante de Boltzmann, avec N_{Av} est le nombre d'Avogadro et R est la constante des gaz parfaits.

w : le nombre de configurations (micro-états) possibles dans le système.

$$w = \frac{N!}{N!_A \cdot N!_B} \quad \text{Eq 30. I}$$

Où :

N est le nombre de molécules dans le système (égal au nombre d'Avogadro pour simplifier l'équation).

En simplifiant l'Eq 30.I :

- En utilisant l'approximation de Stirling : $\ln N! = N \cdot \ln N - N$, on obtient :

$$S = -k \cdot (N_A \ln X_A + N_B \ln X_B) \quad \text{Eq 31. I}$$

- En remplaçant k par $k = \frac{R}{N}$, on obtient :

$$S = \Delta S_{\text{mixing}} = -R \cdot (X_A \ln X_A + X_B \ln X_B) \quad \text{Eq 32. I}$$

Comme mentionné précédemment, la variation de l'enthalpie libre de Gibbs d'un mélange AB (ΔG_{AB}) dépend donc à la fois de la variation de l'enthalpie et de l'entropie de ce mélange. De ce fait, plusieurs cas de figures sont possibles :

$$\Delta G_{\text{mixing}} = \Delta H_{\text{mixing}} - T \cdot \Delta S_{\text{mixing}} \quad \text{Eq 33. I}$$

$$\Delta G_{\text{mixing}} = J \cdot X_A \cdot X_B + R \cdot T (X_A \ln X_A + X_B \ln X_B) \quad \text{Eq 34. I}$$

- 1) Le mélange AB est dit idéal (à température constante) si l'enthalpie ΔH_{mixing} et l'entropie ΔS_{mixing} sont nulles. Dans ce cas, la variation de l'enthalpie libre de Gibbs dépend uniquement de la température. Ainsi, le mélange AB forme toujours une solution homogène quelle que soit la température et la composition en A et en B.
- 2) Le mélange AB est dit "régulier" ou "réel" (non idéal) si l'enthalpie ΔH_{mixing} et l'entropie ΔS_{mixing} sont différentes de zéro. Il est à noter que l'entropie dans ce cas est toujours positive. Donc, en fonction de l'enthalpie du mélange AB (ΔH_{mixing}) et de la température, on distingue trois cas de figures :
 - Si $\Delta H_{\text{mixing}} < 0 \rightarrow \Delta H_{\text{mixing}} - T \cdot \Delta S_{\text{mixing}} < 0$, alors le mélange AB forme toujours une solution homogène quelle que soit la composition et la température du mélange.
 - Si $\Delta H_{\text{mixing}} > 0$, une compétition entre l'enthalpie et l'entropie se crée ce qui engendre deux situations possibles :

- À basse température, $T \cdot \Delta S_{\text{mixing}}$ est inférieure à l'enthalpie ΔH_{mixing} . En conséquence, $\Delta H_{\text{mixing}} - T \cdot \Delta S_{\text{mixing}} > 0$. Dans ce cas, le mélange AB va démixer pour former une solution hétérogène composée de zones riches en AA et de zones riches en BB.

- À haute température, $T \cdot \Delta S_{\text{mixing}}$ est supérieure à l'enthalpie ΔH_{mixing} . En conséquence, $\Delta H_{\text{mixing}} - T \cdot \Delta S_{\text{mixing}} < 0$. Le mélange AB forme donc une solution homogène quelle que soit la composition du mélange.

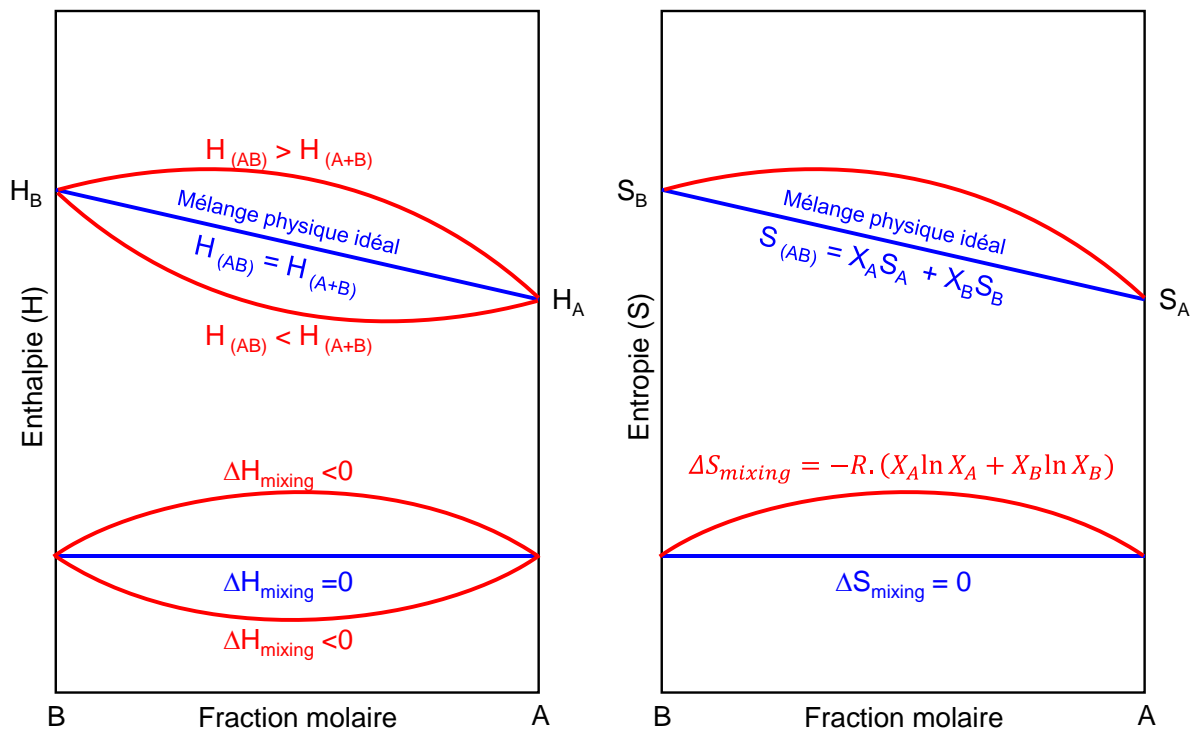


Figure 12-I : Représentation schématique de l'évolution de l'enthalpie et de l'entropie en fonction de la composition du mélange AB.

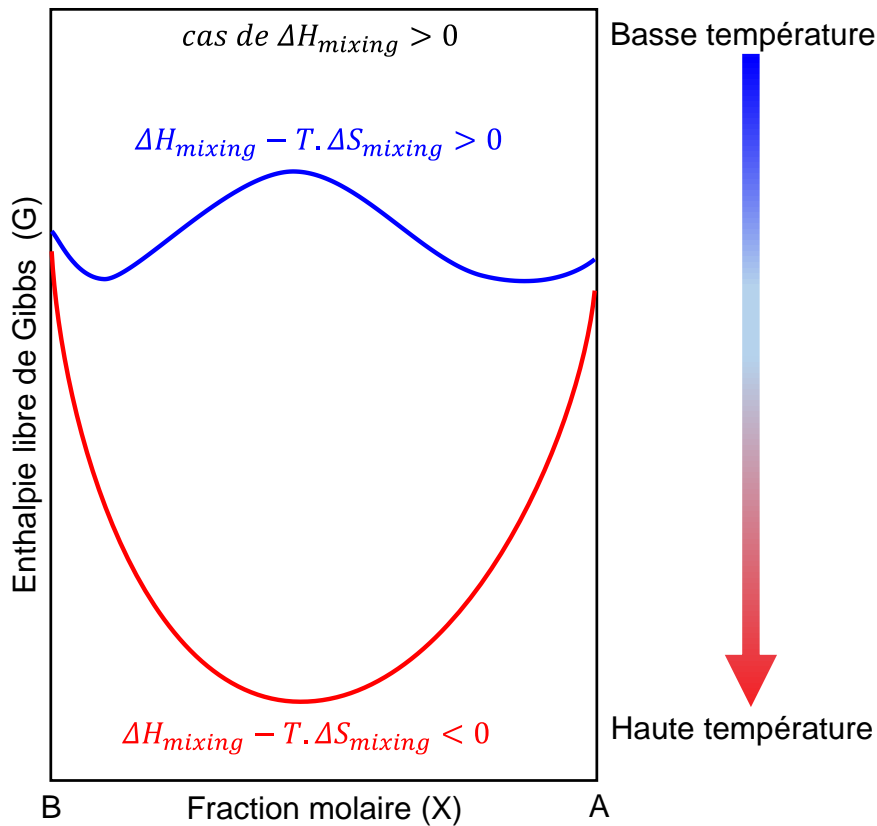


Figure 13-I : Représentation schématique de l'évolution de l'enthalpie libre de Gibbs mesurée à basses (courbe bleue) et à hautes (courbe rouge) températures en fonction de la composition du mélange AB.

La variation de l'énergie libre de Gibbs du mélange AB est exprimée en fonction du potentiel chimique par l'Eq 35.I.

$$dG = \mu \cdot dN - S \cdot dT + V \cdot dP \quad \text{Eq 35.I}$$

À pression et température constantes :

$$dG = \mu \cdot dN \quad \text{Eq 36.I}$$

L'énergie libre de Gibbs du mélange AB est exprimée par les équations Eq 37.I et Eq 38.I :

$$dG_{AB} = \mu_{N_A} \cdot dN_A + \mu_{N_B} \cdot dN_B \quad \text{Eq 37.I}$$

$$G_{AB} = \mu_{N_A} \cdot X_A + \mu_{N_B} \cdot X_B \quad \text{Eq 38.I}$$

Elle est aussi exprimée par les équations suivantes :

$$G_{AB} = G_A \cdot X_A + G_B \cdot X_B + \Delta G_{mixing} \quad \text{Eq 39.I}$$

$$G_{AB} = G_A \cdot X_A + G_B \cdot X_B + J \cdot X_A \cdot X_B + R \cdot T (X_A \ln X_A + X_B \ln X_B) \quad \text{Eq 40.I}$$

On utilise l'égalité suivante :

$$X_A \cdot X_B = X_A^2 \cdot X_B + X_A \cdot X_B^2 \quad \text{Eq 41. I}$$

On remplace l'Eq 41.I dans l'Eq 40.I. On obtient :

$$G_{AB} = G_A \cdot X_A + G_B \cdot X_B + J \cdot X_A^2 \cdot X_B + J \cdot X_A \cdot X_B^2 + R \cdot T (X_A \ln X_A + X_B \ln X_B) \quad \text{Eq 42. I}$$

$$G_{AB} = X_A (G_A + J \cdot X_B^2 + R \cdot T \cdot \ln X_A) + X_B (G_B + J \cdot X_A^2 + R \cdot T \cdot \ln X_B) \quad \text{Eq 43. I}$$

En comparant l'Eq 43.I avec l'Eq 38.I, on déduit que :

$$\mu_A = G_A + J \cdot (1 - X_A)^2 + R \cdot T \cdot \ln X_A \quad \text{Eq 44. I}$$

$$\mu_B = G_B + J \cdot (1 - X_B)^2 + R \cdot T \cdot \ln X_B \quad \text{Eq 45. I}$$

Le potentiel chimique (μ) peut être aussi exprimé en fonction de l'activité chimique (a) qui exprime l'écart du système à l'état standard (mesuré dans les conditions standards):

$$\mu - \mu^0 = R \cdot T \cdot \ln a \quad \text{Eq 46. I}$$

Il est à noter que le potentiel chimique d'une molécule dépend de la température, de la pression [30] et de la fraction de cette molécule présente dans les différentes phases du système. Si $J = 0$ (pas d'interactions entre A et B), alors :

$$\mu_A = G_A + R \cdot T \cdot \ln X_A \quad \text{Eq 47. I}$$

$$\mu_B = G_B + R \cdot T \cdot \ln X_B \quad \text{Eq 48. I}$$

B. Solubilité d'un matériau cristallin dans un matériau amorphe: A^{cr}/B^{am}

Nous allons appeler l'état cristallin (cr) et l'état amorphe (am) d'un matériau A respectivement

A^{cr} et A^{am} . Le matériau B est toujours à l'état amorphe. Dans un système binaire A/B^{am} , la limite de solubilité de A dans B^{am} est définie comme la quantité maximale de A (exprimée en fraction massique par rapport à B^{am}) qui peut être dissoute dans le matériau B^{am} à une température T. La figure 14-I montre la variation de l'enthalpie libre d'un système A/B^{am} à une température fixe T_0 en fonction de la composition du mélange amorphe (A^{am}/B^{am}). La courbe décrivant cette variation est exprimée par l'Eq 47.I et l'Eq 48.I.

La figure 14-I montre la variation de l'enthalpie libre de A : A^{cr} et A^{am} pur en fonction de la température. À T_0 , A^{cr} possède une énergie $G_{A,0}^{cr}$. Dans un mélange physique A^{cr}/B^{am} , si

T_0 est favorable à la dissolution, A^{cr} commence à se dissoudre dans B^{am} jusqu'à l'équilibre thermodynamique où $\mu_A^{cr} = \mu_A^{am}$. La solubilité de A dans B^{am} est donc obtenue par la tangente de la courbe au point $X_{A,0}^{am}$. À $T_1 > T_0$, la courbe décrivant la variation de G d'un système A / B^{am} à une température fixe T_1 en fonction de la composition du mélange (A^{am}/B^{am}), est plus courbée par rapport à celle de T_0 (Eq 44.I) car $T \cdot \Delta S_{mixing}$ est largement supérieure à l'enthalpie ΔH_{mixing} à T_1 par rapport à T_0 . De ce fait, la tangente de la courbe se situe à $X_{A,1}^{am} > X_{A,0}^{am}$. Ce qui explique que la solubilité de A est supérieure dans B^{am} à T_1 qu'à T_0 .

Dans le cristal, $\mu_A^{cr} = G_A^{cr}$.

À l'équilibre thermodynamique, nous avons donc :

$$\mu_A^{am} = G_A^{am} + R \cdot T \cdot \ln X_A^{am} \quad \text{Eq 49.I}$$

$$\mu_A^{cr} = G_A^{am} + R \cdot T \cdot \ln X_A^{am} \quad \text{Eq 50.I}$$

$$\mu_A^{cr} - G_A^{am} = R \cdot T \cdot \ln X_A^{am} \quad \text{Eq 51.I}$$

Si on ignore la variation d'entropie en fonction de la température, alors à température T :

$$G_A^{am} = G_A^{cr} + (T_f - T) \cdot \Delta S = G_A^{cr} + (T_f - T) \left(\frac{\Delta H_f}{T_f} \right) \quad \text{Eq 52.I}$$

$$G_A^{cr} - G_A^{am} = (T - T_f) \left(\frac{\Delta H_f}{T_f} \right) \quad \text{Eq 53.I}$$

En remplaçant l'Eq 53.I dans l'Eq 44.I ou dans l'Eq 45.I, on obtient l'équation suivante:

$$\left(\frac{\Delta H_f}{R \cdot T} \right) \left(\frac{T - T_f}{T} \right) = \ln X_A^{am} + \left(\frac{J}{R \cdot T} \right) \cdot \Delta H_f (1 - X_A^{am})^2 \quad \text{Eq 54.I}$$

X_A^{am} est défini comme la limite de solubilité du principe actif, nommé A en l'occurrence, dans le polymère nommé B à une température donnée. L'Eq 54.I permet donc de déterminer la limite de solubilité d'un principe actif dans un polymère en fonction de la température. Elle pourrait être aussi exprimée aussi en fonction des volumes molaires.

$$\ln \phi_A + \left(1 - \frac{1}{X} \right) \cdot (1 - \phi_A) + X(1 - \phi_A)^2 = \left(\frac{\Delta H_f}{R \cdot T} \right) \left(\frac{T - T_f}{T} \right) \quad \text{Eq 55.I}$$

La température d'équilibre des états amorphe et cristallin est exprimée par l'équation suivante :

$$T = \frac{T_f \cdot \Delta H_f}{(\Delta H_f) - \left(R \cdot T_f \left(\ln \Phi_A + \left(1 - \frac{1}{X}\right) \cdot (1 - \Phi_A) + X(1 - \Phi_A)^2 \right) \right)} \quad \text{Eq 56.I}$$

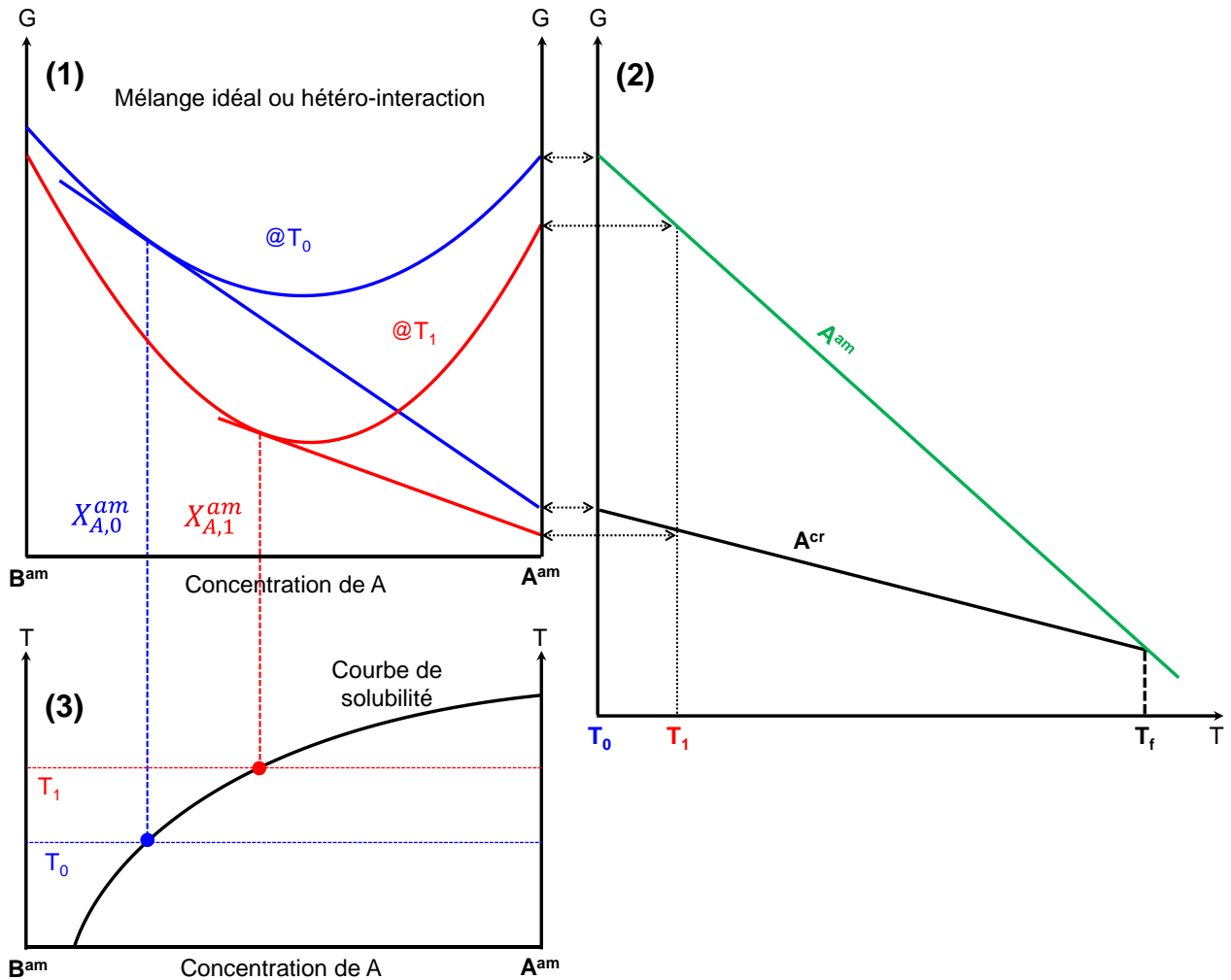


Figure 14-I : A^{cr} , A^{am} , et B^{am} correspondent respectivement au matériau A aux états cristallin (cr) et amorphe (am) et au matériau B à l'état amorphe. (1) $\Delta H_{mixing} \leq 0$. Les courbes bleue et rouge correspondent à la miscibilité à l'état liquide du mélange A^{am}/B^{am} déterminée respectivement à T_0 et à T_1 . Elles ne montrent aucun gap de miscibilité. Les lignes bleue et rouge correspondent aux constructions des tangentes. (2) Diagramme d'état de A. Les lignes verte et noire correspondent respectivement à la variation de G de A^{am} et de A^{cr} en fonction de la température. (3) La courbe noire correspond à la courbe de solubilité de A dans B^{am} . Les points bleu $X_{A,0}^{am}$ et rouge $X_{A,1}^{am}$ correspondent aux limites de solubilité déterminées respectivement à T_0 et T_1 . Dans le cas de ΔH_{mixing} , il y a une solubilité pour l'état cristallin de A, mais pas pour son état amorphe. Adaptation de [29].

Précédemment, nous avons vu qu'un matériau cristallin peut bien souvent exister sous différentes formes polymorphiques dont les températures et les enthalpies de fusion sont différentes. De ce fait, chaque polymorphe possède une limite de solubilité dans un polymère qui lui est propre pour la même température. On constate que le polymorphe le plus métastable est celui qui est le plus soluble (figure 15-I).

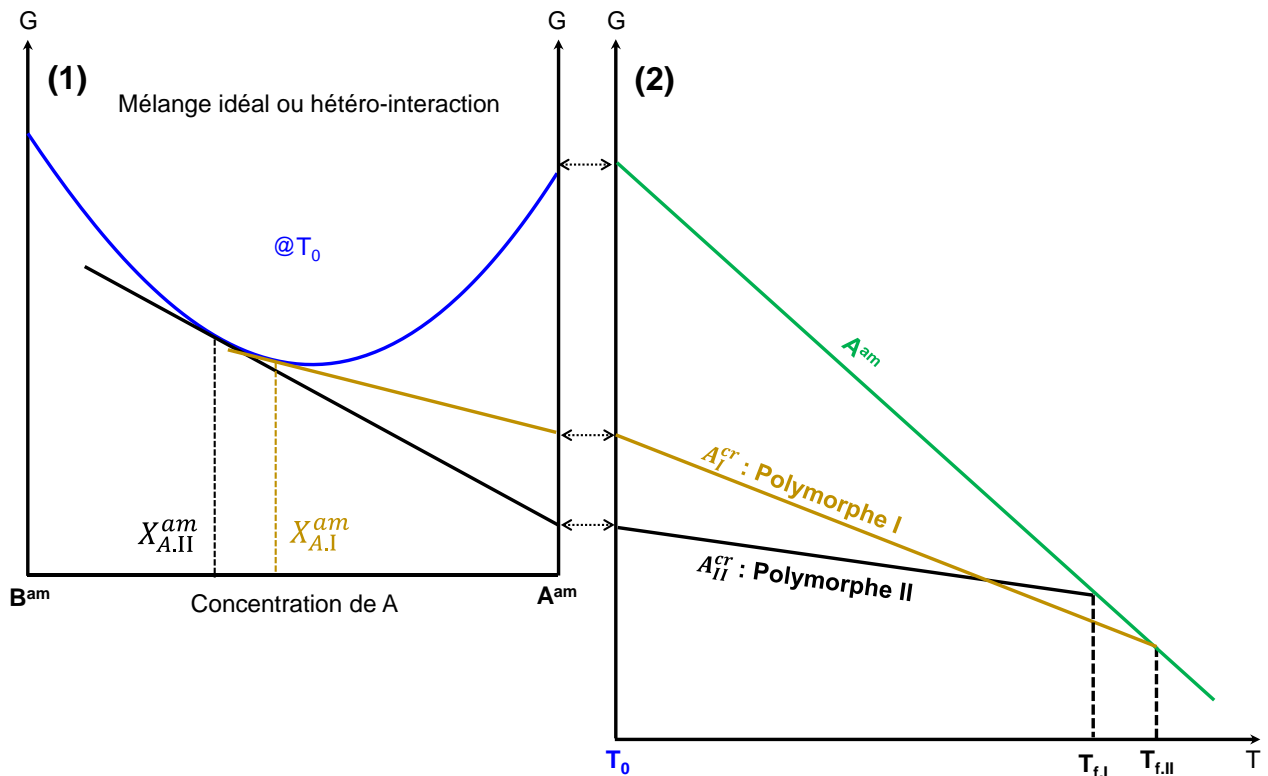


Figure 15-I : A^{cr} , A^{am} , et B^{am} correspondent respectivement au matériau A à l'état cristallin (cr) et à l'état amorphe (am) et au matériau B à l'état amorphe. (1) $\Delta H_{mixing} \leq 0$. La courbe bleue correspond à la miscibilité à l'état liquide du mélange A^{am}/B^{am} déterminée à T_0 . Elle ne montre aucun gap de miscibilité. Les lignes noire et marron correspondent aux constructions des tangentes. (2) Diagramme d'état de A. Les lignes verte, marron et noire correspondent respectivement à la variation de G de A^{am} , A_I^{cr} et A_{II}^{cr} en fonction de la température. Évolution de la température vitreuse d'un mélange amorphe homogène. Adaptation de [29].

C. Évolution de la température de transition vitreuse d'un mélange amorphe homogène

Les mélanges amorphes homogènes obtenus par dispersion moléculaire d'un principe actif dans un polymère (à condition que A et B soient totalement miscibles) se caractérisent par une transition vitreuse unique. La température de transition vitreuse (T_g) se manifeste alors à

une température qui dépend des températures de transition vitreuse des composés purs ainsi que de la composition du mélange. Le polymère est généralement choisi pour sa température de transition vitreuse élevée ce qui permet de stabiliser le principe actif à l'état amorphe par effet anti-plastification. La connaissance de la Tg du mélange en fonction de sa composition apparaît donc essentielle pour maîtriser sa stabilité physique.

Plusieurs modèles mathématiques ont été proposés afin de prédire l'évolution de cette température de transition vitreuse. Parmi eux, le modèle de Gordon Taylor est le plus utilisé. Il s'appuie sur la théorie de l'entropie configurationnelle introduite par Gibbs et Dimarzio [31]. Dans ce cadre, la Tg du mélange est donnée par :

$$T_{g(\text{mélange})} = \frac{\Phi_1 T_{g1} + K \cdot (1 - \Phi_1) T_{g2}}{\Phi_1 + K \cdot (1 - \Phi_1)} \quad \text{Eq 57.I}$$

Où Tg₁ et Tg₂ sont respectivement les températures de transition vitreuses des composés purs 1 et 2, Φ₁ et Φ₂ = 1-Φ₁ leurs fractions volumiques dans le mélange et

$$K_{\text{idéal}} = \frac{\Delta C_{p2}}{\Delta C_{p1}} \quad \text{Eq 58.I}$$

K est le coefficient qui définit la courbure de l'évolution de la Tg. Il est relié aux amplitudes des sauts de chaleur spécifique des composés purs à la transition vitreuse. Il est à noter que l'Eq 58.I fait l'hypothèse d'un mélange idéal. Tout écart de la courbe expérimentale Tg par rapport à la courbe théorique (l'Eq 58.I) reflète alors les éventuelles interactions entre les deux espèces chimiques constituant le mélange.

IV. Détermination du diagramme d'état du système polymère/principe actif

La stabilité physique de la dispersion moléculaire solide (solution vitreuse) polymère/principe actif dépend à la fois de la mobilité moléculaire [32] du système et de la limite de solubilité/miscibilité [27]. Il devient indispensable de déterminer le diagramme d'état de ce système binaire.

A. Présentation du diagramme d'état

Le diagramme d'état est généralement constitué de la courbe de Gordon Taylor et de la courbe de solubilité qui ont été décrites précédemment. La courbe de Gordon Taylor décrit l'évolution des températures de transition vitreuse du système Poly/PA, elle reflète la quantité de principe actif dissoute dans le polymère. Ce diagramme est important car il permet d'optimiser les quantités de principe actif pouvant être chargées dans le polymère sans risque de recristallisation dans le temps.

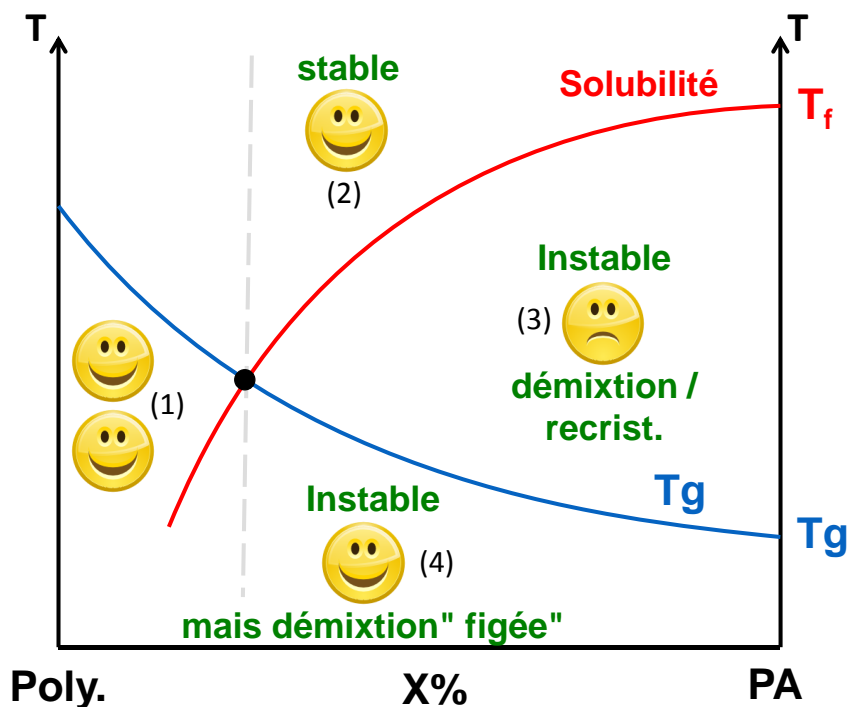


Figure 16-I : Schéma représentant l'évolution des concentrations d'équilibres en fonction de la température (en rouge) et l'évolution des températures de transition vitreuse du mélange (en bleu). Le croisement de ces deux courbes délimite des zones de stabilité 1, 2, 3 et 4.

La figure 16-I montre une représentation schématique d'un diagramme d'état. On distingue 4 zones :

- Zones 1 et 2 : Le mélange se situe au-dessus de la courbe de solubilité. Dans ces domaines de composition et de température, le mélange Poly/PA est sous-saturé en principe actif. Il est donc physiquement stable et aucune démixtion ni recristallisation ne peut se produire.

- Zone 3 : Le mélange se situe en dessous de la courbe de solubilité. Cela signifie que dans ce domaine de composition et de température, le mélange est sursaturé en principe actif et donc instable. Puisque le mélange se situe au-dessus de la courbe de Gordon Taylor, la mobilité moléculaire est suffisamment élevée pour permettre la démixtion/recristallisation rapide du principe actif en excès dans le polymère.
- Zone 4 : Le mélange se situe aussi en dessous de la courbe de solubilité mais il est cette fois en dessous de la courbe de Gordon Taylor. Dans ce domaine de composition et de température, le mélange reste sursaturé. Mais du fait que la mobilité est beaucoup plus faible sous T_g , les cinétiques de démixtion et de recristallisation sont fortement ralenties. Le mélange présente alors une stabilité apparente.

B. Détermination expérimentale de la solubilité d'un principe actif dans un polymère amorphe.

Jusqu'à présent, peu de méthodes et de techniques sont capables de mesurer la limite de solubilité d'un principe actif dans un polymère. Knoop et *al* a estimé la solubilité du principe actif dans le polymère par l'intermédiaire d'une solution organique (méthanol ou éthanol par exemple) [33]. D'autres méthodes estiment la solubilité à partir de la variation d'énergie libre de Gibbs d'un échantillon en fonction de la température [34]. Néanmoins, cette estimation n'est pas facile à réaliser. Elle dépend fortement de l'exactitude des mesures de C_p et de ΔH de dissolution qui sont eux-mêmes difficiles à mesurer.

D'un point de vue technique, la mesure de solubilité est difficile car les polymères se caractérisent souvent par des viscosités élevées, et donc par une faible mobilité moléculaire, ce qui rend très lente la dissolution d'un principe actif en son sein. Il existe théoriquement quatre manières pour atteindre l'état d'équilibre dans un mélange Poly/PA à une température donnée :

- 1- Suivre la dissolution d'un principe actif (augmentation de la concentration) en isotherme à température constante à partir d'une solution sous-saturée jusqu'à la solubilité à l'équilibre.
- 2- Suivre la démixtion d'un principe actif en isotherme à partir d'une solution sursaturée jusqu'à l'obtention de la solubilité à l'équilibre.
- 3- Mesurer la température de fin de dissolution d'un principe actif dans un mélange physique (dépression du point de fusion).

- 4- Mesurer la température de cristallisation d'un principe actif dans une solution sursaturée (dépression du point de cristallisation).

De nombreux travaux se sont intéressés aux phénomènes de cristallisation au cours d'un refroidissement [35, 36] ou pendant une isotherme [37] pour déterminer les diagrammes d'état. Cependant, ces méthodes ne permettent pas de déterminer les limites de solubilités à des températures proches de la température de transition vitreuse de la solution vitreuse attendue à l'équilibre, due au ralentissement considérable de la cinétique de cristallisation en raison de la forte viscosité. Pour contourner ce problème et augmenter la mobilité moléculaire nécessaire pour accélérer la recristallisation du système, Vasanthavada et *al* ont réalisé des vieillissements en présence d'humidité [38]. L'inconvénient de cette méthode est que l'effet de l'humidité sur la solubilité à l'équilibre est inconnu.

La limite de solubilité d'un principe actif dans un polymère peut être aussi déterminée en suivant la fusion du principe actif cristallin dans le polymère au cours du chauffage. À la base de ce concept, deux méthodes ont été développées. La première consiste à mesurer la dépression du point de fusion [39, 40]. Alors que la deuxième consiste à mesurer la température de fin de dissolution [41]. Sun et *al* a proposé une autre méthode [42, 43] qui permet cette fois-ci de suivre la dissolution en isotherme.

Dans la suite de ce chapitre, nous allons détailler deux méthodes expérimentales pour déterminer la courbe de solubilité d'un principe actif dans un polymère. La première est par dissolution en isotherme [42] et la deuxième est par démixtion en isotherme [37].

1) Méthode par dissolution en isotherme d'un principe actif dans un polymère

Cette méthode a été développée par Sun et *al* [42]. Elle consiste à préparer un mélange physique Poly/PA de différentes compositions bien connues. Ensuite, ce mélange est broyé afin de coamorphiser un maximum de principe actif dans le polymère et de bien homogénéiser la dispersion moléculaire partielle. Le broyage est arrêté juste avant l'amorphisation complète du principe actif. Puis, ce mélange est recuit à différentes températures pendant un temps suffisamment long (typiquement 50h) dans le but d'obtenir l'état d'équilibre. Le mélange recuit est ensuite scanné à une vitesse raisonnable (5°C/min) en DSC pour repérer un éventuel pic endothermique de dissolution résiduelle (figure 17-I).

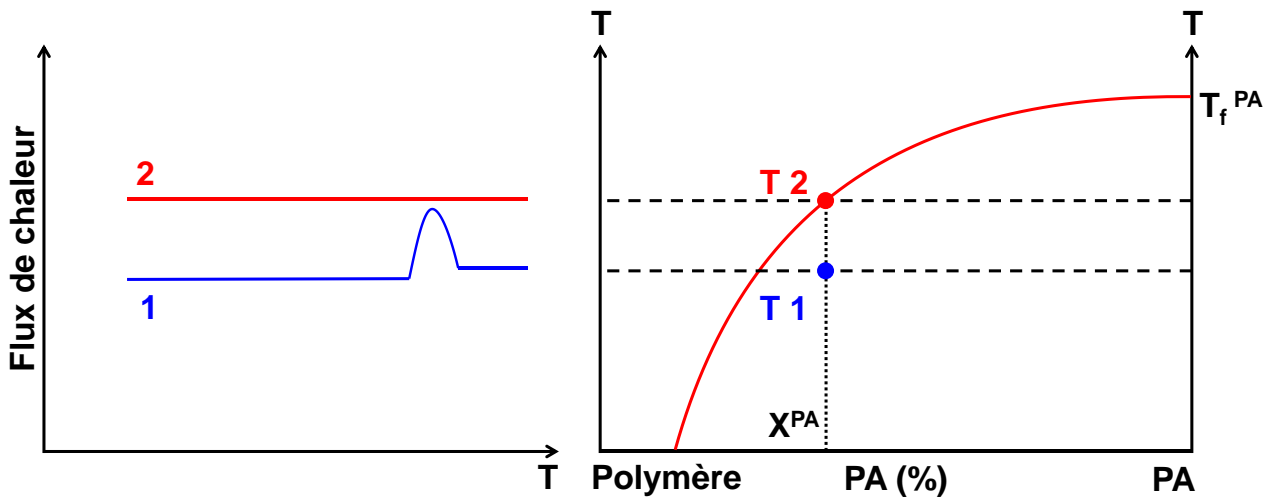


Figure 17-I : Schéma représentant le signal de DSC enregistré au cours du chauffage d'un mélange physique de composition choisie après un recuit de plusieurs heures (40h à titre d'exemple) à deux températures différentes (T_1 et T_2). (1) le PA est partiellement dissous dans le polymère à T_1 . (2) le PA est complètement dissous dans le polymère à T_2 .

Si la température de recuit (figure 17-I, T_1) est inférieure à celle de la solubilité, une partie du principe actif reste dans le mélange sous forme cristalline car le mélange reste sursaturé. Le chauffage en DSC de cet échantillon après le recuit révèle un endotherme qui correspond à la dissolution du principe actif cristallin résiduel après le recuit à T_1 . Au contraire, si la température de recuit (figure 17-I, T_2) est égale ou supérieure à celle de la solubilité, le principe actif cristallin est dissous complètement dans le polymère au cours du recuit à T_2 . Cette fois-ci, le chauffage de l'échantillon en DSC ne révèle aucun pic de dissolution. Donc, la température de solubilité pour cette composition X^{PA} est située entre T_1 et T_2 . L'association de la composition du mélange à la température de solubilité donne un point de solubilité. En appliquant cette méthode aux différentes compositions du mélange, nous arrivons à remonter à la courbe de solubilité. Cette méthode est relativement précise. Cependant, elle est très longue à réaliser. En plus, puisque l'échantillon passe par la zone de saturation au chauffage, il y a un risque de cristallisation étalée du principe actif. Dans ce cas, le pic de dissolution détecté au chauffage provient de la dissolution du principe actif cristallisé au chauffage.

2) Méthode par démixtion en isotherme d'un principe actif dans un polymère

La méthode de démixtion proposée par Mahieu et *al* [37] est basée sur le fait que la cinétique de démixtion, notamment la cristallisation, est plus rapide que la dissolution d'un

principe actif dans un polymère. Contrairement aux méthodes de dissolution, l'échantillon de départ est une dispersion moléculaire solide où le polymère est fortement plastifié par le principe actif. Cette mobilité moléculaire initialement élevée est censée d'accélérer la cristallisation du principe actif dans le polymère.

La méthode de démixtion consiste à préparer une dispersion moléculaire par cobroyage Poly/PA sursaturée en principe actif (typiquement 85% de PA). La mesure de la solubilité du principe actif dans le polymère à une température de recuit donnée (T_r , figure 18-I) se fait par chauffage de l'échantillon en DSC jusqu'à cette température (run 1). Pendant le chauffage, au-dessus du T_{g1} de l'échantillon (run1), la mobilité moléculaire augmente considérablement. De ce fait, l'échantillon commence à cristalliser. Une fois que T_r est atteinte, l'échantillon reste en isotherme pendant un temps suffisamment long pour que l'équilibre soit achevé (typiquement entre 2 à 3h). Pendant l'isotherme, l'échantillon continue donc à cristalliser jusqu'à la solubilité. Tous ces événements thermiques peuvent être suivis par la DSC. Par exemple, la recristallisation est traduite par un flux de chaleur exothermique. Si le signal est suffisamment détectable, la cinétique de cristallisation est peut être suivie en temps réel.

La quantité de principe actif dissous dans le polymère à T_r à l'équilibre est déterminée par DSC. L'échantillon dans ce cas est rescanné (run 2) après le processus de cristallisation. Ainsi, en mesurant le nouveau T_{g2} de l'échantillon, nous arrivons à déterminer la concentration massique de principe actif dissous dans le polymère à partir de la courbe de Gordon Taylor (exemple : point rouge). En faisant le même traitement thermique à différentes températures, nous arrivons à remonter à la courbe de solubilité. Il est à noter que dans cette méthode, chaque recuit en isotherme nécessite un nouvel échantillon.

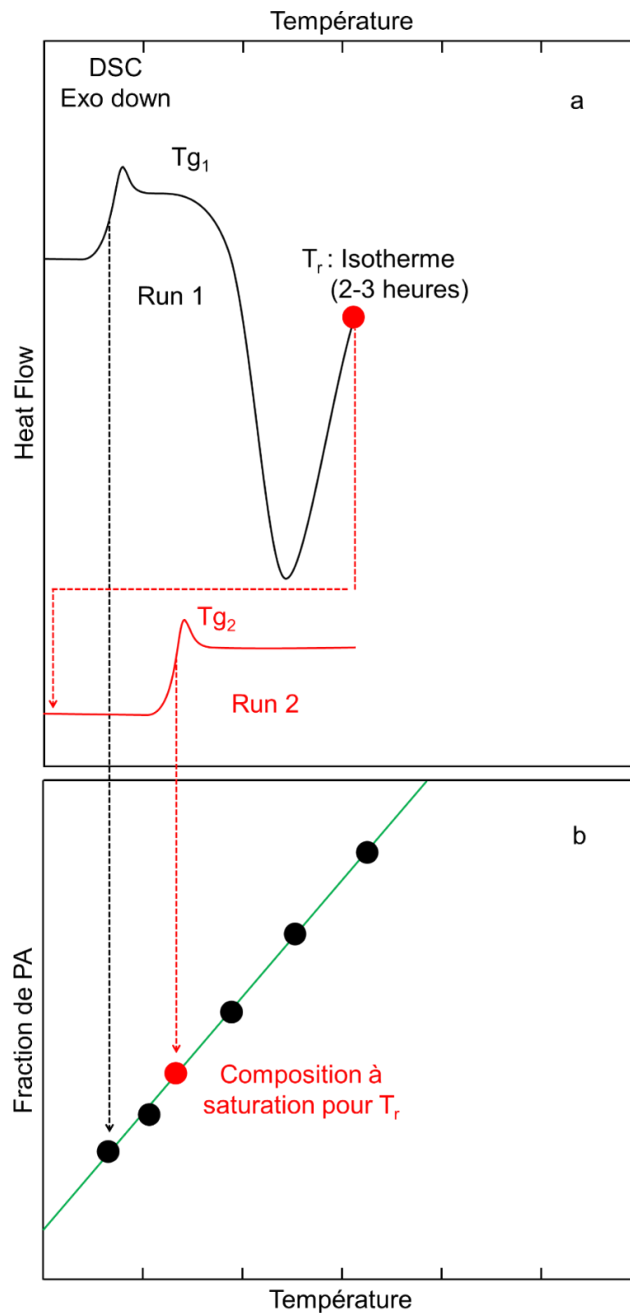


Figure 18-I: Détermination de la limite de solubilité d'un principe actif (PA) dans un polymère (Poly) à une température de recuit T_r .

(a) Run 1 (noir) : Thermogramme du mélange Poly/PA sur-saturé en PA enregistré au chauffage ($5^\circ\text{C}/\text{min}$) de TA jusqu'à la température de recuit (T_r).

Run 2 (rouge) : Thermogramme enregistré ($5^\circ\text{C}/\text{min}$) au chauffage du mélange saturé obtenu après 2h de recuit à T_r .

(b) Report de la Tg du mélange Poly/PA saturé en PA obtenu à T_r sur la courbe de Gordon Taylor (verte) et détermination de la fraction massique de PA correspondante (rouge).

V. Références

1. Hicks, J.F.G., *Glass formation and crystal structure*. Journal of Chemical Education, 1974. **51**(1): p. 28.
2. Angell, C.A., *Perspective on the glass transition*. Journal of Physics and Chemistry of Solids, 1988. **49**(8): p. 863-871.
3. Karpukhina, N., R.G. Hill, and R.V. Law, *Crystallisation in oxide glasses – a tutorial review*. Chem. Soc. Rev., 2014. **43**(7): p. 2174-2186.
4. Descamps, M. and E. Dudognon, *Crystallization from the Amorphous State: Nucleation–Growth Decoupling, Polymorphism Interplay, and the Role of Interfaces*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014. **103**(9): p. 2615-2628.
5. De Yoreo, J.J., *Principles of Crystal Nucleation and Growth*. Reviews in Mineralogy and Geochemistry, 2003. **54**(1): p. 57-93.
6. Karthika, S., T. Radhakrishnan, and P. Kalaichelvi, *A Review of Classical and Nonclassical Nucleation Theories*. Crystal Growth & Design, 2016. **16**(11): p. 6663-6681.
7. Kelton, K.F., *Crystal Nucleation in Liquids and Glasses*, in *Solid State Physics*, H. Ehrenreich and D. Turnbull, Editors. 1991, Academic Press. p. 75-177.
8. Garside, J. *Nucleation*. 1982. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
9. Turnbull, D., *Phase Changes*, in *Solid State Physics*, F. Seitz and D. Turnbull, Editors. 1956, Academic Press. p. 225-306.
10. Ostwald, W., *Studien liber die Bildung und Umwandlung fester Korper*. . Z. Physik. Chem. , 1897. : p. 289-330.
11. Burger, A. and R. Ramberger, *On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I*. Microchimica Acta, 1979. **72**(3): p. 259-271.
12. Burger, A. and R. Ramberger, *On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. II*. Microchimica Acta, 1979. **72**(3): p. 273-316.
13. Shakhtshneider, T.P. and V.V. Boldyrev, *Mechanochemical synthesis and mechanical activation of drugs*, in *Reactivity of molecular solids*, E. Boldyreva and V. Boldyrev, Editors. 1999, E. Boldyreva, V. Boldyrev, John Wiley & Sons: Chichester, UK. p. 271-312.
14. Liversidge, G.G. and K.C. Cundy, *Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs. I: Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs*. International Journal of Pharmaceutics, 1995. **125**(1): p. 91-97.
15. Linol, J., et al., *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 and Design, 2007. **7**(9): p. 1608-1611.
16. Otsuka, M., T. Matsumoto, and N. Kaneniwa, *Effect of Environmental Temperature on Polymorphic Solid-State Transformation of Indomethacin during Grinding*. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1986. **34**(4): p. 1784.
17. Willart, J.F., et al., *Formation of lactose-mannitol molecular alloys by solid state vitrification*. Solid State Communications, 2006. **138**(4): p. 194-199.

18. Tsukushi, I., O. Yamamuro, and T. Matsuo, *Solid state amorphization of organic molecular crystals using a vibrating mill*. Solid State Communications, 1995. **94**(12): p. 1013-1018.
19. Willart, J., V. Caron, and M. Descamps, *Transformations of crystalline sugars upon milling*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2007. **90**(1): p. 125-130.
20. Descamps, M., et al., *Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and comilling: The role of T g*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007. **96**(5): p. 1398-1407.
21. Fecht, H.J., *Intrinsic instability and entropy stabilization of grain boundaries*. Physical Review Letters, 1990. **65**(5).
22. Fecht, H.J., *Synthesis and properties of nanocrystalline metals and alloys prepared by mechanical attrition*. Nanostructured Materials, 1992. **1**(2): p. 125-130.
23. Martin, G. and P. Bellon, *Driven Alloys*, in *Solid State Physics*, H. Ehrenreich and F. Spaepen, Editors. 1996, Academic Press. p. 189-331.
24. Karmwar, P., et al., *Investigation of properties and recrystallisation behaviour of amorphous indomethacin samples prepared by different methods*. International Journal of Pharmaceutics, 2011. **417**(1): p. 94-100.
25. Graeser, K.A., et al., *Physicochemical properties and stability of two differently prepared amorphous forms of simvastatin*. Crystal Growth and Design, 2008. **8**(1): p. 128-135.
26. Homayouni, A., et al., *Preparation and Characterization of Celecoxib Dispersions in Soluplus (R): Comparison of Spray Drying and Conventional Methods*. Iranian Journal Of Pharmaceutical Research, 2015. **14**(1): p. 35-50.
27. Qian, F., J. Huang, and M.A. Hussain, *Drug-polymer solubility and miscibility: Stability consideration and practical challenges in amorphous solid dispersion development*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010. **99**(7): p. 2941-2947.
28. Campbell, F.C., *Phase Diagrams: Understanding the Basics*. 2012: ASM International.
29. Descamps, M., *Disordered Pharmaceutical Materials*. 2016: Wiley.
30. Atkins, P., J. De Paula, and J. Keeler, *Atkins' Physical Chemistry*. 2018: Oxford University Press.
31. Gordon, J.M., et al., *The composition dependence of glass transition properties*. The Journal of Chemical Physics, 1977. **66**(11): p. 4971-4976.
32. Meng, F., U. Gala, and H. Chauhan, *Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques*. 2015, Informa Healthcare. p. 1401-1415.
33. Knopp, M.M., et al., *A Promising New Method to Estimate Drug-Polymer Solubility at Room Temperature*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016. **105**(9): p. 2621-2624.
34. Bellantone, R.A., et al., *A method to predict the equilibrium solubility of drugs in solid polymers near room temperature using thermal analysis*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012. **101**(12): p. 4549-4558.
35. McSweeney, P.L.H. and P.F. Fox, *Significance of Lactose in Dairy Products*, in *Advanced Dairy Chemistry: Volume 3: Lactose, Water, Salts and Minor Constituents*,

- P. McSweeney and P.F. Fox, Editors. 2009, Springer New York: New York, NY. p. 35-104.
36. Bai, Y., et al., *State diagram of apple slices: glass transition and freezing curves*. Food Research International, 2001. **34**(2): p. 89-95.
 37. Mahieu, A., et al., *A New Protocol To Determine the Solubility of Drugs into Polymer Matrixes*. Molecular Pharmaceutics, 2013. **10**(2): p. 560-566.
 38. Vasanthavada, M., et al., *Phase Behavior of Amorphous Molecular Dispersions I: Determination of the Degree and Mechanism of Solid Solubility*. Pharmaceutical Research, 2004. **21**(9): p. 1598-1606.
 39. Marsac, P.J., T. Li, and L.S. Taylor, *Estimation of Drug–Polymer Miscibility and Solubility in Amorphous Solid Dispersions Using Experimentally Determined Interaction Parameters*. Pharmaceutical Research, 2008. **26**(1): p. 139.
 40. Marsac, P.J., S.L. Shamblin, and L.S. Taylor, *Theoretical and Practical Approaches for Prediction of Drug–Polymer Miscibility and Solubility*. Pharmaceutical Research, 2006. **23**(10): p. 2417.
 41. Tao, J., et al., *Solubility of Small-Molecule Crystals in Polymers: d-Mannitol in PVP, Indomethacin in PVP/VA, and Nifedipine in PVP/VA*. Pharmaceutical Research, 2009. **26**(4): p. 855-864.
 42. Sun, Y., et al., *Solubilities of crystalline drugs in polymers: An improved analytical method and comparison of solubilities of indomethacin and nifedipine in PVP, PVP/VA, and PVAc*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010. **99**(9): p. 4023-4031.
 43. Tian, Y., et al., *A New Method of Constructing a Drug–Polymer Temperature–Composition Phase Diagram Using Hot-Melt Extrusion*. Molecular Pharmaceutics, 2018. **15**(4): p. 1379-1391.

Chapitre II

Techniques d'analyse et de préparation d'échantillons

Sommaire

I. Broyage	50
A. Broyeur planétaire	50
B. Vibro-broyeur	52
II. Analyse thermogravimétrie (ATG)	53
III. Analyse thermique différentielle	53
IV. Diffraction des rayons X	57
V. Spectroscopie vibrationnelle (Raman et infrarouge)	62
A. Spectroscopie Raman	63
1) Principe	63
2) Equipements et conditions expérimentales	65
3) Analyse des spectres basse fréquence	67
B. Spectroscopie infrarouge	70
1) Principe	70
2) Équipement et conditions expérimentales	70
3) Analyse des spectres	71
VI. Références	72

I. Broyage

Au cours de cette thèse, les opérations de broyage ont été réalisées à l'aide de deux broyeurs : un broyeur planétaire et un vibro-broyeur.

A. Broyeur planétaire

Le broyeur planétaire que nous avons utilisé est la « *Pulvérisette 7* » commercialisée par *Fritsch* (figure 1-II). Il est constitué d'un disque sur lequel sont fixées deux jarres de broyage d'une contenance de 45 mL chacune et pouvant accueillir jusqu'à 7 billes de broyage de 15 mm de diamètre. Les jarres et les billes de broyage sont en oxyde de zirconium, matériau réputé pour sa très grande résistance aux chocs et à l'usure autorisant ainsi des broyages d'une durée prolongée.

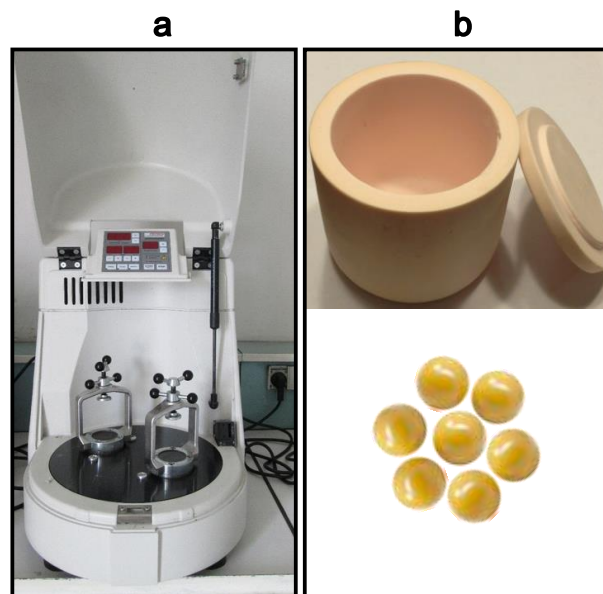


Figure 1-II: (a) Broyeur planétaire *Pulvérisette 7*. (b) Jarre de broyage de 45 mL équipée de 7 billes de 15 mm.

Le principe du broyage est schématisé sur la figure 2-II. Le disque porteur et les jarres sont animés d'un mouvement de rotation autour de leur axe propre (figure 2-II). La vitesse de rotation est identique pour le plateau et les jarres, et peut varier de 100 à 800 tr/min (rpm). Les sens de rotation du plateau porteur et des jarres sont opposés de façon à générer des forces centrifuges antagonistes qui entraînent un mouvement erratique et violent des billes au sein de la jarre. Ce sont donc les chocs répétés et violents des billes sur la poudre qui sont à l'origine de la pulvérisation de l'échantillon.

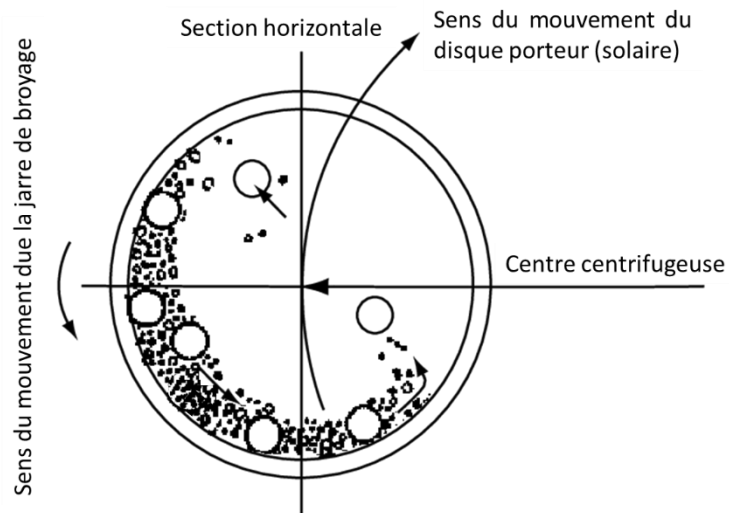


Figure 2-II : Sens de rotation du disque porteur et de la jarre de broyage. Le sens de la force centrifugeuse résultante et le sens du mouvement des billes sont aussi présentés.

Les paramètres de broyage utilisés pour nos investigations sont :

- 1 gramme (g) de poudre et 7 billes de broyage par jarre, soit un ratio masse billes/échantillon de 75/1. D'après le fournisseur (Fritsch), ces paramètres permettent d'obtenir une efficacité optimale du broyage.
- La vitesse de rotation de l'ensemble est fixée à 400 tr/min
- Les périodes de broyage effectif (typiquement 10 min) ont été alternées avec des périodes de pause (typiquement 5 min) de manière à éviter l'échauffement de l'échantillon lors des opérations de broyage longues (typiquement 10h).

La plupart des opérations de broyage ont été réalisées à température ambiante (TA : environ 20°C). Cependant, dans certains cas, nous avons été amenés à réaliser des broyages à plus basse température (-10°C). Pour ce faire, le broyeur a été placé dans une chambre froide régulée à cette température.

B. Vibro-broyeur

Le vibro-broyeur que nous avons utilisé est le *MM400* de chez *Fritsch* (figure 3-II). Il est composé de deux bras vibrants qui portent deux jarres de broyage de volume interne de 10 mL. Chaque jarre peut contenir jusqu'à 0,6 g d'échantillon à broyer. Le broyage est assuré par une bille de 10 mm de diamètre qui est mise à l'intérieur de chaque jarre en présence de l'échantillon. Les jarres et les billes sont en oxyde de zirconium. Les bras porteurs des jarres produisent une vibration en forme d'arc de cercle avec une vitesse de vibration modulable entre 3 Hz (180 min⁻¹) et 30 Hz (1800 min⁻¹). L'échantillon présent entre la bille et les parois de la jarre subit donc des chocs mécaniques très violents quand la bille percute les parois ce qui entraîne la pulvérisation de l'échantillon.

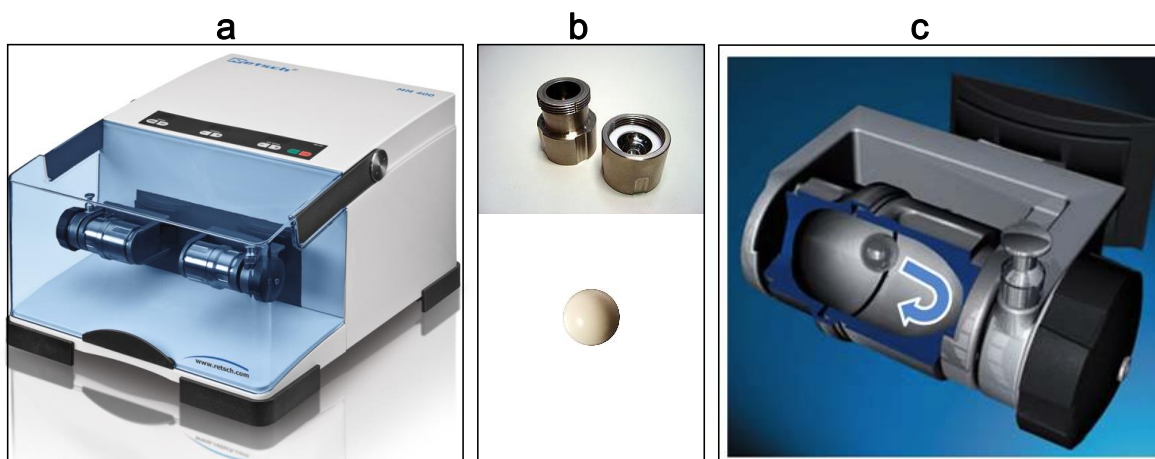


Figure 3-II : (a) Vibro-broyeur MM400 (Fritsch). (b) Jarre de broyage de 10 mL équipée d'une bille de 10 mm de diamètre. (c) Sens de mouvement de la bille dans la jarre.

Les paramètres de broyage utilisés pour ce broyeur sont les suivants :

- 0,6 g de poudre ont été utilisés pour chaque broyage, soit un ratio massique bille/échantillon de 9/1.
- La fréquence de vibration a été fixée à 10 Hz

Les périodes de broyage effectif (typiquement de 5 sec à 5 min) ont été alternées avec des périodes de pause (typiquement de 5 min) de manière à éviter l'échauffement de l'échantillon.

Les broyages ont été réalisés à température ambiante.

II. Analyse thermogravimétrie (ATG)

L'analyseur thermogravimétrique (ATG) permet de mesurer les pertes de masse d'un échantillon lors d'un chauffage ou d'une isotherme à haute température. Ces pertes peuvent avoir plusieurs origines comme par exemple :

- Un départ d'eau ou de solvant structural (désolvatation/déshydratation).
- Un départ d'eau ou de solvant adsorbé (séchage).
- Une sublimation.
- Une dégradation.
- Une vaporisation...

L'analyseur thermogravimétrique utilisé pour nos études est le modèle *Q500* de *TA instruments* (Guyancourt, France). Le chauffage de l'échantillon peut se faire de la température ambiante jusqu'à 1000°C avec une vitesse de chauffage contrôlée : de 0,1 jusqu'à 100°C/min.

Dans nos expériences, un échantillon de quelques milligrammes est placé dans une capsule ouverte en aluminium qui est posée sur une thermobalance (de sensibilité de 0,1 µg et de précision de 0,01%). L'échantillon et la thermobalance, sont balayés par un flux d'azote sec (50 mL/min). L'échantillon est ensuite chauffé à 5°C/min jusqu'à la température voulue. La température de l'appareil est calibrée en mesurant le point Curie de l'alumel et du nickel fournis par le constructeur tandis que la masse de l'échantillon est calibrée en utilisant l'option « tare : compensation » de la balance.

III. Analyse thermique différentielle

La calorimétrie différentielle à balayage DSC (Differential Scanning Calorimetry) est une des méthodes d'analyses thermiques basée sur la mesure de la différence de flux de chaleur entre un échantillon et une référence, ce qui permet de suivre les évolutions thermiques d'une propriété physique d'un échantillon en temps réel lorsqu'il est soumis à une variation contrôlée de température dans une atmosphère contrôlée. La DSC est utilisée dans de nombreux domaines : détermination des diagrammes d'états, étude du polymorphisme, étude des composés cristallins et non cristallins, mesure de l'enthalpie de fusion, mesure de la chaleur spécifique, suivi en temps réel des phénomènes de cristallisation, de dissolution, de transition vitreuse...

Dans cette thèse, nous avons utilisé une *DSC Q200* et une *DSC Discovery* de chez *TA instrument*. Les DSC sont équipées d'un système de refroidissement (RCS 90 : Refrigerated Cooling System) qui permet de contrôler la température de -90°C jusqu'à 550°C pour la *DSC Q200* et jusqu'à 725°C pour la *Discovery*. Ces DSC fonctionnent suivant le principe de l'analyseur différentiel où l'échantillon et la référence sont placés dans les mêmes conditions. La DSC comporte un four thermostaté (figure 4-II) balayé par un gaz neutre : l'azote sec. La température du four peut augmenter ou descendre de manière programmée et contrôlée. Le four comporte deux plateformes sur lesquelles les capsules de DSC : de référence et d'échantillon sont posées (figure 4-II).

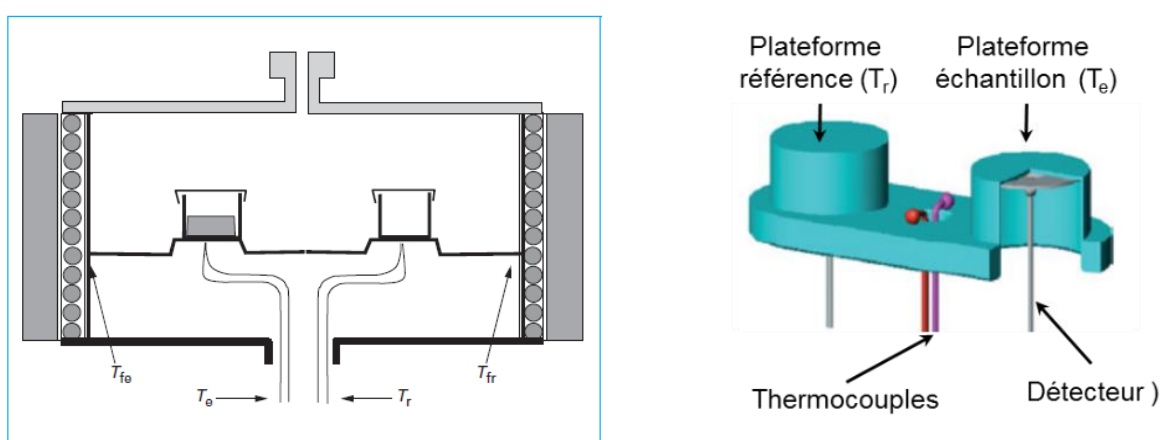


Figure 4-II : Schéma de l'intérieur d'un four DSC. T_{fe} et T_{fr} sont respectivement les températures du four : l'enceinte côté échantillon et côté référence. Il est à noter que le fait que $T_{fe} = T_{fr}$ permet d'assurer l'homogénéité de la température dans le four. T_e et T_r sont respectivement les températures de l'échantillon et de la référence [1].

Avant chaque série d'expériences, la ligne de base de l'appareil a été corrigée et les mesures de température et d'enthalpie ont été calibrées en utilisant de l'indium pur aux mêmes vitesses de balayage que celles utilisées dans les expériences. La plupart des balayages en températures (chauffage et refroidissement) ont été effectués à la vitesse de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Les mesures ont été réalisées sous atmosphère contrôlée grâce à un balayage continu d'azote sec ($50\text{ mL}/\text{min}$) durant toutes les mesures.

La masse d'échantillon utilisée est de quelques mg (inférieure à 6 mg). Les échantillons qui ne sont pas sujet à la sublimation ont été placés dans des creusets standards ouverts (containers en aluminium sans couvercle). Ceux qui se subliment à haute température ont, par contre, été placés dans des creusets en aluminium hermétiques.

Parfois, il est très difficile d'interpréter un thermogramme classique où plusieurs phénomènes peuvent se produire dans un même domaine de température comme la transition vitreuse (phénomène réversible) et le départ d'eau (phénomène irréversible). La calorimétrie différentielle à balayage à modulation de température (MDSC) est une forme évoluée de la DSC standard qui vient séparer les contributions qui dépendent de la température (phénomènes irréversibles) de celles qui dépendent de la vitesse de changement de la température dans la réponse de l'échantillon (phénomènes réversibles).

Pour rappel, le flux de chaleur (Φ) est exprimé par l'équation suivante :

$$\Phi = \frac{dQ}{dt} \quad \text{Eq 1. II}$$

Où :

Q : la chaleur.

t : le temps.

Nous avons :

$$\Delta Q = C_p \cdot \Delta T \quad \text{Eq 2. II}$$

C_p : la chaleur spécifique d'un matériau.

T : la température.

Le flux de chaleur peut s'exprimer aussi de la manière suivante :

- En absence de tout évènement thermique non réversible :

$$\frac{dQ}{dt} = C_p \left(\frac{dT}{dt} \right) \quad \text{Eq 3. II}$$

- En présence des évènements thermiques réversibles et non réversibles :

$$\frac{dQ}{dt} = C_p \left(\frac{dT}{dt} \right) + f(t, T) \quad \text{Eq 4. II}$$

Où :

$\frac{dT}{dt}$: la vitesse de chauffage.

$\frac{dQ}{dt} = \Phi$: le flux de chaleur.

$C_p \left(\frac{dT}{dt} \right)$: les contributions des évènements thermiques réversibles au flux de chaleur total.

$f(t, T)$: les contributions des évènements thermiques non réversibles au flux de chaleur total.

Pour déterminer le flux de chaleur correspondant aux évènements thermiques réversibles, une modulation de température est appliquée au cours d'une rampe ($5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) en température. Cette modulation consiste à appliquer une pulsation sinusoïdale ($\pm 0,663^{\circ}\text{C}/50 \text{ sec}$) à la rampe au cours du chauffage. Cette technologie permet de déterminer le flux de chaleur total, le flux de chaleur réversible et le flux de chaleur irréversible qui est la différence entre le flux de chaleur total et le flux de chaleur réversible. La température de :

- fusion est déterminée à T_{onset} .
- transition vitreuse est déterminée au point d'inflexion (figure 5-II).

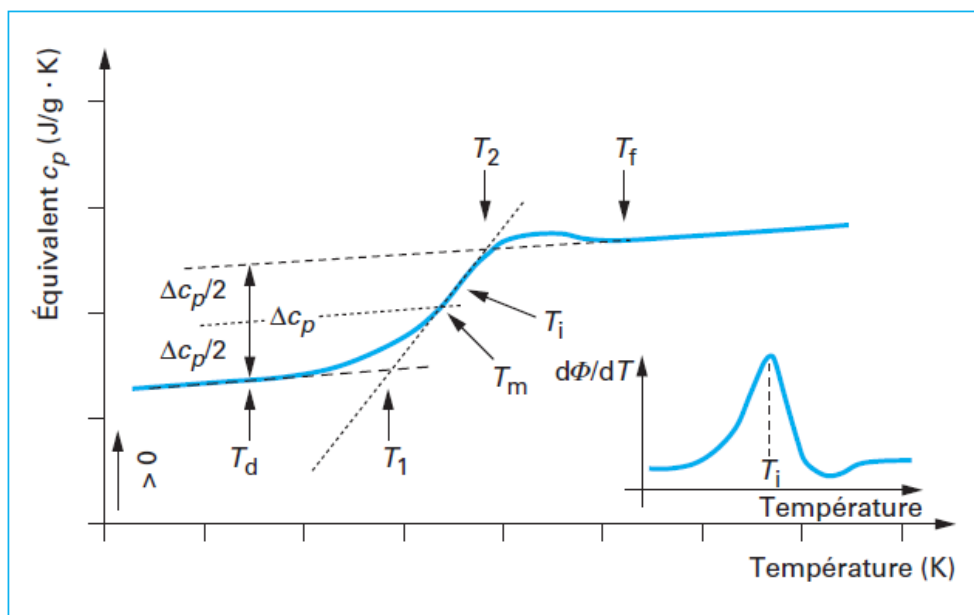


Figure 5-II : Illustration d'une transition vitreuse d'un échantillon amorphe lors d'un chauffage. T_d : température à partir de laquelle le signal s'écarte de la ligne de base du côté basses températures « basse température ». T_1 : température extrapolée de début-intersection de la ligne de base « basse température » et la tangente à la courbe au point d'inflexion. Souvent appelée T_{onset} , T_i : température au point d'inflexion de la courbe. T_m : température quand la moitié du saut ΔC_p a été atteint. Souvent appelé T_{midpoint} , T_2 : température extrapolée de fin-intersection de la ligne de base « haute température » et la tangente à la courbe au point d'inflexion. Souvent appelé T_{endset} , T_f : température de retour à la ligne de base « haute température ». $\frac{d\Phi}{dT}$: vitesse de variation du flux de chaleur avec la température. À T_i , $\frac{d\Phi}{dT}$ est maximale [1].

IV. Diffraction des rayons X

La diffusion des rayons X est une technique de caractérisation structurale directe et non destructive. Elle permet d'identifier l'état physique d'un matériau : amorphe ou cristallin. Dans le cas d'un matériau cristallin monodimensionnel, l'intensité diffusée s'exprime comme le produit du facteur de structure et d'une fonction d'interférence, la fonction de diffraction. On parle alors de diffraction. Le facteur de structure contient des informations sur le contenu de la maille et est utilisée pour déterminer les positions atomiques, alors que la fonction d'interférence est liée aux translations du réseau. La diffraction des rayons X permet donc d'identifier directement les formes polymorphiques et de déterminer leurs structures cristallographiques. Le principe de la diffusion des rayons X consiste à irradier un matériau par des ondes électromagnétiques de longueur d'onde λ dans le domaine des rayons X et à mesurer l'intensité des rayons X diffusés par un détecteur qui peut avoir différentes géométries (détecteur ponctuel, linéaire, courbe, bidimensionnel). Il existe principalement 2 types de configuration expérimentale. La configuration Debye-Scherrer en transmission dans laquelle le faisceau focalise sur l'échantillon et défocalise sur le détecteur. C'est typiquement le cas d'une expérience réalisée sur capillaire en utilisant le détecteur courbe *INEL*. La seconde est la configuration Bragg-Brentano en réflexion dans laquelle le faisceau est défocalisé au niveau de l'échantillon et focalisé sur le détecteur. C'est typiquement le cas d'expériences réalisées en plaquette en utilisant l'*Xpert*.

- Dans un matériau cristallin, les atomes/molécules forment un réseau. Le rayonnement X dans ce cas est diffracté par le cristal si et seulement si l'angle θ (thêta) entre le faisceau incident et les plans atomiques du cristal satisfait la loi de Bragg (figure 6-II) donnant naissance à un pic (raie) de diffraction.

$$2d \sin \theta = n \cdot \lambda \quad \text{Eq 5. II}$$

- Dans un matériau amorphe, les atomes/molécules sont arrangés de manière aléatoire et ne forment aucun réseau. Dans ce cas, les rayons X sont diffusés donnant naissance à un halo de diffusion.

Dans cette thèse, nous avons utilisé la diffraction des rayons X pour :

- (i) Identifier les phases cristallines et amorphes d'un matériau, détecter l'apparition d'éventuelles nouvelles phases au cours des divers traitements thermiques et mécaniques.

- (ii) Caractériser les états structuraux et microstructuraux des matériaux au cours des traitements thermiques et mécaniques.

Le diffractomètre utilisé est *Panalytical Xpert Pro* équipé d'un tube anticathode de cuivre qui permet de produire un faisceau de rayons X de longueur d'onde $\lambda_1 = 1,5405 \text{ \AA}$, $\lambda_2 = 1,544 \text{ \AA}$ et d'un détecteur *Xcelerator*.

L'échantillon est placé dans un capillaire en verre de *Lindemann* de 0,7 mm de diamètre de manière à réduire la quantité de matière à analyser par rapport à une expérience sur plaquette, et à limiter les effets d'orientations préférentielles. Dans ce cas, les expériences sont effectuées dans une configuration mixte. Le capillaire est animé d'un mouvement de rotation ce qui permet d'éviter les effets d'orientations préférentielles des cristallites, et de placer le plus grand nombre de grains en condition de diffraction. Pour chaque série d'analyses, le diffractomètre est calibré avec le NAC ($\text{Na}_2\text{Ca}.\text{Al}_2\text{F}_{14}$) qui se caractérise par des raies de Bragg très fines et isolées sur le domaine angulaire 12-102° en échelle de 2θ . Cette calibration sert principalement à l'analyse microstructurale, les raies de Bragg du NAC étant considérées refléter la résolution instrumentale sur un très large domaine angulaire.

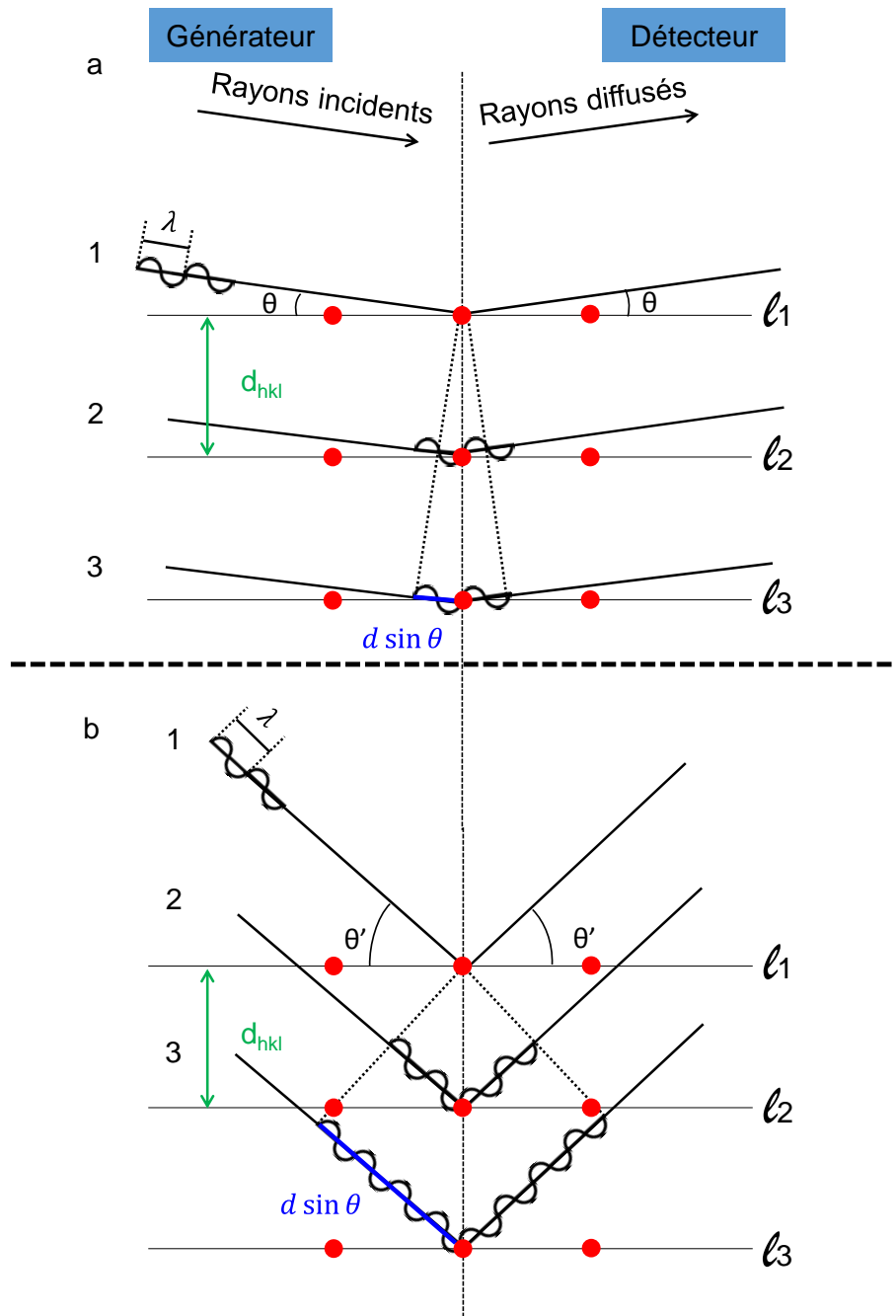


Figure 6-II : Schéma illustrant la loi de Bragg. l_1 , l_2 et l_3 sont des plans réticulaires parallèles d'une famille hkl espacés par une distance d .

a) Le plan 3 diffracte l'onde 3 avec un angle de diffraction θ qui est égal à l'angle d'incidence. L'onde 3 est retardée par rapport à l'onde 2 d'une marche de $d \sin \theta = \frac{\lambda}{2}$. Car le chemin parcouru est plus long. Donc, l'interférence est destructive.

b) Le plan 2 diffracte l'onde 3 avec un angle de diffraction θ' qui est égal à l'angle d'incidence. De ce fait, l'onde 3 est cette fois-ci retardée par rapport à l'onde 2 d'une marche de $d \sin \theta = 4 \left(\frac{\lambda}{2} \right) = 2\lambda$. Dans ce cas, la loi de Bragg est satisfaite pour un ordre de diffraction 2. Donc, l'interférence est constructive.

Les modifications au niveau de la microstructure : taille des cristallites et micro-contraintes engendrées par des traitements mécaniques d'un matériau cristallin ont été étudiées en analysant le profil du diffractogramme du matériau cristallin broyé. En fonction de la taille des cristallites et des micro-contraintes, la largeur des pics de Bragg varie de manière :

$$\beta_{tot} = \beta_{taille} + \beta_{contrainte} \quad \text{Eq 6. II}$$

Où :

β_{tot} : l'élargissement d'un pic à un angle de diffraction θ dû aux contributions de l'effet de taille sur les cristallites et de l'effet des micro-contraintes.

β_{taille} : l'élargissement d'un pic à un angle de diffraction θ dû aux réductions de la taille des cristallites.

$\beta_{contrainte}$: l'élargissement d'un pic à un angle de diffraction θ dû aux micro-contraintes.

Si les cristallites sont soumises à des micro-contraintes, les distances inter-réticulaires entre les plans imaginaires changent ($d+\delta d$) (figure 7-II). De ce fait, les conditions de diffraction de Bragg changent. Les angles de diffractions θ se décalent donnant une distribution de décalage des angles de diffraction ($\theta+\delta\theta$).

$$\lambda = 2 (d - \delta d) \cdot \sin(\theta + \delta\theta) \quad \text{Eq 7. II}$$

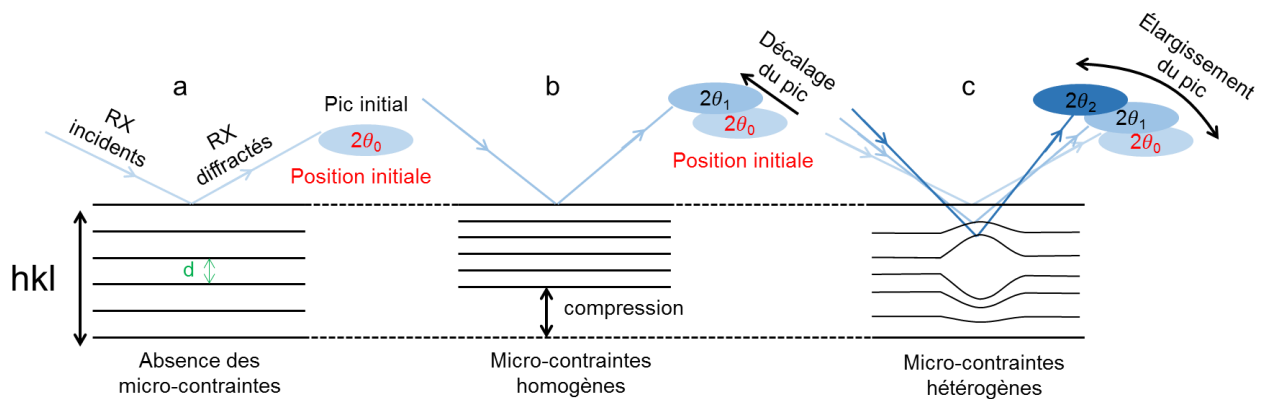


Figure 7-II : Illustration schématique de l'effet des micro-contraintes sur l'élargissement des pics de diffraction. La diffraction des rayons X (RX) par une famille de ses plans réticulaires (hkl) est suivie dans une direction donnée.

Une méthode approximative dérivée de la loi de Bragg peut être utilisée pour estimer l'amplitude de ces micro-contraintes ϵ .

$$\beta_{\text{contrainte}} = C \cdot \epsilon \cdot \tan \theta \quad \text{Eq 8. II}$$

Où :

C : constante dépendant de la nature des inhomogénéités des micro-contraintes.

$\epsilon = \frac{\delta d}{d}$: l'amplitude des micro-contraintes.

Williamson et *al.* ont proposé une méthode pour séparer les contributions aux élargissements des pics de Bragg qui sont dues à la réduction de taille des cristallites et aux micro-contraintes [2]. Cette méthode consiste à multiplier la largeur à mi-hauteur (FWHM) d'un pic par $\cos \theta$. Elle est simplifiée par l'équation suivante :

$$\cos \theta \cdot \beta_{\text{tot}} = \cos \theta \cdot (\beta_{\text{taille}} + \beta_{\text{contrainte}}) = \cos \theta \cdot \left(\left(\frac{K \cdot \lambda}{L \cdot \cos \theta} \right) + (C \cdot \epsilon \cdot \tan \theta) \right) \quad \text{Eq 9. II}$$

$$\cos \theta \cdot \beta_{\text{tot}} = \left(\frac{K \cdot \lambda}{L} \right) + C \cdot \epsilon \cdot \sin \theta \quad \text{Eq 10. II}$$

Cette équation est celle d'une ligne droite de type $y=a \cdot x+b$

Où :

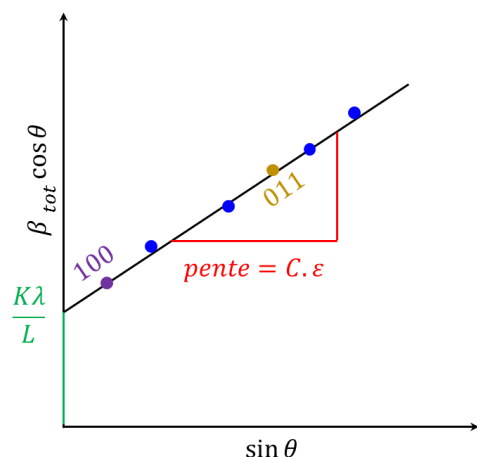
$a = C \cdot \epsilon$: la pente.

$b = \frac{K \cdot \lambda}{L}$: l'intersection de la droite avec l'axe des ordonnées.

En pratique, la représentation graphique des largeurs des pics $\beta_{\text{tot}} \cos \theta$ en fonction de $\sin \theta$ pour chaque pic de diffraction permet de déterminer graphiquement:

- la pente de la droite qui correspond à ϵ .
- l'intersection de la droite avec l'axe des ordonnées qui correspond à l'inverse de la taille cristalline.

Figure 8-II : Représentation graphique des largeurs des pics $\beta_{\text{tot}} \cos \theta$ (FWHM) en fonction de $\sin \theta$ pour plusieurs pics de diffraction (points). Les points violet et marron correspondent respectivement aux pics de diffraction des faces 100 et 001 d'un cristal.



V. Spectroscopie vibrationnelle (Raman et infrarouge)

La spectroscopie vibrationnelle est une technique d'analyse structurale indirecte non destructive. Dans un matériau moléculaire, elle permet de sonder la conformation des molécules [3] dans une gamme de fréquences entre 500 et 1800 cm^{-1} correspondant à la région des mouvements internes au squelette de la molécule appelée région de l'empreinte digitale de la molécule. Le nombre et la forme des bandes dépendront de l'organisation moléculaire. Dans un matériau cristallin, le nombre de bandes correspondant à un mode de vibration interne dépendra de la symétrie de la molécule et de celle du réseau. Il est donc possible d'identifier indirectement différentes formes polymorphiques. Lorsqu'une forme cristalline est désordonnée, les bandes de modes internes présentent des profils élargis qui peuvent recouvrir plusieurs bandes existantes dans des formes ordonnées. Il est souvent délicat de différencier un état cristallin désordonné et un état amorphe dans cette région spectrale. La seule analyse fiable pour effectuer cette différenciation est un examen du domaine basse fréquence. Ce domaine couvrant les nombres d'onde allant de 0 à 150 – 200 cm^{-1} permet l'étude des modes de réseau dans le cas d'états cristallins, ou modes collectifs de manière plus générale. Dans le cas d'amorphes, les modes collectifs qui donnent une contribution significative au spectre basse fréquence (LFRS) se limitent souvent aux interactions entre molécules premières voisines. Le spectre est alors une densité d'états de vibration, qui ne présente aucune bande résolue et qui reproduit grossièrement l'enveloppe des modes de réseau existant dans les différentes formes cristallines. Il existe donc une très forte similitude entre l'analyse vibrationnelle à basse fréquence et l'analyse par diffusion des rayons X. Les phonons ou modes de réseau sont les signatures de l'état cristallin et de sa symétrie, comme les raies de Bragg par diffraction des rayons X. La densité d'états de vibration correspond au halo diffus observé par diffusion des rayons X sur un matériau amorphe. Ce type d'analyse à basse fréquence est essentiellement réalisable par spectroscopie Raman. La spectroscopie Raman basse fréquence présente une très forte sensibilité pour détecter et identifier les premières traces de cristallisation, et discriminer des états nanocristallins d'états amorphes.

La spectroscopie vibrationnelle permet de révéler sans ambiguïté la formation de liaisons Hydrogène, dans une gamme de fréquences où sont détectés des mouvements d'étirement de liaisons C = O, N – H, O – H. Ce type de liaisons est souvent impliqué dans la stabilité des formes cristallines et donc dans les transformations de phases des matériaux moléculaires.

A. Spectroscopie Raman

L'un des avantages de la spectroscopie Raman est la possibilité d'analyser un échantillon sans préparation spécifique préalable. Cette technique n'est pas sensible à la présence d'humidité, comme pour l'infrarouge, et aucune précaution n'est à prendre pour le conditionnement de l'échantillon. Par contre, un inconvénient majeur peut résulter d'une contribution plus ou moins importante du phénomène de fluorescence qui peut polluer très fortement le spectre Raman, rendant inexploitable le signal Raman très faible devant la fluorescence.

La spectroscopie Raman consiste à illuminer l'échantillon par une lumière monochromatique, de longueur d'onde λ_0 , généralement produite par une source laser. La majeure partie de cette lumière incidente est diffusée élastiquement alors que la diffusion inélastique, relative aux mouvements des noyaux atomiques est environ 10^6 fois moins intense que la diffusion élastique. C'est toute la complexité de la spectroscopie Raman. Elle nécessite des détecteurs ultra sensibles pour détecter de très faibles signaux, qui ne doivent surtout pas être illuminés par le signal diffusé élastiquement. Dans le cas de spectromètres de type dispersif, la lumière diffusée élastiquement est soit filtrée (à l'aide de différents types de filtres) soit dispersée à l'aide de réflexions successives sur des réseaux (monochromateurs) configurés de manière à avoir une longue distance focale.

1) Principe

La spectroscopie Raman correspond à un phénomène de diffusion (décrit figure 9-II), dans lequel l'énergie des photons incidents transférée aux molécules les plaçant dans un état d'énergie virtuel. L'énergie est spontanément restituée,

- (i) sans changement d'énergie, c'est la diffusion Rayleigh
- (ii) avec une énergie plus faible ou plus forte, plaçant la molécule dans des états d'énergie plus élevée (diffusion Stokes) ou plus bas (diffusion antiStokes) que l'état initial. L'intensité du signal diffusé est proportionnelle à la population du niveau initial, et de ce fait la diffusion Stokes est plus intense et donc généralement analysée.

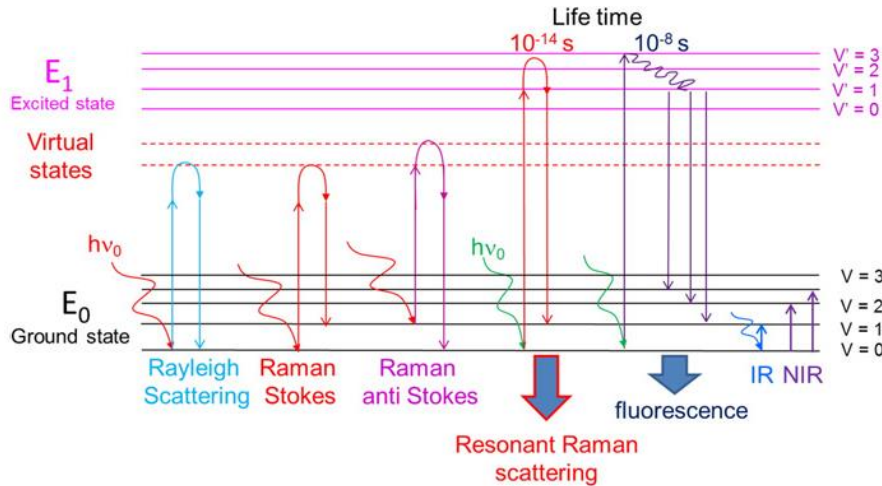


Figure 9-II : Représentation schématique des différentes transitions entre les différents niveaux d'énergie d'une molécule [3].

Le champ électrique associé à la radiation électromagnétique émise par un laser a pour effet de déformer la distribution de charges et donc les orbitales moléculaires. La polarisabilité (α) est le paramètre qui traduit la facilité de déformer un nuage électronique sous un champ électrique (E) créant ainsi un moment dipolaire induit ($P = \alpha.E$). Une condition nécessaire pour qu'un mode ait une activité Raman est qu'il engendre un changement de polarisabilité, c'est-à-dire une déformation du nuage électronique. Ainsi, les mouvements d'étirements (*stretching*) de liaisons chimiques ont souvent une activité Raman importante par rapport à des mouvements de déformation angulaire (*bending*). La polarisabilité augmente également avec le nombre d'électrons de la molécule, avec la taille de la molécule, la longueur de la liaison chimique et est inversement proportionnelle à la constante de force. Une propriété importante à souligner dans le cas de nos études est que la polarisabilité est bien plus importante pour des liaisons π que pour des liaisons de type σ . La conséquence directe est que le signal Raman des principes actifs est beaucoup plus intense que celui des excipients.

L'intensité Raman dans le processus de diffusion Stokes a pour expression :

$$I_{Raman}(\nu_0 - \nu) \propto NI_0[n(\nu) + 1](\nu_0 - \nu)^4 \left[\vec{e}_f \left(\frac{\partial \vec{\alpha}}{\partial Q} \right) \vec{e}_j \right]^2 \quad \text{Eq 11. II}$$

Où :

N : nombre de molécules.

$[n(\nu) + 1]$: facteur de Bose Einstein, avec $n(\nu) = \frac{1}{e^{\frac{h\nu}{kT}} - 1}$.

\vec{e}_f et \vec{e}_j : sont respectivement les vecteurs unitaires définissant les orientations du champ électrique incident et diffusé.

Il est notable que l'intensité Raman dépend directement de la fréquence absolue à la puissance 4 d'un mode de vibration. Cette dépendance de l'intensité en $(\nu_0 - \nu)^4$ a une incidence sur le choix de la longueur d'onde de la source laser. Ainsi choisir une longueur d'onde élevée (ex : 785 nm) aura pour effet de diminuer de manière drastique l'intensité d'un mode de vibration activé par une longueur d'onde plus faible (ex : 514,5 nm). À cet effet, s'ajoute la sensibilité des détecteurs usuels pour analyser la lumière diffusée dans le domaine du visible, qui diminue très fortement vers 1600 cm^{-1} en utilisant une diode laser émettant à 785 nm.

L'utilisation d'une telle source laser est pourtant régulièrement utilisée car elle permet d'éviter ou de limiter la contribution du phénomène de fluorescence comme le montre la figure 9-II. On voit clairement que le phénomène de fluorescence peut être provoqué par des molécules placées dans un état d'énergie excité. De ce fait, une source produisant des photons de plus faible énergie peut permettre d'éviter ce phénomène.

2) Equipements et conditions expérimentales

Les analyses Raman ont été effectuées sur 2 spectromètres Raman de type dispersif.

Les analyses Raman à basse fréquence (5 - 300 cm^{-1}) ont été réalisées sur le spectromètre *XY DILOR* équipé d'un laser *Coherent* à mélange de gaz (Argon-Krypton en sélectionnant la longueur d'onde de 647,1 nm, de manière à limiter la contribution du phénomène de fluorescence, souvent induit par l'effet du broyage mécanique. Le spectromètre est équipé d'un système très dispersif composé d'un triple monochromateur (3 réseaux de 1800 traits/mm) configurés par rapport au détecteur pour avoir une distance focale de 800 mm. Un jeu de 3 fentes est utilisé pour l'ajustement de la résolution spectrale à 1 cm^{-1} et la réjection de la lumière diffusée élastiquement en dessous de 5 cm^{-1} , permettant ainsi d'analyser un domaine de fréquence allant de 5 à 300 cm^{-1} pour la longueur d'onde de 647,1 nm. Le détecteur CCD (Charge Coupled Device) est refroidi par l'azote liquide, le maintenant à une température de -70°C environ. L'intérêt d'un tel dispositif très dispersif est d'accéder à une information très basse fréquence qui sera décryptée dans un paragraphe suivant. L'inconvénient majeur est la faible intensité du signal Raman collecté. La détection des modes de réseau, ou de la densité d'états de vibration des états amorphes est très sensible et est très bien adaptée à des montages très dispersifs. Par contre, l'intensité du signal diminue significativement lorsqu'on s'écarte de

l'excitatrice (voir formule de l'intensité Raman : Eq 11.II). De ce fait, l'aspect dispersif devient un inconvénient majeur pour l'analyse des modes internes. Par conséquent, l'analyse des modes internes a été réalisée sur le spectromètre *Renishaw InVia*.

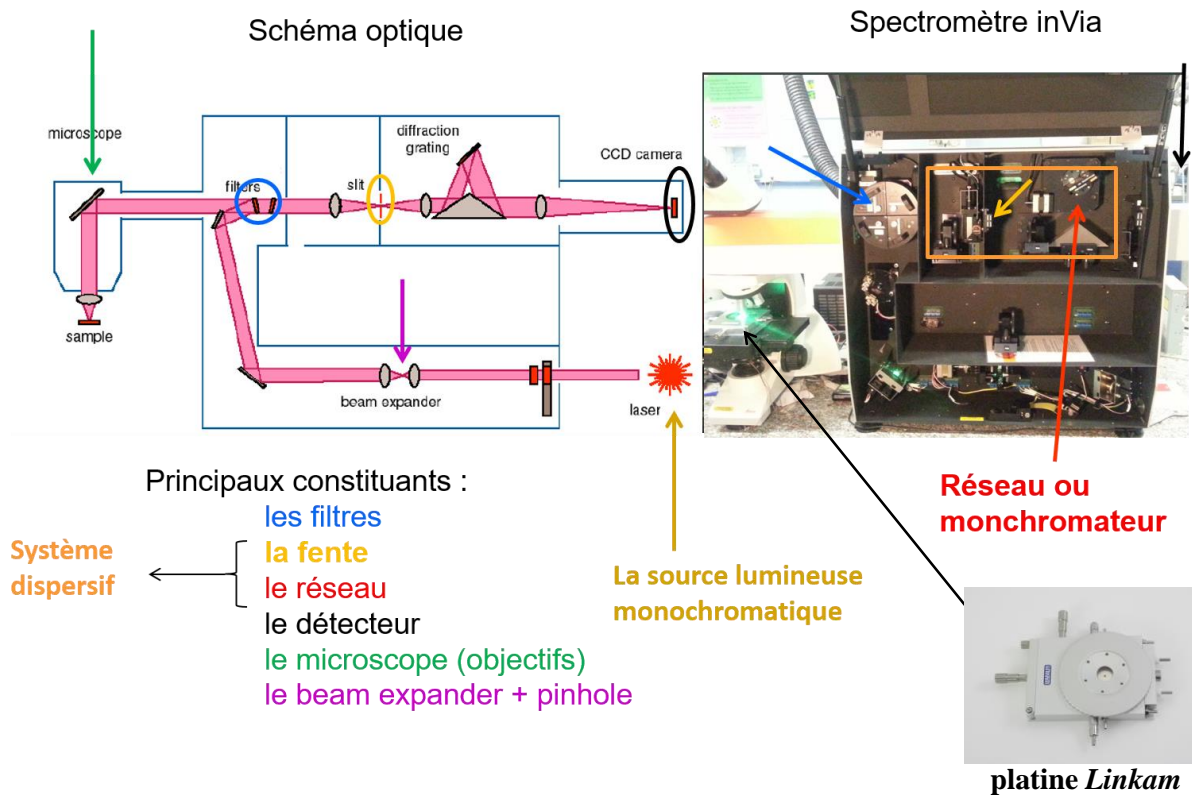


Figure 10-II : Spectromètre Raman et équipement pour les analyses en température : platine *Linkam*. Image du spectromètre Raman *Renishaw InVia* et la platine *Linkam* utilisés dans cette thèse et représentation schématique des éléments d'un spectromètre (à gauche).

Le spectromètre *Renishaw InVia* (figure 10-II) est composé d'un simple réseau. Le spectromètre est équipé de 2 sources laser de longueurs d'onde de 514,5 nm et de 785 nm, associées respectivement à un réseau de 1800 et 1200 traits/mm qui assure dans chaque cas une résolution de $2,5 \text{ cm}^{-1}$. La distance focale du spectromètre est de 250 mm. La détection du signal Raman s'effectue au moyen d'un détecteur CCD refroidi par effet Pelletier. L'acquisition de données s'effectue à l'aide du logiciel *Wire 4*.

Le système dispersif d'analyse est couplé à un microscope *Leica*, qui permet la focalisation du faisceau laser via un objectif. Le choix de l'objectif ainsi que de la longueur d'onde conditionnent le domaine spatial analysé. Si la taille du spot est bien restituée par la formule $L = \frac{1,22\lambda}{ON}$ (ON étant l'ouverture numérique), la profondeur analysée est principalement liée à la transparence de l'échantillon pour la longueur d'onde du faisceau utilisée. L'ouverture

numérique varie généralement de manière inverse avec la distance de travail et est donc importante pour les forts grossissements. La prise de spectres à différentes températures nécessite de focaliser à l'intérieur d'une platine *Linkam* (figure 10-II) et donc d'utiliser un objectif doté d'une longue distance focale. Le meilleur compromis pour nos analyses a été d'utiliser un objectif 50X de longue distance de travail, ce qui permet d'analyser un volume correspondant à un spot de $\varnothing = 1 \mu\text{m}$ de diamètre sur une profondeur de $H = 200 \mu\text{m}$ environ dans le cas du sulindac (figure 11-II).

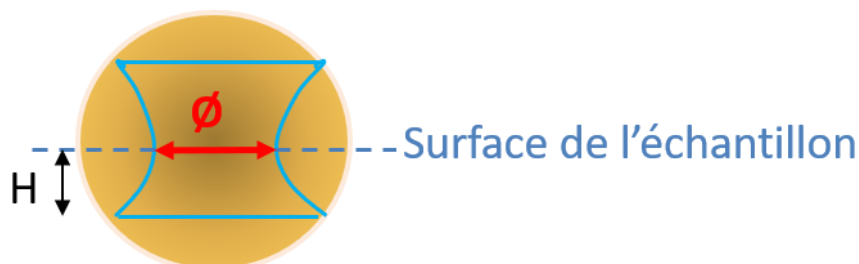


Figure 11-II : Volume d'échantillon analysé (spot). H et \varnothing correspondent respectivement à la profondeur et la surface du spot.

Dans ce type d'analyses par micro-spectroscopie, il est important de s'affranchir du problème de sous échantillonnage, c'est-à-dire confirmer si l'analyse du domaine spatial est représentative de l'échantillon. Il convient donc de sonder différents points et de dupliquer les investigations pour confirmer une évolution en température, par exemple.

3) Analyse des spectres basse fréquence

La spectroscopie Raman est l'une des seules techniques qui permet l'analyse des différents types de mouvements dans un composé moléculaire organique. En considérant la molécule comme rigide, on peut distinguer 3 catégories de mouvements.

(i) Les mouvements intra moléculaires qui s'étendent au-delà de 200 cm^{-1} , et qui, les signatures de la conformation de la molécule (de 500 à 1600 cm^{-1}) et les mouvements d'étirement des liaisons C – H et O – H, à plus haute fréquence (2000 – 4000 cm^{-1}) permettant l'analyse de liaisons hydrogène.

(ii) À plus basse fréquence (0 – 200 cm^{-1}), on détecte les modes collectifs inter moléculaires, c'est-à-dire les modes de réseau dans un état cristallin ou la densité d'états de vibration dans le cas d'un état amorphe. Il s'agit généralement de mouvements quasi-harmoniques qui sont

faiblement dépendant de la température et caractéristiques de l'organisation structurale sur différentes échelles.

(iii) Sur un domaine très basse fréquence plus restreint ($0 - 100 \text{ cm}^{-1}$, en fonction du type de désordre), on détecte des mouvements semi inter / semi intra moléculaires, correspondant à des mouvements de groupements d'atomes dans la molécule ou même de la molécule complète indépendamment des molécules voisines. Cette contribution est généralement appelée diffusion quasi-élastique (QES) et correspond à des mouvements anharmoniques activés thermiquement. Ils sont dans certains cas identifiés comme des mouvements relaxationnels rapides (*β -fast motions*) et leur dépendance en température permet d'analyser les transformations de phases de mise en ordre (désordre).

La richesse mais aussi la complexité d'un spectre Raman basse fréquence résulte de la superposition des contributions de ces deux derniers types de mouvements. Pour tirer une information correcte de ces deux types d'information, il convient d'abord de les séparer à l'aide d'une procédure d'ajustement des spectres décrite sur la figure 12-II réalisée sur l'intensité réduite, obtenue par conversion de l'intensité Raman à partir de [4, 5] :

$$I_r(\omega) = \frac{I_{Ram}(\omega, T)}{[n(\omega) + 1] * \omega} \quad \text{Eq 12. II}$$

Où n est le facteur de Bose-Einstein (facteur de température) :

$$n = \frac{1}{e^{\frac{h\nu}{kT}} - 1} \quad \text{Eq 13. II}$$

Cette transformation permet de corriger les déformations des profils de bandes à très basse fréquence induites par le facteur de température. Il est notable que cette transformation a pour effet d'exacerber la diffusion quasi-élastique par rapport aux mouvements vibrationnels inter-moléculaires. C'est donc la contribution dominante dans la représentation du spectre en intensité réduite. Il est ainsi possible de mesurer dans cette représentation le degré de désordre d'un état cristallin par rapport à un autre état cristallin ou à un état complètement désordonné amorphe [6]. La contribution de la QES au LFRS est généralement décrite par une fonction Lorentzienne centrée à zéro, alors que la contribution vibrationnelle est généralement décrite par une loi log normale.

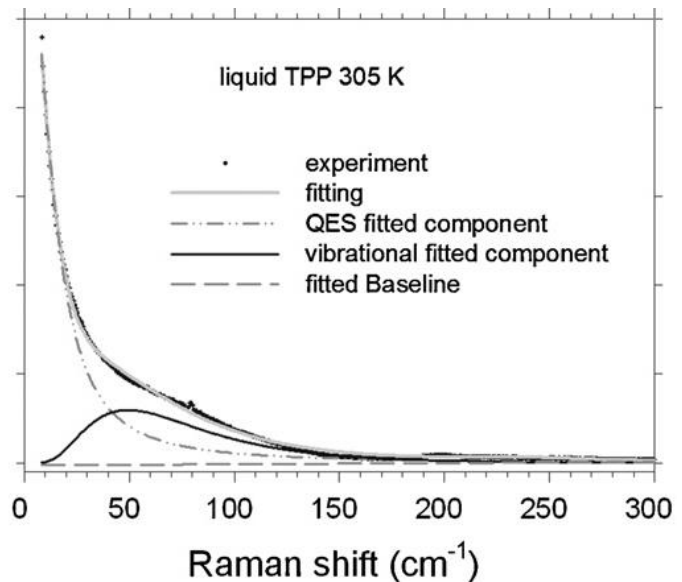
- **Après soustraction** de cette contribution Lorentzienne l'intensité réduite est convertie en susceptibilité Raman (χ'') selon :

$$\chi'' = (I_r(\omega) - I_{QES}(\omega)) * \omega \quad \text{Eq 14. II}$$

La susceptibilité Raman est reconnue comme étant une représentation très proche de la densité vibratoire des états (VDOS, $G(\omega)$) obtenue par diffusion inélastique des neutrons, fournissant la signature de l'organisation structurale à courte portée dans les états fortement désordonnés y compris les états amorphes [7]. Cette représentation en susceptibilité Raman fait émerger aux très faibles nombres d'ondes le pic Boson (tracé en pointillés sur la figure 12-II) considéré comme la signature vibratoire universelle des états amorphes. Il traduit la déviation du comportement en ω^2 de la densité d'états de vibration aux très faibles nombres d'onde. Pour les états cristallins, le spectre $\chi''(\omega)$ est composé de modes de réseau caractérisant l'empreinte cristalline des polymorphes.

La contribution vibrationnelle au LFRS a une faible dépendance à la température. Par conséquent, les spectres $I_r(\omega)$ ont été normalisés par l'intensité intégrée entre 70 et 150 cm^{-1} , domaine dans lequel la procédure d'ajustement montre une très faible contribution des mouvements relaxationnels. Le tracé de l'intensité quasi-élastique en fonction de la température ($I_{QES}(T)$) est généralement obtenu en intégrant l'intensité réduite normalisée, dans la gamme de 10 - 30 cm^{-1} , où la contribution de la diffusion quasi-élastique est très forte par rapport à celle des mouvements vibrationnels.

Figure 12-II : Description de la procédure d'ajustement afin d'étudier séparément les contributions du quasi-élastique (QES) et les contributions vibrationnelles dans un verre de TPP à titre d'exemple [8].



Traitement du spectre Raman dans le domaine moyenne fréquence (500-1800 cm^{-1}).

Au-delà de 50 cm^{-1} pour des températures pas trop élevées, *i.e* température ambiante (domaine d'analyse de nos systèmes), le facteur de température ne déforme plus le profil des bandes Raman. Une correction de la ligne de base du spectre généralement ajustée par un

polynôme d'ordre 1 à 3 [9-11] est réalisée et suivie d'une normalisation par l'intensité d'une bande ou d'un groupe de bandes judicieusement choisi.

B. Spectroscopie infrarouge

1) Principe

Les spectroscopies infrarouge et Raman fournissent des informations similaires et peuvent être considérées comme des techniques complémentaires par considération des principes physiques à la base de l'activité des modes de vibration. Si la spectroscopie Raman est sensible à la déformation du nuage électronique, l'absorption infrarouge (IR) nécessite qu'un mode de vibration de la molécule engendre un changement de moment dipolaire, c'est-à-dire modifie la répartition des charges au sein de la molécule, pour être actif. De ce fait, le mode d'excitation est différent pour les deux techniques, la spectroscopie IR ne nécessitant pas l'utilisation d'une source lumineuse monochromatique mais simplement une source d'énergie infrarouge. Au niveau quantique, l'activité IR nécessite que l'énergie restituée après absorption corresponde rigoureusement à la différence d'énergie entre deux niveaux successifs (figure 9- II). Les différences entre les deux types de spectroscopie IR et Raman, sont inhérentes aux processus physiques impliqués dans les processus de diffusion et d'absorption. Ainsi, les elongations symétriques induisent des changements de polarisabilité et une activité Raman importants, alors que les elongations antisymétriques produisent plutôt des modifications de la distribution de charge et donc une activité IR significative. Ces différences sont responsables des avantages et des inconvénients de chaque technique. La figure 9-II montre clairement que les spectres IR ne seront pas pollués par le phénomène de fluorescence. Par contre, les vibrations des molécules d'eau donnent une contribution très intense aux spectres IR, même en très faible proportion, ce qui nécessite des précautions drastiques et des modes de préparation d'échantillon spécifiques à la technique.

2) Équipement et conditions expérimentales

Des mesures par spectroscopie infrarouge à Transformée de Fourier ont été réalisées dans deux configurations différentes : mesures ATR (Attenuated Total Reflectance) et mesures par microspectrométrie infrarouge.

Mesures ATR : Les mesures ont été réalisées sur le spectromètre *IRTF Vertex 70 (Bruker)* équipé d'un détecteur MCT et d'un accessoire ATR diamant mono réflexion (*Golden*

Gate, Specac). Les spectres ont été enregistrés en effectuant 32 scans entre 4000 et 400 cm^{-1} avec une résolution spectrale de 1 cm^{-1} .

Mesure par microspectrométrie infrarouge : Les mesures ont été effectuées en mode transmission en utilisant un microscope Hyperion 3000 (*Bruker*) couplé à un spectromètre infrarouge à Transformée de Fourier *Vertex 70 (Bruker)*. Le microscope est équipé d'un détecteur MCT. 128 balayages ont été enregistrés à une résolution spectrale de 4 cm^{-1} dans la gamme spectrale de 650 à 4000 cm^{-1} en utilisant un objectif *cassegrain* 36x (NA=0.5). La zone d'intérêt a été sélectionnée en ajustant l'ouverture des diaphragmes de sorte que seule la zone d'intérêt soit analysée.

3) Analyse des spectres

L'analyse des spectres infrarouge ne nécessite pas un traitement particulier sauf la correction de la ligne de base du spectre qui est estimée par un polynôme d'ordre 5 [12]. Cela permet d'éliminer le signal perturbateur qui est dû au phénomène de diffusion, aux effets d'interférences, à la profondeur de pénétration de lumière....

VI. Références

1. *Analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC)*. 2010: Editions T.I.
2. Williamson, G.K. and W.H. Hall, *X-ray line broadening from fided aluminium and wolfram*. Acta Metallurgica, 1953. **1**(1): p. 22-31.
3. Hédoux, A., *Recent developments in the Raman and infrared investigations of amorphous pharmaceuticals and protein formulations: A review*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2016. **100**: p. 133-146.
4. Galeener, F.L. and P.N. Sen, *Theory for the first-order vibrational spectra of disordered solids*. Physical Review B, 1978. **17**(4): p. 1928-1933.
5. Shuker, R. and R.W. Gammon, *Raman-scattering selection-rule breaking and the density of states in amorphous materials*. Physical Review Letters, 1970. **25**(4): p. 222-225.
6. Malfait, B., et al., *Capabilities of low-wavenumber Raman spectroscopy for analyzing the mechanism of devitrification of molecular glasses (Book review)*. 2019.
7. Hédoux, A., et al., *Low-frequency vibrational excitations in the amorphous and crystalline states of triphenyl phosphite: A neutron and Raman scattering investigation*. Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics, 2001. **63**(14): p. <xocs:firstpage xmlns:xocs=""/>.
8. Hédoux, A., Y. Guinet, and M. Descamps, *The contribution of Raman spectroscopy to the analysis of phase transformations in pharmaceutical compounds*. International Journal of Pharmaceutics, 2011. **417**(1): p. 17-31.
9. Lieber, C. and A. Mahadevan-Jansen, *Automated method for subtraction of fluorescence from biological Raman spectra*. Applied Spectroscopy, 2003. **57**(11): p. 1363-1367.
10. Hu, H., et al., *Improved Baseline Correction Method Based on Polynomial Fitting for Raman Spectroscopy*. Photonic Sensors, 2018. **8**(4): p. 332-340.
11. Hu, H.B., et al., *Baseline correction method for Raman spectra based on piecewise polynomial fitting*. 2018. p. 108321D-108321D-6.
12. Rinnan, Å., F.v.D. Berg, and S.B. Engelsen, *Review of the most common pre-processing techniques for near-infrared spectra*. Trends in Analytical Chemistry, 2009. **28**(10): p. 1201-1222.

Chapitre III

Effets structuraux et thermodynamiques des traitements thermomécaniques sur le sulindac

Sommaire

I.	Présentation du sulindac	74
II.	Transformation du sulindac	76
	A. Effets de la température.....	76
	1) Présentation du liquide trempé.....	76
	2) Recristallisation du sulindac amorphe obtenu par trempe brutale et profonde du liquide	80
	3) Mise en évidence de la transformation polymorphique I→IV.....	83
	4) Description structurale de la forme IV du sulindac	86
	B. Effets du broyage mécanique	88
	1) Présentation de l'amorphe obtenu par un broyage long (10h).....	88
	2) Evolution structurale du sulindac au cours du broyage	91
	3) Détermination de la cinétique d'amorphisation par broyage	93
	4) Evolutions thermodynamiques et structurales au cours du chauffage du sulindac obtenu après différents temps de broyage.....	94
	5) Recristallisation du sulindac amorphe obtenu après différents temps de broyage	96
	6) Mise en évidence de la transition polymorphique II→I du sulindac au chauffage	98
	7) Impact de la microstructure sur la transformation polymorphique II→I..	104
III.	Influence de la surface spécifique sur la stabilité physique du liquide trempé.....	106
IV.	Influence de la voie d'amorphisation sur la stabilité physique de la forme I obtenue par recristallisation.....	108
V.	Conclusion	112
VI.	Références.....	114

I. Présentation du sulindac

Le sulindac ou {(1Z)-5-fluoro-2-méthyl-1-[4-(méthylsulfinyl)benzylidène]-1H-indène-3-yl}d'acide acétique est un principe actif aux propriétés anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) appartenant à la famille des dérivés hétérocycliques et aryliques de l'acide acétique. La formule chimique brute du sulindac est $C_{20}H_{17}FO_3S$ et sa structure chimique développée est représentée sur la figure 1-III. Sa masse molaire est 356,412 g/mol.

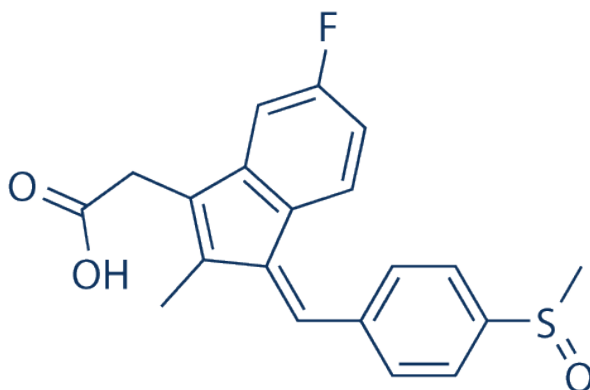


Figure 1-III : Représentation de la molécule du sulindac.

Les principales propriétés physiques connues du sulindac sont reportées dans le tableau 1-III. Trois polymorphes cristallins ont déjà été signalés : les formes I, II et IV dont les symétries cristallines correspondent respectivement aux groupes d'espace $P2_1/c$ [1], $Pbca$ [2] et $P2_1/c$ [3]. La littérature indique que la température de fusion et l'enthalpie de fusion de la forme I sont $T_f^I = 187^\circ\text{C}$ et $\Delta H_f^I = 66 \text{ J/g}$ et que celles de la forme II sont $T_f^{II} = 186^\circ\text{C}$ et $\Delta H_f^{II} = 85 \text{ J/g}$ [3, 4]. Selon les lois de Burger [5, 6], étant donné que le point de fusion le plus élevé est associé à l'enthalpie de fusion la plus basse, les formes I et II devraient former un système énantiotrope. Ce point est également prévu par les courbes de solubilité des formes I et II dans l'acétate d'éthyle déterminées par Tung et *al.* [7] dans la plage de températures [6°C ; 54°C] (figure 2-III). Par extrapolation à haute température, ces courbes devraient se croiser aux alentours de 160°C , ce qui suggère une inversion de la stabilité physique des formes II et I à cette température [8]. Cependant, jusqu'à présent, la transition entre ces deux formes n'a jamais été directement observée à l'état solide, ce qui suggère que la forme II peut facilement être surchauffée au-dessus de la température de transition attendue vers la forme I. La relation entre la forme IV et les autres formes du sulindac reste méconnue. Au cours du chauffage, la forme IV fond à 130°C et recristallise tout de suite vers la forme I [3].

Forme polymorphique	T _f (°C)	ΔH _f (J/g)	Références
I	190	64	[4]
II	185	85	[3, 4]

Tableau 1-III : Températures et enthalpies de fusion des formes I et II du sulindac.

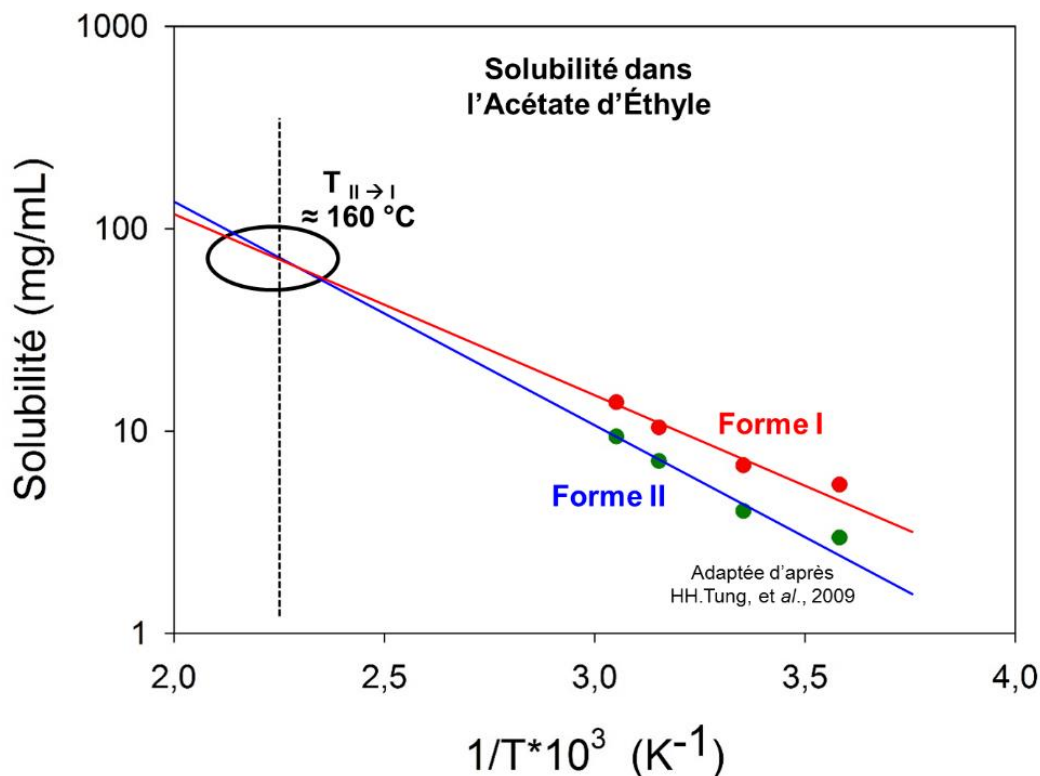


Figure 2-III : Limite de solubilité des formes I et II du sulindac dans l'acétate d'éthyle en fonction de l'inverse de la température.

La figure 3-III montre la courbe d'analyse thermogravimétrique (ATG) du sulindac commercial enregistrée lors d'un chauffage à 5°C/min. Elle révèle une perte de masse notable au-dessus de 200°C correspondant à une dégradation chimique du matériau. Le sulindac apparaît donc thermiquement stable jusqu'à 200°C.

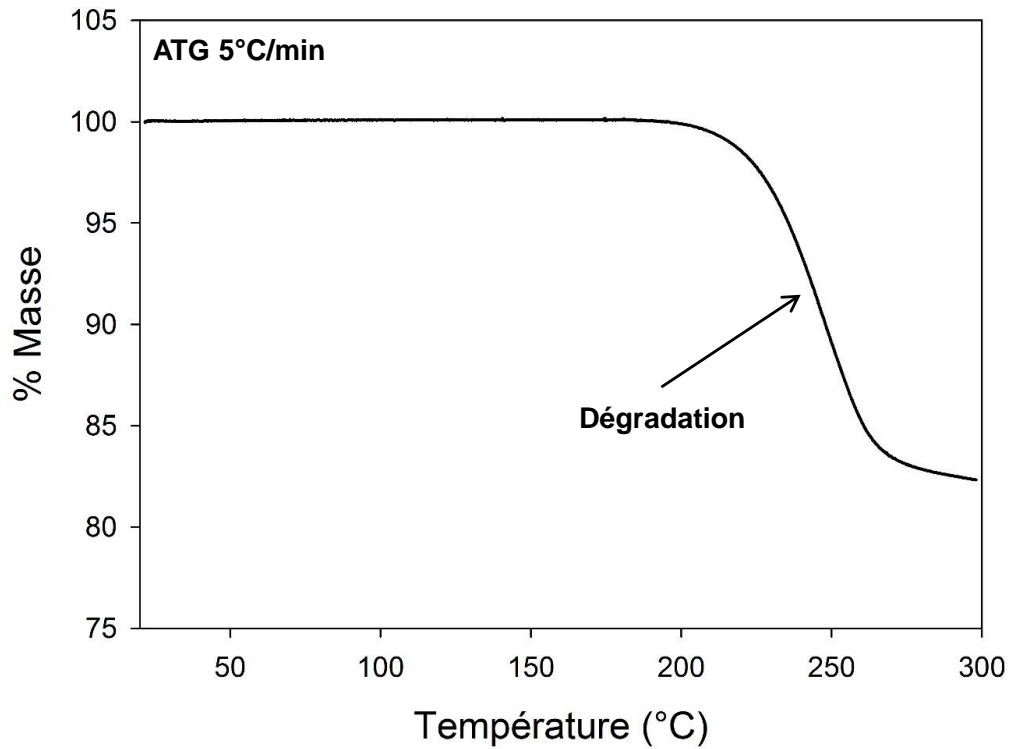


Figure 3-III : Courbe d'analyse thermogravimétrique du sulindac commercial enregistrée lors d'un chauffage à 5°C/min.

II. Transformation du sulindac

A. Effets de la température

1) Présentation du liquide trempé

La figure 4-III montre le diffractogramme du sulindac commercial enregistré à température ambiante (TA). Il présente de nombreuses raies de Bragg indiquant le caractère cristallin de la forme commerciale. Les raies correspondent à une maille orthorhombique de groupe d'espace $Pbca$ [2], caractéristique de la forme II du sulindac.

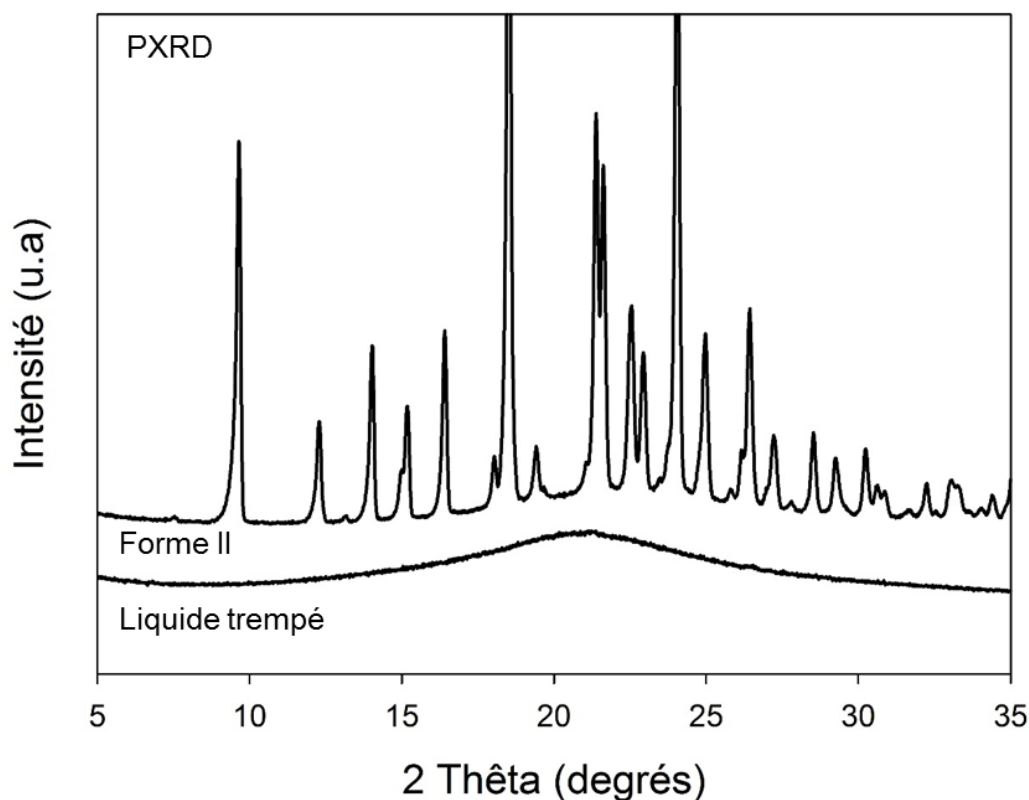


Figure 4-III : Diagrammes de diffraction du sulindac commercial et du liquide trempé enregistrés à TA.

La figure 5-III montre les scans DSC enregistrés lors d'un chauffage et d'un refroidissement à 5°C/min du sulindac.

Le run 1 correspond au chauffage du sulindac commercial (forme II). Il montre un pic endothermique intense à haute température correspondant à la fusion de la forme II. La température et l'enthalpie de fusion sont respectivement $T_f = 186^\circ\text{C}$ et $\Delta H_f = 85 \text{ J/g}$. Ces valeurs sont en accord avec celles de la littérature [3, 4].

Le run 2 correspond au refroidissement du sulindac liquide issu de la fusion de la forme II (run 1). Il ne montre aucun pic exothermique de cristallisation. Cela signifie que le sulindac liquide peut être facilement sous-refroidi dans la DSC à 5°C/min. Le diffractogramme du liquide trempé est reporté sur la figure 4-III. Il ne présente aucune raie de Bragg et montre un halo de diffusion caractéristique de l'état amorphe. Cela confirme que le sulindac peut être sous-refroidi facilement.

Le run 3 (figure 5-III) correspond au chauffage du liquide sous-refroidi. Il montre un saut de chaleur spécifique d'amplitude $\Delta C_p = 0,40 \text{ J/g}^\circ\text{C}$, caractéristique d'une transition vitreuse à $T_g = 75^\circ\text{C}$. Au-dessus de T_g , aucun pic exothermique de cristallisation n'est détecté. Le

sulindac apparaît donc comme un bon formateur de verre car il peut être facilement sous-refroidi et il résiste à la recristallisation lors d'un chauffage à une vitesse modérée (5°C/min).

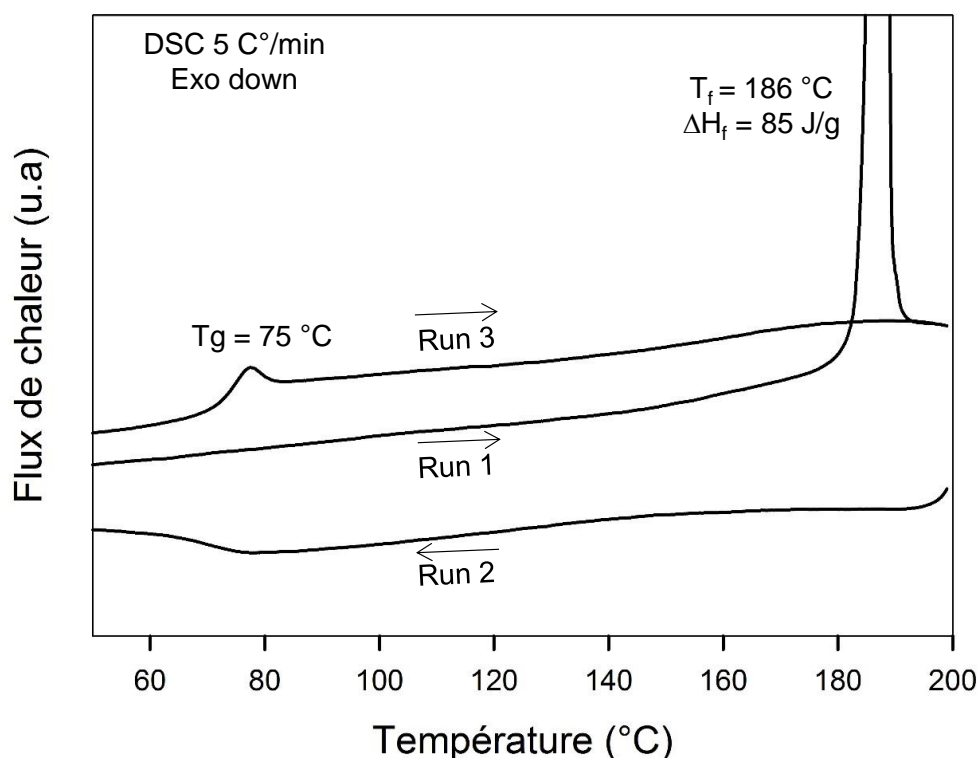


Figure 5-III : Scans DSC du sulindac enregistrés à 5°C/min :

Run 1 : chauffage du sulindac commercial.

Run 2 : refroidissement du liquide obtenu à l'issue du run 1.

Run 3 : chauffage du liquide sous-refroidi.

La figure 6-III montre le spectre Raman basse fréquence (LFRS) entre 5 et 200 cm^{-1} du sulindac vitreux à température ambiante. C'est le spectre typique d'un matériau très désordonné qui ne présente aucun pic de phonon lié à un mode de réseau.

La figure 7a-III montre clairement une forte dépendance en température des spectres pour des fréquences inférieures à 50 cm^{-1} , liée au comportement anharmonique de la contribution quasi-élastique (QES). Les mouvements détectés dans cette fenêtre spectrale sont généralement à l'origine de transformations de phases désordre/ordre. Le tracé de l'intensité QES en fonction de la température permet d'analyser ce type de transformation de phase en fournissant des informations sur le degré de désordre d'états transformés métastables. Au-dessus de 50 cm^{-1} , les spectres sont quasiment indiscernables ce qui montre que la composante vibrationnelle est peu dépendante de la température et présente un caractère quasi-harmonique. Pour obtenir des informations sur l'organisation structurale d'états désordonnés ou amorphes, la contribution QES est retirée des spectres et l'intensité réduite transformée en susceptibilité Raman (χ'').

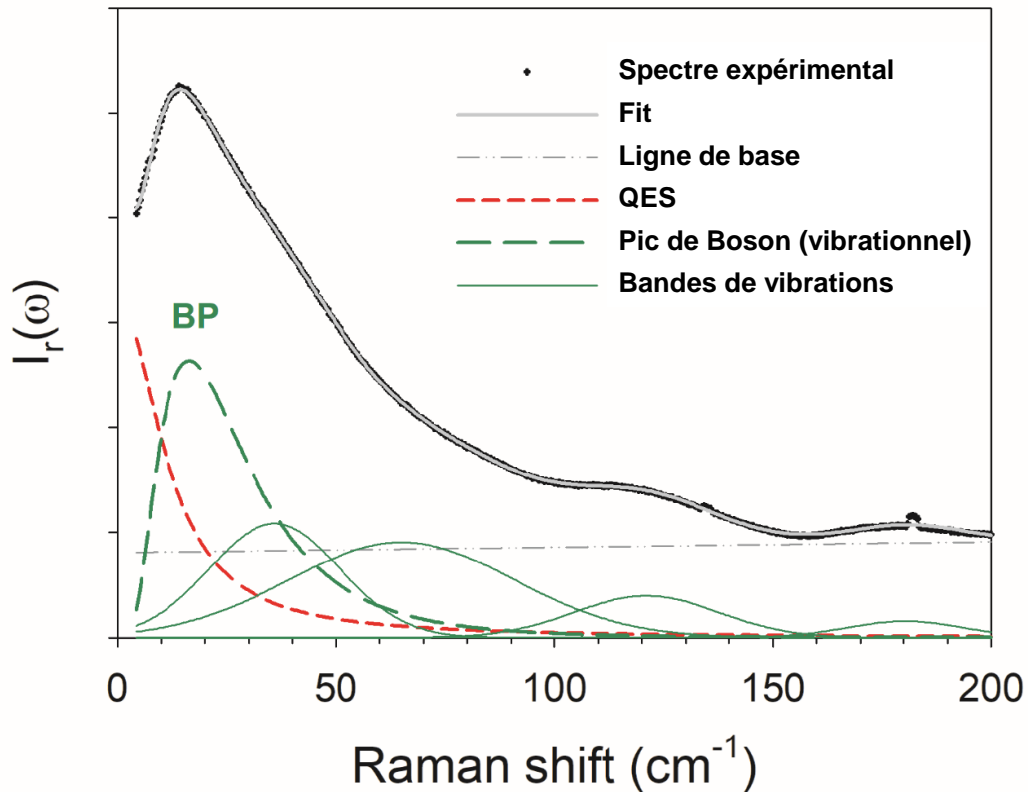


Figure 6-III : Description de la procédure d'ajustement permettant d'étudier séparément les contributions du quasi-élastique (QES) et les contributions vibrationnelles du sulindac vitreux.

Le domaine allant jusqu'à 150-200 cm^{-1} est celui des modes de réseau et le spectre basse fréquence (LFRS) est considéré comme l'empreinte digitale de la forme cristalline. Le nombre de bandes basse fréquence est lié directement à la symétrie du réseau cristallin.

Le spectre de l'état amorphe obtenu par la trempe du liquide (verre) contraste avec les spectres des états cristallins. Celui-ci ne présente aucun pic correspondant à des modes de réseau. Il présente clairement une densité d'états de vibration (VDOS), et peut être décrit comme l'enveloppe des modes de réseau des phases cristallines du sulindac. Il est généralement considéré que ce profil de spectre de basse fréquence résulte d'un élargissement inhomogène du spectre de phonons induit par des environnements moléculaires (restreints aux premières voisines) différents. Une analyse plus approfondie du domaine très basse fréquence ($< 20 \text{ cm}^{-1}$) présenté dans l'insert de la figure 7b-III montre une intensité amplifiée dans le spectre de l'état amorphe par rapport au spectre de l'état cristallin dans le même domaine de fréquence. Celui-ci peut être interprété comme un excès de densité d'états de vibration qui caractérise le caractère désordonné d'un matériau. Pour un état amorphe, cet excès de VDOS est associé au pic de Boson, reconnu être une excitation dynamique universelle de l'état vitreux. La détection de cet

excès de VDOS pourra être considérée comme la signature d'une amorphisation partielle lors d'une procédure de broyage mécanique, par exemple.

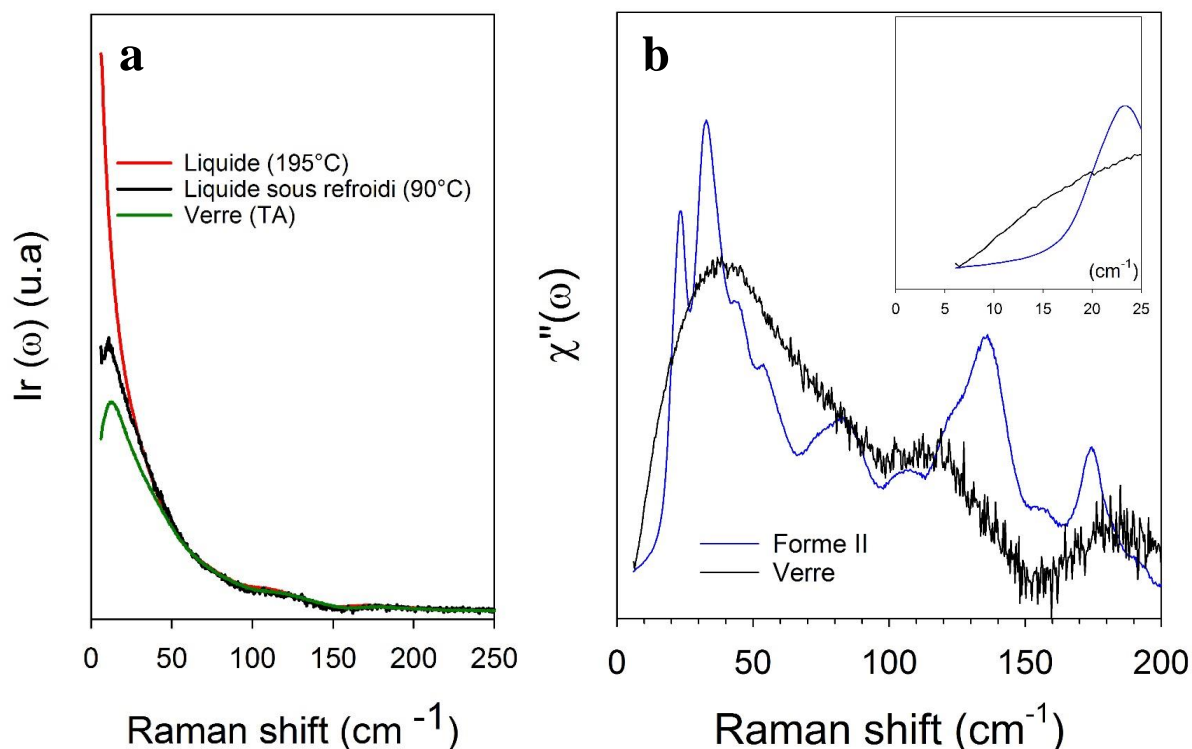


Figure 7-III : (a) Spectres Raman (LFRS) exprimés en intensité réduite ($I_r(\omega)$) enregistrés à différentes températures du sulindac liquide trempé. (b) Spectres Raman (LFRS) exprimés en susceptibilité ($\chi''(\omega)$), du sulindac commercial et de son liquide trempé, enregistrés à TA.

2) Recristallisation du sulindac amorphe obtenu par trempe brutale et profonde du liquide

Nous avons pu mettre en évidence que le liquide trempé pouvait, dans certaines conditions, recristalliser au chauffage. Cela nécessite une trempe brutale et profonde ainsi qu'une vitesse de réchauffage lente. La figure 8-III montre par exemple le scan DSC du liquide trempé enregistré lors du chauffage ($0,5^\circ\text{C}/\text{min}$). Dans ces conditions, on observe un saut de C_p caractéristique de la transition vitreuse, suivi par un pic de cristallisation situé entre 145 et 170°C . Les spectres Raman ont été collectés au cours du chauffage ($0,5^\circ\text{C}/\text{min}$) de 20 à 170°C . La dépendance en température de l'intensité de la contribution quasi-élastique (I_{QES}) du même échantillon est reportée sur la figure 8-III, à partir de la méthode décrite dans le chapitre II. La figure 8-III montre un changement de pente de I_{QES} , correspondant rigoureusement au saut de C_p observé dans le scan DSC. Le changement de pente indique un changement de la dynamique du sulindac à T_g et peut être considéré comme la signature Raman de la transition vitreuse [9,

10]. Une diminution drastique de l' I_{QES} est observée à 140°C, correspondant à la cristallisation du sulindac. Cela est en accord avec les analyses de DSC.

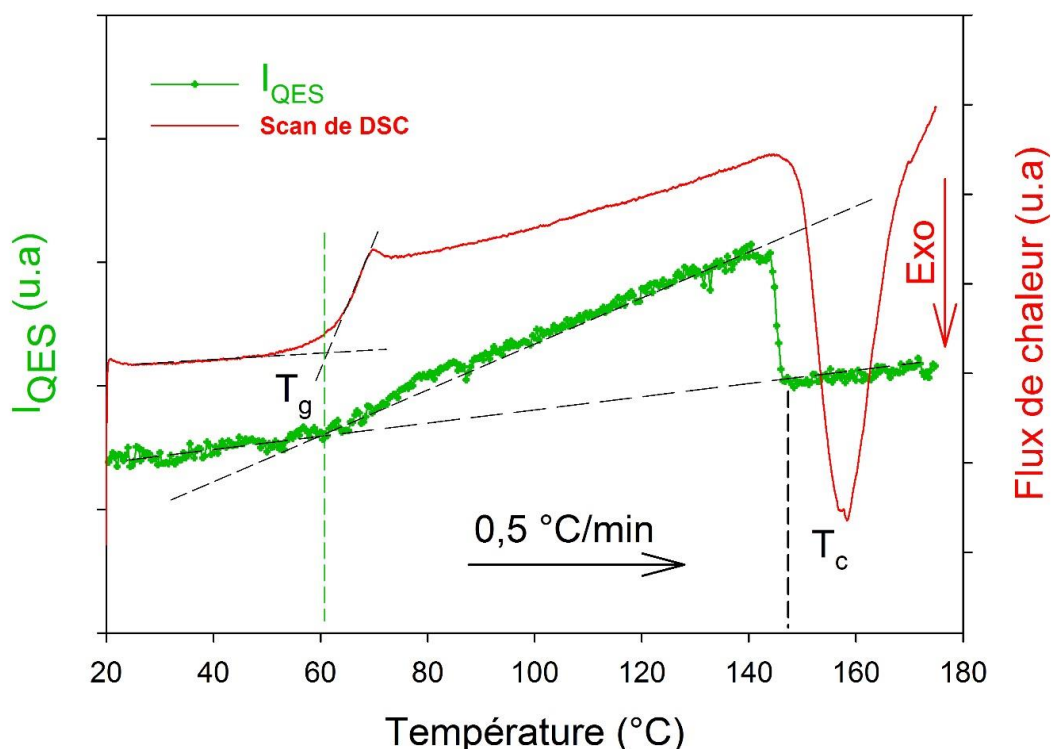


Figure 8-III Scan DSC et intensité quasi-élastique (I_{QES}) (Raman basse fréquence) enregistrés au chauffage à 0,5°C/min du liquide trempé.

Le spectre basse fréquence du liquide trempé cristallisé enregistré à température ambiante (figure 9-III) est clairement différent de celui de la forme II. Cela indique que le sulindac amorphe obtenu par la trempe du liquide ne cristallise pas vers la forme commerciale de départ mais vers une autre forme.

La figure 10-III montre le diffractogramme à température ambiante du sulindac recristallisé par chauffage du verre. Il présente de nombreuses raies de Bragg confirmant la recristallisation pendant le chauffage. Les raies s'indexent avec les paramètres de maille monoclinique de la forme I du sulindac du groupe d'espace $P2_1/c$ [1].

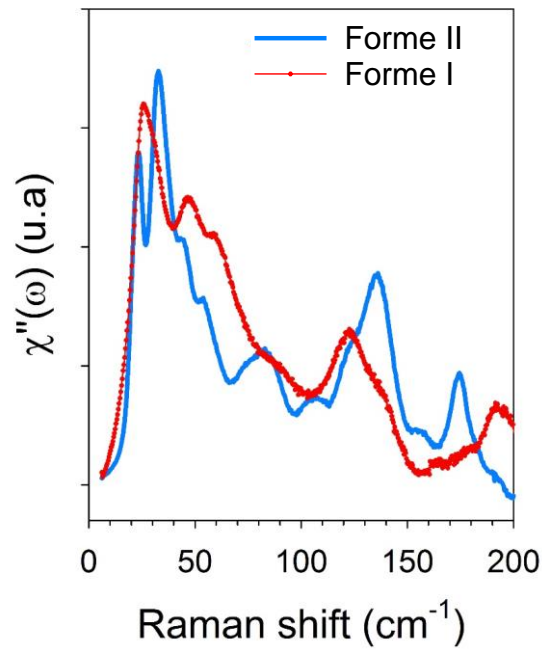


Figure 9-III : Susceptibilités Raman ($\chi''(\omega)$) du sulindac commercial (forme II) et de la forme I obtenue par recristallisation du liquide trempé, enregistrées à TA.

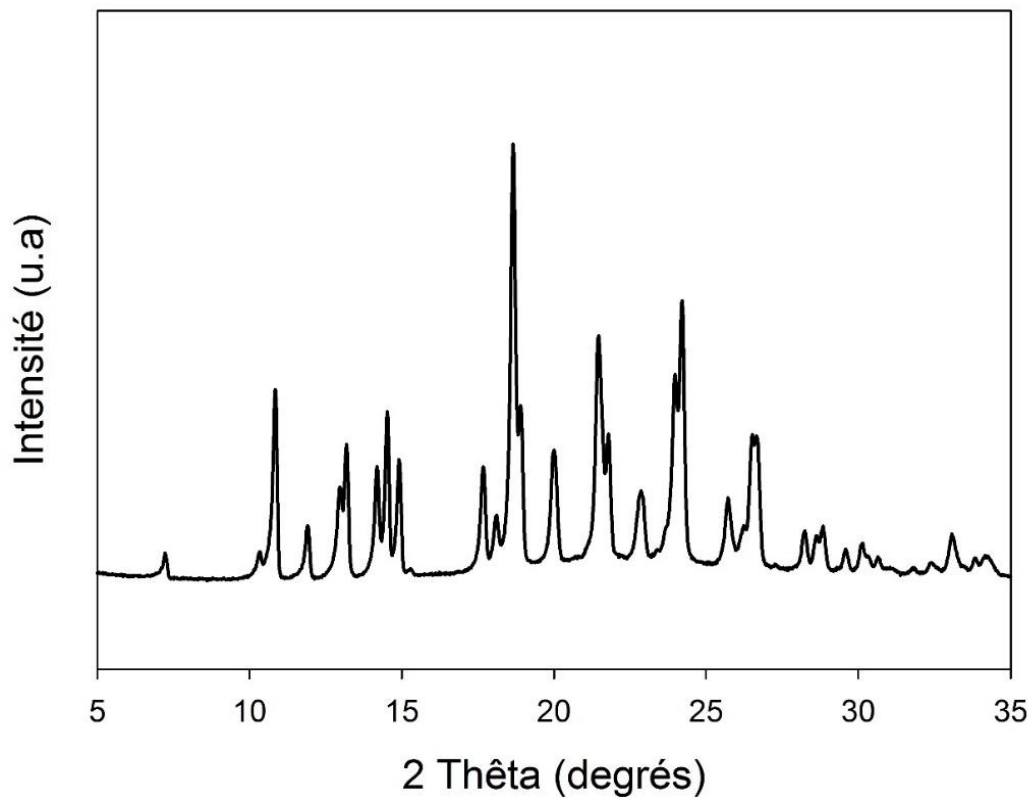


Figure 10-III : Diagramme de diffraction enregistré à TA du sulindac recristallisé lors du chauffage ($0,5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) du liquide trempé, identifié comme étant celui de la forme I.

3) Mise en évidence de la transformation polymorphique I→IV

La forme I obtenue par recristallisation du liquide trempé a été étudiée par DSC et Raman basse fréquence. Les études Raman ont été effectuées dans la région basse fréquence à l'aide du spectromètre *XY Dilor*. Les spectres ont été collectés après recristallisation vers la forme I, en continu au cours d'un cycle de refroidissement et réchauffage à 0,5°C/min entre 65 et -50°C. Le temps d'acquisition était systématiquement de 2 min. Une partie des spectres est reportée sur la figure 11a-III dans la représentation en intensité réduite. On constate un changement brusque dans le profil du spectre, principalement décrit comme une discontinuité de la dépendance en température de la position de la bande Raman dominante du spectre. Cela indique une transformation polymorphique du 1^{er} ordre de la forme I vers une nouvelle forme. La figure 11b-III montre les spectres enregistrés pendant un chauffage de -50 à 65°C dans les mêmes conditions (0,5°C/min). Elle montre que cette transformation polymorphique est réversible.

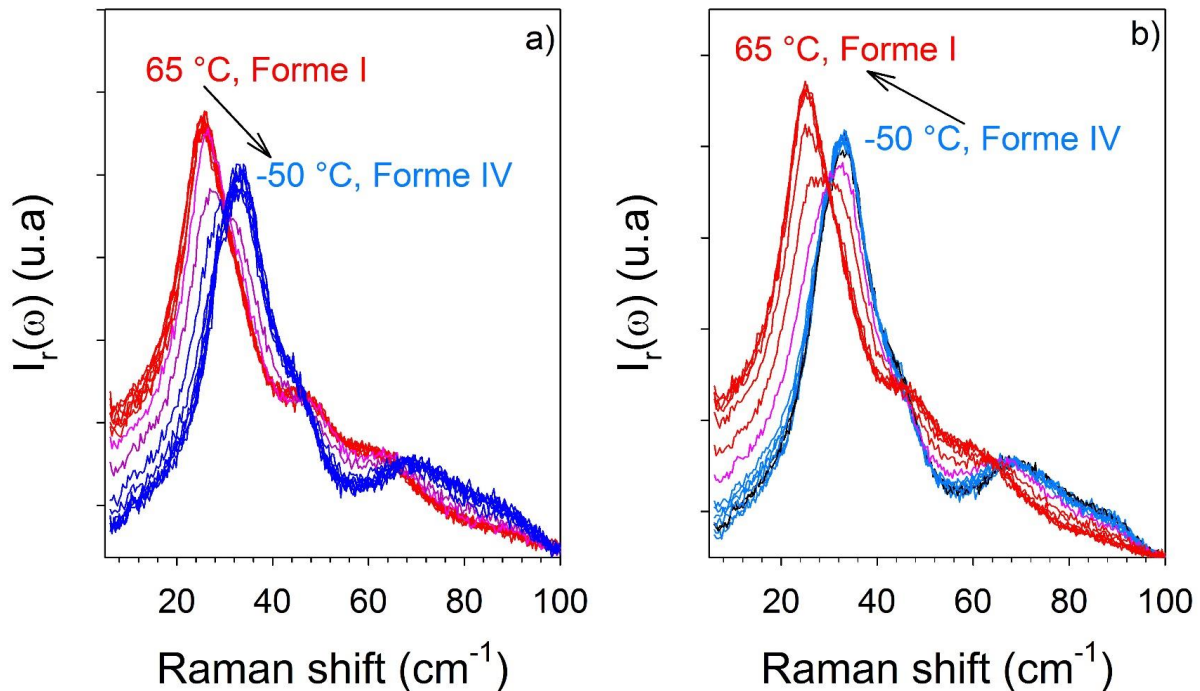


Figure 11-III : Variation de l'intensité Raman réduite (I_r) des spectres enregistrés au cours (a) du refroidissement ou (b) du chauffage du sulindac (0,5°C/min) de la forme I obtenue après cristallisation du liquide trempé à 140°C.

La bande Raman dominante du spectre est ajustée par un profil mixte Gaussien-Lorentzien pour étudier la dépendance en température de la position de la bande Raman la plus intense du spectre (figure 12-III). Elle confirme le premier ordre de la transition polymorphique et montre un large phénomène d'hystérésis due à la coexistence de la forme I et de cette nouvelle forme, en cohérence avec la figure 11-III.

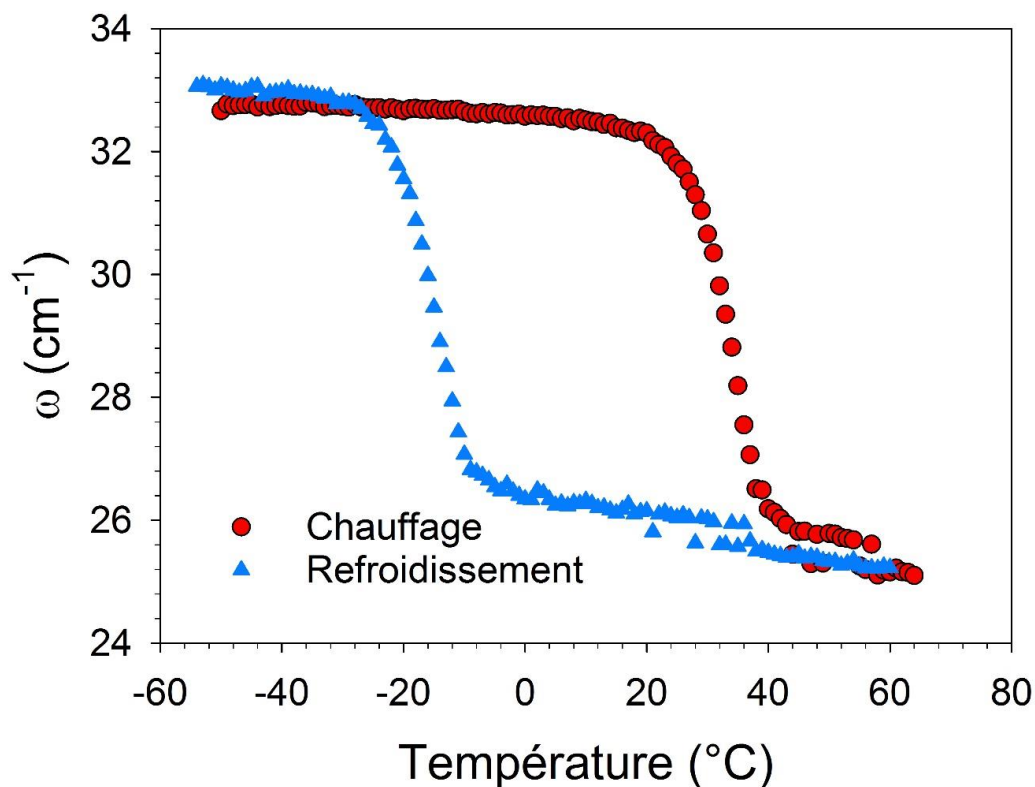


Figure 12-III : Variation de la position de la bande dominante à basse fréquence en fonction de la température : au refroidissement et au chauffage à 5°C/min.

Il a été démontré que le sulindac pouvait cristalliser en solution en une forme IV dans des conditions spécifiques [3] correspondant à une nucléation hétérogène initiée par la présence d'un polymère. Cette forme cristalline a été caractérisée par diffraction des rayons X et par spectroscopie Raman dans la gamme 400 – 1800 cm⁻¹. La figure 13b-III sur laquelle sont reportés les spectres des différentes formes cristallines montre qu'il est possible d'identifier la nouvelle forme cristalline dans la région 1550 – 1650 cm⁻¹. Des investigations Raman à moyenne fréquence ont été effectuées à l'aide du micro-spectromètre Raman *InVia Renishaw* dans les mêmes conditions que les analyses basse fréquence.

Les spectres sont représentés sur la figure 13a-III, seulement autour de 1600 cm⁻¹ pour plus de clarté. Une discontinuité est clairement observée autour de -20°C pour les bandes Raman autour de 1630 cm⁻¹ produisant un spectre similaire à celui de la forme IV dans cette région [3]. Par conséquent, la forme polymorphique observée par refroidissement de la forme I en dessous de -20°C peut être attribuée à la forme IV révélée par Grzesiak et *al.*

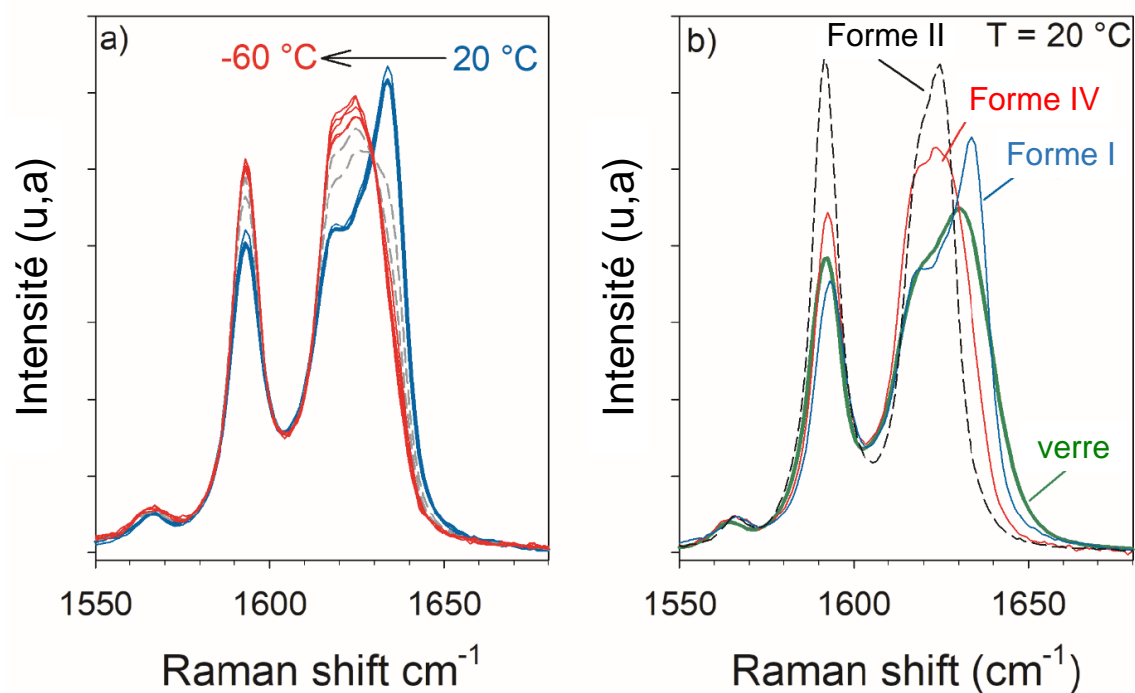


Figure 13-III : (a) Spectres Raman enregistrés à basse fréquence au cours de la transformation de la forme I en forme IV. (b) Spectres Raman de différents états/phases du sulindac enregistrés à TA.

La figure 14-III montre les scans DSC enregistrés au refroidissement et au chauffage du liquide trempé cristallisé vers la forme I. Le run 1 montre le scan DSC enregistré lors du refroidissement (5°C/min). Il montre un exotherme à -21°C avec $\Delta H = 1,5 \pm 0,1$ J/g correspondant à la transition polymorphique I→IV. Le scan DSC de la forme IV enregistré lors du chauffage (5°C/min) (run 2) montre un endotherme à -8°C avec $\Delta H = 1,5 \pm 0,1$ J/g correspondant à la transition polymorphique IV→I. Les analyses de Raman et de DSC montrent que la forme I et la forme IV forment un système énantiotrope, contrairement à ce qui a été reporté dans la littérature [3].

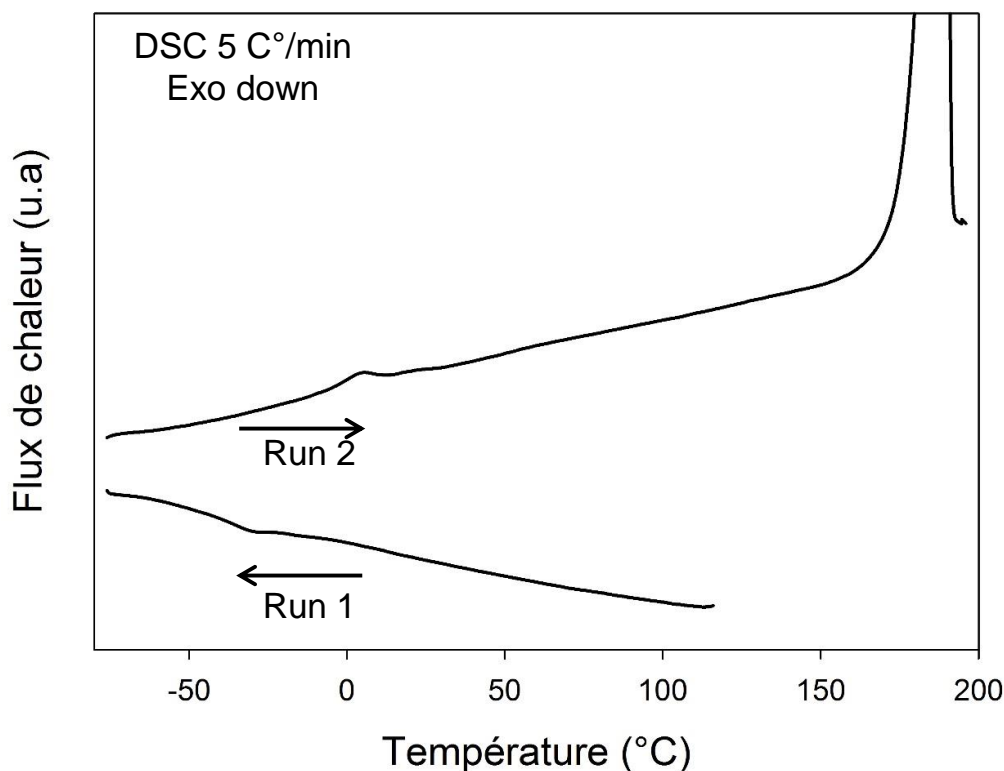


Figure 14-III : Scans DSC enregistrés à 5°C/min de la forme I du sulindac obtenue par cristallisation du liquide trempé :

Le run 1 correspond au refroidissement.

Le run 2 correspond au chauffage.

4) Description structurale de la forme IV du sulindac

Il est bien connu que la région basse fréquence correspond à l'empreinte cristalline des formes polymorphiques et donne des informations directes sur le degré de désordre dans les états cristallins via le nombre de modes de réseau et les profils des bandes basse fréquence. Pour obtenir des informations structurales sur les différentes formes cristallines en relation avec l'état amorphe, l'intensité réduite a été convertie en susceptibilité Raman ($\chi''(\omega)$).

Dans une première étape, les susceptibilités Raman des formes I et II sont comparées à celles de l'état amorphe à température ambiante (figure 15-III). Il est clair que le spectre de l'état amorphe correspond à l'enveloppe des formes cristallines du sulindac : I et II. On notera une filiation entre les spectres amorphe-cristal plus directe pour la forme I par rapport à la forme II (figure 15a-III). La comparaison des spectres des formes cristallines met en évidence un caractère désordonné de la forme I par rapport à la forme II à partir du dénombrement des bandes (plus petit nombre de bandes dans la forme I) et de l'analyse du profil de bandes (plus larges dans la forme I). Une analyse plus approfondie du domaine très basse fréquence ($< 20 \text{ cm}^{-1}$) montre un renforcement de l'intensité dans la forme I par rapport à la forme II, très

amplifié dans le spectre de l'état amorphe. Celui-ci peut être interprété comme un excès de densité d'états de vibration qui caractérise le caractère désordonné d'une phase cristalline.

Dans une deuxième étape, les susceptibilités Raman des trois formes cristallines sont comparées (figure 15b-III). La comparaison fait ressortir des caractères communs entre le spectre de la forme IV et ceux des formes I et II. Ceci reflète une organisation structurale dans la forme IV intermédiaire entre celles des formes I et II.

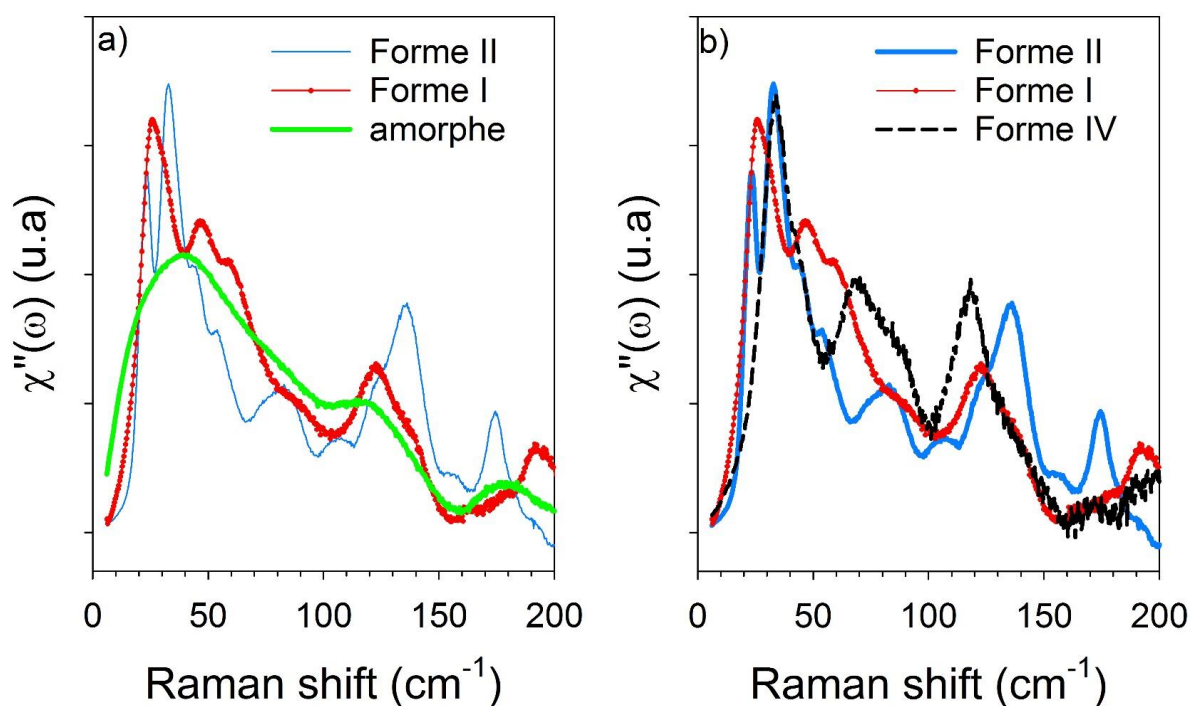


Figure 15-III : Spectres Raman exprimés en susceptibilité ($\chi''(\omega)$) des formes amorphe et cristallines du sulindac.

- a) Comparaison de la forme I et de la forme II avec l'amorphe.
- b) Comparaison de la forme I et de la forme II avec la forme IV.

Le profil des bandes de vibration situées autour de 1600 cm^{-1} reflète l'organisation moléculaire locale, et la figure 13b-III confirme que le degré d'organisation locale dans la forme IV est intermédiaire entre celui de la forme I (relativement désordonnée) et celui de la forme II (phase ultimement stable et ordonnée).

B. Effets du broyage mécanique

1) Présentation de l'amorphe obtenu par un broyage long (10h)

La figure 16-III montre les diffractogrammes du sulindac forme II (commerciale), enregistrés à température ambiante, avant et après 10h de broyage dans le broyeur planétaire à température ambiante. Après broyage, on constate que les pics de Bragg correspondant à la forme cristalline de départ ont disparu. Le diffractogramme montre un halo de diffusion caractéristique de l'état amorphe qui est identique à celui du liquide trempé. Cela signifie que le sulindac cristallin a subi une transformation directe cristal \rightarrow amorphe à l'état solide pendant le broyage.

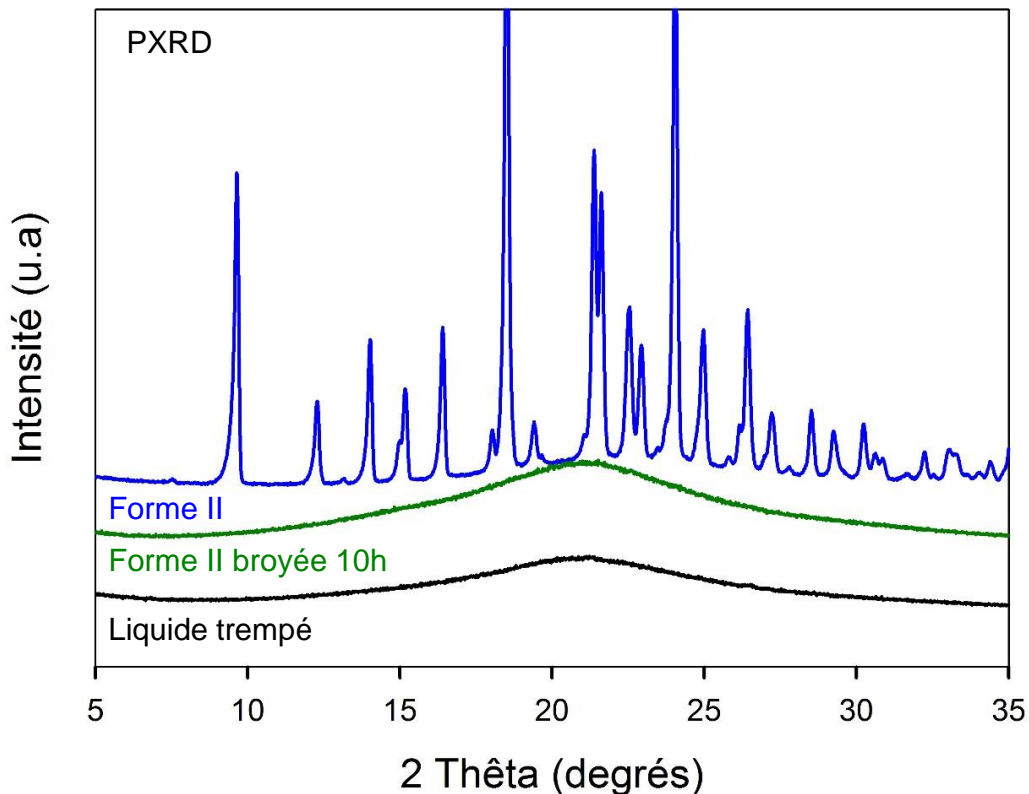


Figure 16-III : Diagrammes de diffraction du sulindac forme II enregistrés avant et après 10h de broyage à TA. Le diffractogramme du liquide trempé est aussi reporté à titre de comparaison.

La figure 17-III montre les spectres basse fréquence de la forme II du sulindac broyé pendant 10h, représentés en susceptibilité (χ''). On constate que le spectre de l'amorphe obtenu par broyage est identique à celui du liquide trempé. Cela signifie que le broyage a induit une amorphisation complète de la forme II, en accord avec l'analyse de diffraction des rayons X. Ainsi, l'ordre local de l'amorphe obtenu par broyage est similaire à celui du liquide trempé.

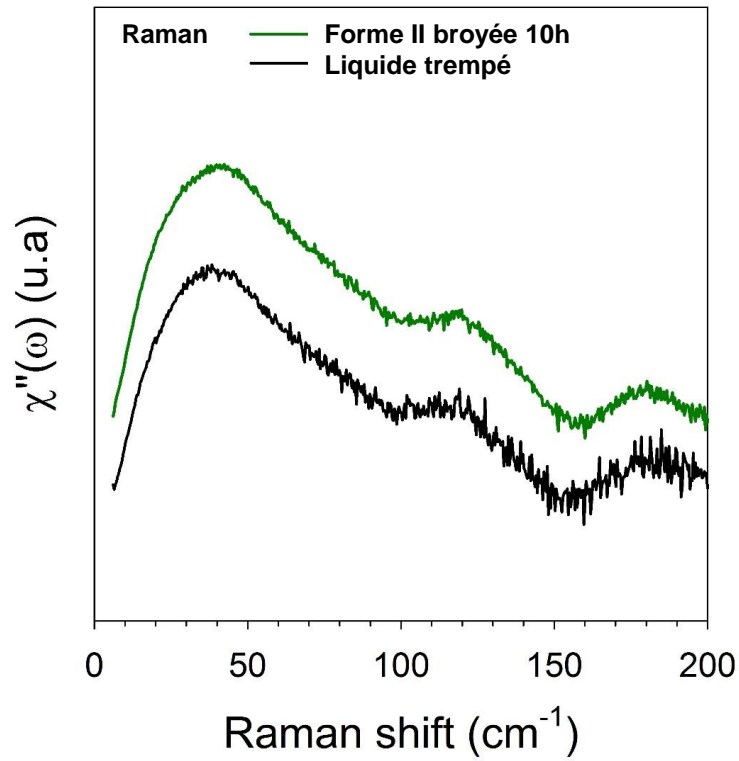


Figure 17-III : Spectres LFRS enregistrés à TA exprimés en susceptibilité ($\chi''(\omega)$) du sulindac forme II broyée 10h et du liquide trempé.

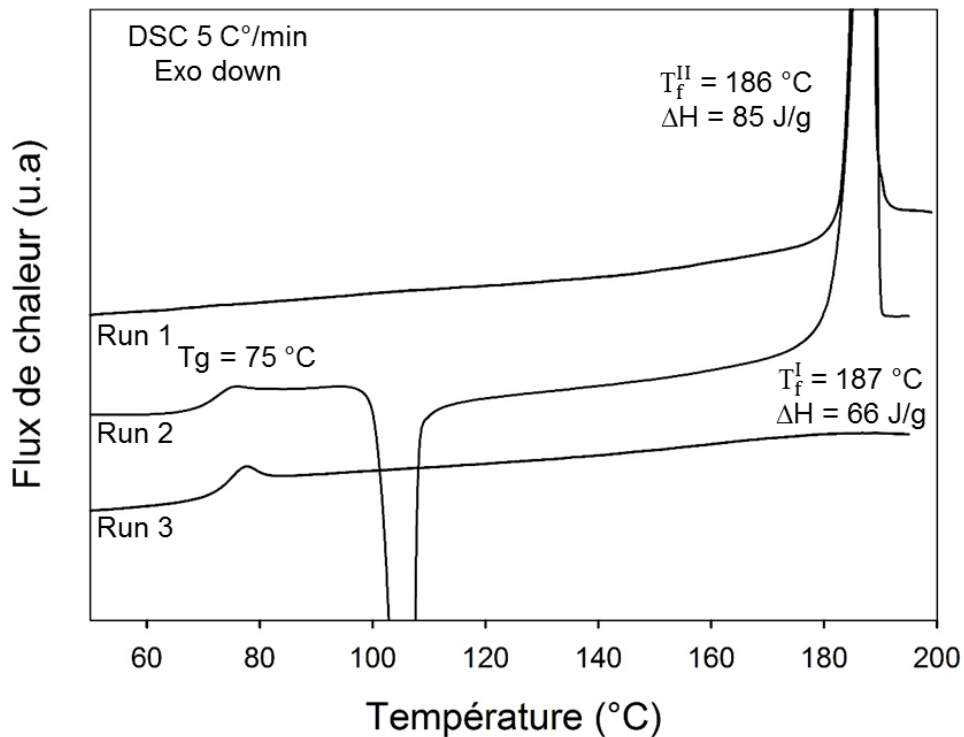


Figure 18-III : Scans DSC enregistrés au chauffage ($5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) du sulindac :

Run 1 : forme II non broyée.

Run 2 : forme II broyée 10h.

Run 3 : liquide trempé.

La figure 18-III montre le scan DSC enregistré au chauffage ($5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) du sulindac forme II broyé pendant 10h. Il est comparé aux scans DSC de la forme II non broyée et du liquide trempé. Le scan DSC du sulindac broyé montre un saut de C_p à $T_g = 75^{\circ}\text{C}$ qui est caractéristique d'une transition vitreuse et identique à celui du verre obtenu par la trempe du liquide. À plus haute température, le scan DSC montre un exotherme de recristallisation bien défini qui s'étend de 90 à 110°C . Le pic de cristallisation et la transition vitreuse indiquent que le sulindac a subi une transformation cristal \rightarrow amorphe à l'état solide durant le broyage. De plus, l'amplitude du saut de C_p ($\Delta C_p = 0,40 \text{ J/g}^{\circ}\text{C}$) indique que l'amorphisation du sulindac est complète après 10h de broyage, en accord avec les analyses de diffraction des rayons X et de spectroscopie Raman.

Le diffractogramme enregistré à température ambiante après la recristallisation à 115°C du sulindac amorphe obtenu par broyage est reporté sur la figure 19-III. Cet échantillon a été préparé dans la DSC après les traitements suivants :

- chauffage de l'échantillon broyé à $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 115°C ,
- vieillissement à cette température pendant 15 min,
- refroidissement à 20°C à la vitesse de $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Le diffractogramme du sulindac recristallisé montre des pics de Bragg correspondant à la forme I mais aucune trace de la forme II. L'amorphe obtenu par broyage de la forme II, ne cristallise donc pas vers la forme de départ, mais vers la forme I.

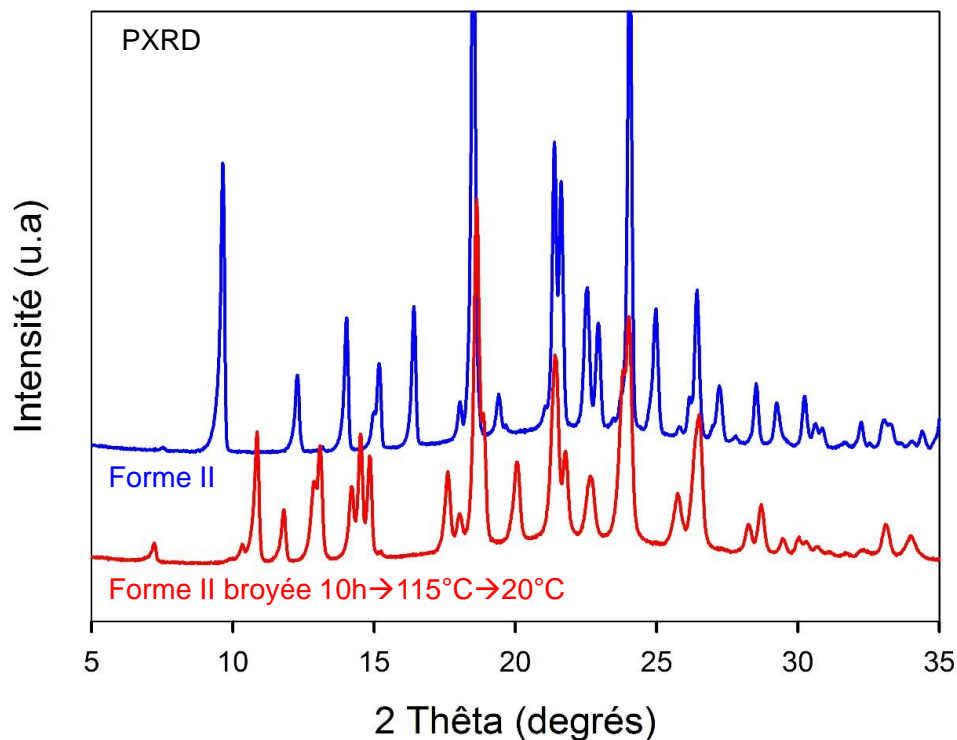


Figure 19-III : Diagramme de diffraction enregistré à TA du sulindac forme II broyé 10h et recristallisé à 115°C . Le diffractogramme du sulindac forme II est reporté pour comparaison.

2) Evolution structurale du sulindac au cours du broyage

L'évolution structurale du sulindac cristallin au cours de son amorphisation par broyage a été suivie en détail par diffraction des rayons X et spectroscopie Raman basse fréquence. La figure 20b-III montre les diffractogrammes du sulindac enregistrés à température ambiante après différents temps de broyage, variant de 0 à 10h. Au fur et à mesure du broyage, on constate une diminution rapide de l'intensité des raies de Bragg, accompagnée par le développement d'un halo de diffusion qui est caractéristique de l'état amorphe. On constate un élargissement des raies de Bragg qui reflète l'évolution de la microstructure des cristaux non encore amorphisés au cours du broyage. Cet élargissement est dû, d'une part à la réduction de taille des cristaux et d'autre part aux micro-contraintes dans la structure cristalline engendrées par le broyage. Après 2h de broyage, les raies de Bragg ne sont plus détectables et le sulindac semble complètement être amorphe.

La spectroscopie Raman basse fréquence ($0 - 200 \text{ cm}^{-1}$) permet de révéler des informations complémentaires sur l'organisation moléculaire à longue portée durant le broyage. La figure 20a-III montre les spectres Raman basse fréquence exprimés en susceptibilité (χ'') enregistrés à température ambiante après différents temps de broyage variant aussi de 0 à 10h. L'insert de la figure 20a-III montre clairement un signal additionnel à très basse fréquence $< 20 \text{ cm}^{-1}$ correspondant à l'excès de densité d'état de vibration (VDOS), correspondant au pic Boson. On notera aussi un élargissement du spectre des phonons résultant de défauts de périodicité (effets de taille ou déformations du réseau cristallin induits par les contraintes mécaniques) dans les grains qui n'ont pas été complètement amorphisés. La spectroscopie Raman basse fréquence présente une forte sensibilité pour détecter des faibles fractions d'amorphe [11]. On notera qu'après 1 min de broyage, une augmentation du signal est observée à très basse fréquence $< 20 \text{ cm}^{-1}$ indiquant l'apparition d'une faible fraction d'amorphe durant le broyage (insert de la figure 20a-III). Pour cette raison, nous allons utiliser cette technique pour suivre la cinétique d'amorphisation au cours du broyage.

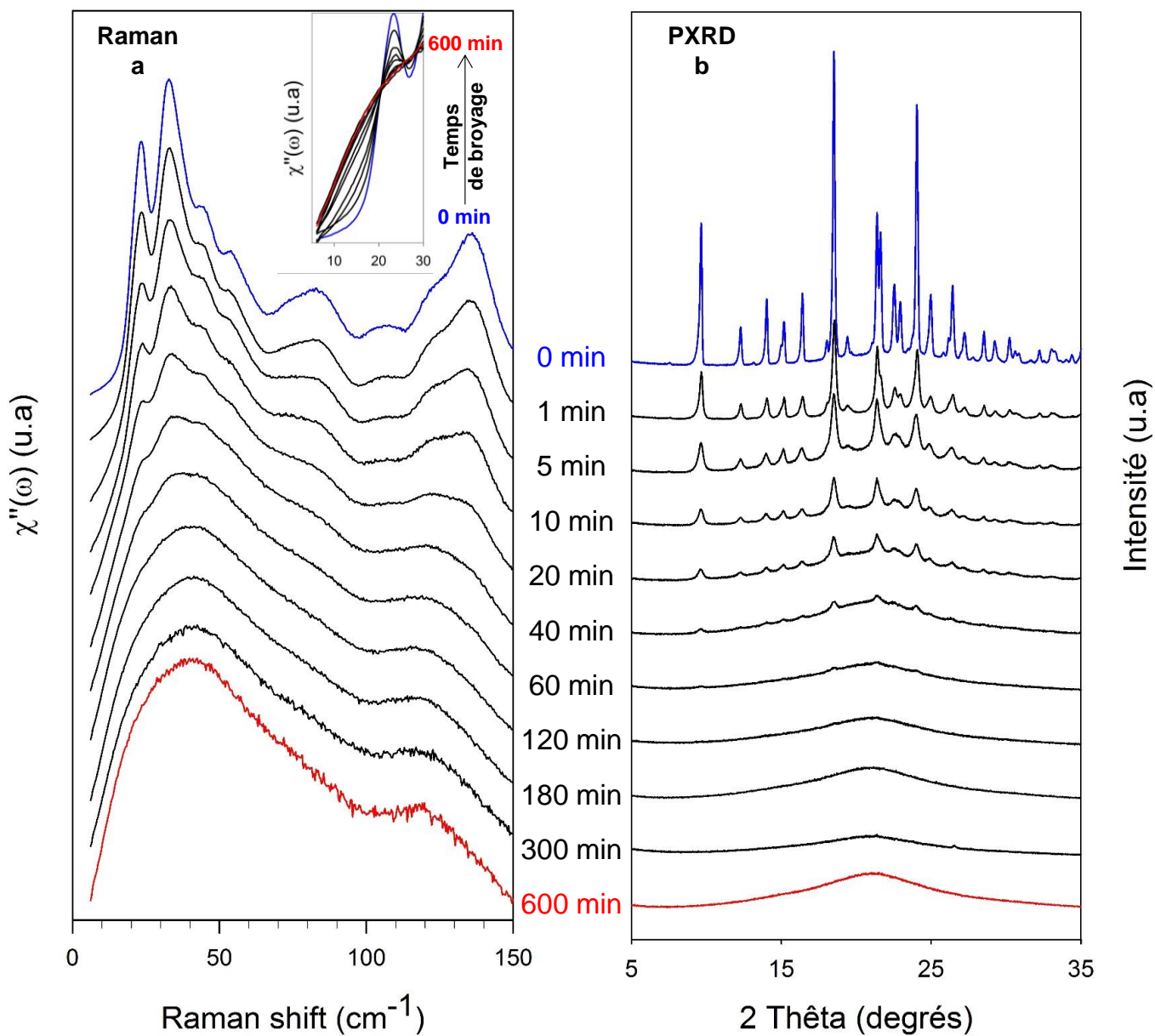


Figure 20-III : Spectres Raman basse fréquence (a) et diagrammes de diffraction des rayons X (b) du sulindac forme II enregistrés après différents temps de broyage variant de 0 à 600 min.

L'insert (a) montre les spectres Raman basse fréquence entre 0 et 30 cm^{-1} .

3) Détermination de la cinétique d'amorphisation par broyage

La spectroscopie Raman basse fréquence permet d'estimer quantitativement le taux de matière transformée en considérant que l'intensité intégrée de la densité d'état vibrationnelle est équivalente à l'intensité totale des phonons de réseau. Une telle estimation est difficilement accessible par diffraction des rayons X car elle nécessite en toute rigueur des procédures d'affinement sur les intensités des raies de Bragg, ce qui est très difficile voire impossible lorsque les raies de Bragg sont très élargies et peu intenses.

La fraction de matière amorphe produite après différents temps de broyage est estimée par une méthode consistant à ajuster le spectre de l'état broyé par une combinaison linéaire des spectres des états cristallin et amorphe.

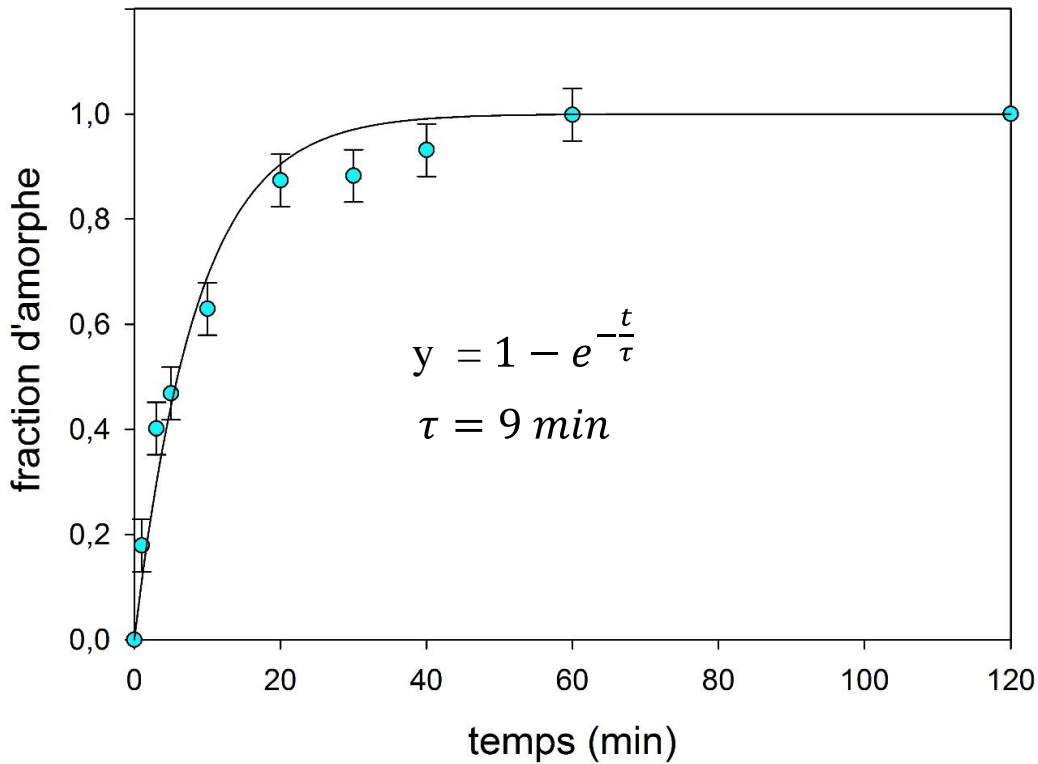


Figure 21-III : Cinétique d'amorphisation du sulindac en fonction du temps de broyage.

La cinétique d'amorphisation du sulindac au cours du broyage de la forme II est reportée sur la figure 21-III. Elle a pu être correctement ajustée par une loi exponentielle de type $1 - e^{-\frac{t}{\tau}}$. Le meilleur ajustement a été obtenu pour $\tau = 9 \text{ min}$ correspondant au temps nécessaire pour amorphiser environ 63% du sulindac. Cette loi est caractéristique des amorphisations induites par broyage mécanique [12] et elle reflète le fait que le temps nécessaire pour amorphiser une cristallite est proportionnel à la probabilité que cette cristallite soit impactée lors d'un choc mécanique.

4) Evolutions thermodynamiques et structurales au cours du chauffage du sulindac obtenu après différents temps de broyage

La figure 22-III montre les scans DSC du sulindac enregistrés au chauffage ($5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) après différents temps de broyage variant de 0 à 10h. Les scans DSC montrent un exotherme de cristallisation qui se développe au cours du broyage. Cela reflète l'augmentation progressive de la fraction amorphisée au cours du broyage. On constate également un léger décalage du pic de recristallisation vers les hautes températures. Il s'étale par exemple de 75 à 95°C pour les broyages de 5 min alors qu'il s'étale de 90 à 105°C pour un broyage de 10h. Ce décalage traduit une augmentation progressive de la stabilité physique de la fraction amorphe du matériau en augmentant le temps de broyage.

Après 20 min de broyage, les thermogrammes montrent aussi un saut de C_p à $T_g = 75^{\circ}\text{C}$ qui est caractéristique de la transition vitreuse de la fraction amorphe générée pendant le broyage. Son amplitude (ΔC_p) augmente avec le temps de broyage, en parallèle avec l'enthalpie de cristallisation. On note que pour des broyages courts (inférieurs à 10 min), la cristallisation commence avant même la fin du saut de C_p à T_g de sorte que la transition vitreuse n'est pas détectable pour les temps de broyage courts. On constate aussi que, pour des temps de broyage variant de 40 à 180 min, le scan DSC enregistré au cours du chauffage montre un exotherme structuré indiquant la complexité de la cristallisation. Cette structuration, c'est à dire le double pic de cristallisation, pourrait correspondre à la cristallisation en surface et à la cristallisation en volume (*bulk*) [13]. Mais, elle pourrait aussi correspondre à une cristallisation vers deux phases différentes [14].

Pour obtenir plus d'informations sur cette cristallisation complexe, nous avons étudié la cristallisation au cours du chauffage de la fraction amorphe du sulindac obtenue après différents temps de broyage.

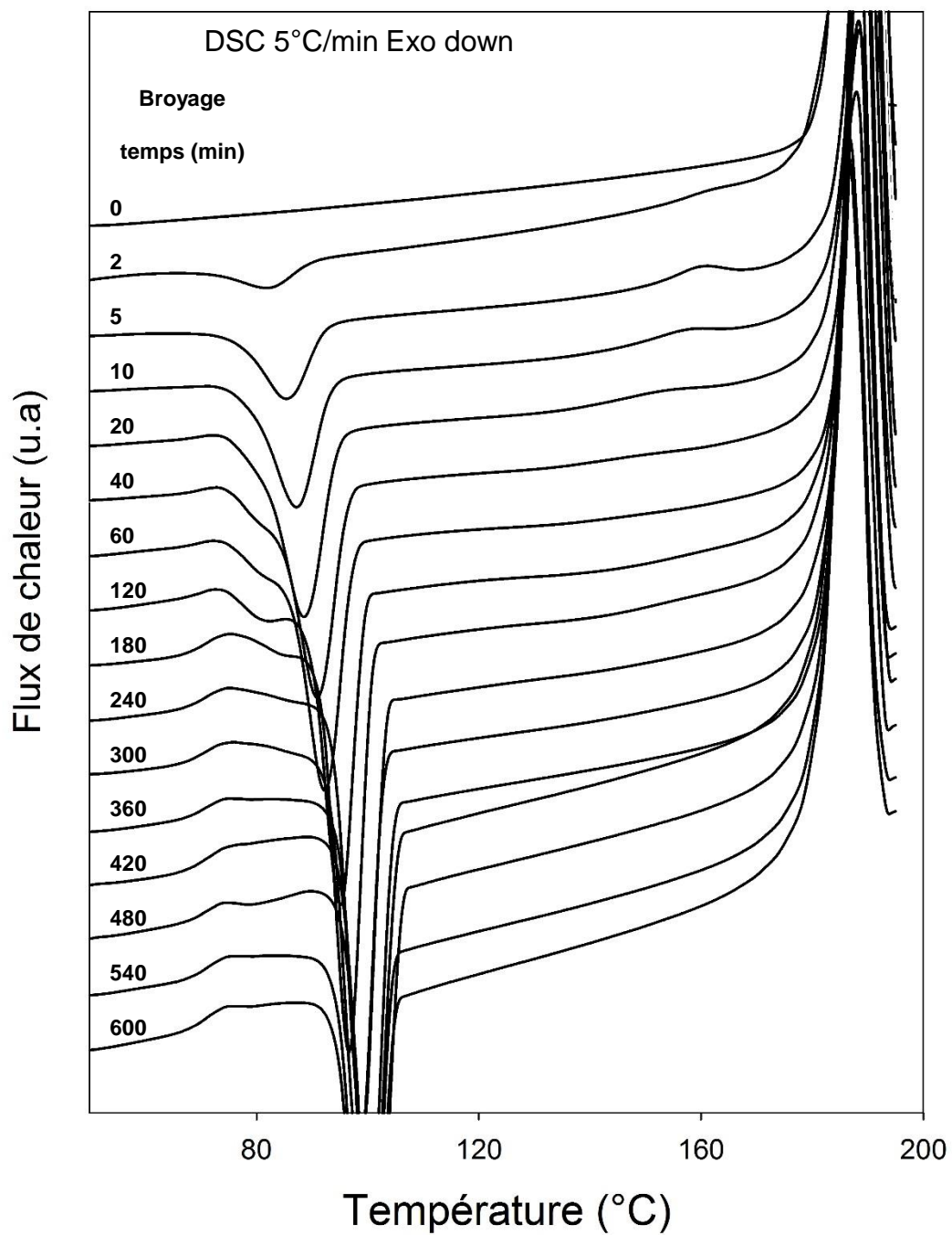


Figure 22-III : Scans DSC du sulindac forme II enregistrés après différents temps de broyage variant de 0 à 600 min.

5) Recristallisation du sulindac amorphe obtenu après différents temps de broyage

Des échantillons de sulindac forme II ont été broyés pendant des temps variant de 0 à 10h. Les fractions amorphisées ont ensuite été recristallisées par chauffage (5°C/min) des échantillons à 120°C puis refroidissement (20°C/min) à 20°C. Les diagrammes de diffraction, enregistrés à température ambiante, immédiatement après broyage et après recristallisation, sont reportés sur la figure 23-III.

Pour des temps de broyage courts (par exemple 5 min), et après recristallisation, on note une forte augmentation de l'intensité des pics de Bragg caractéristiques de la forme II et l'apparition de petits pics de la forme I indiquant que cette dernière forme n'existe qu'à l'état de traces. A l'inverse, pour des temps de broyage longs (par exemple 600 min), le diagramme de diffraction des rayons X de l'échantillon recristallisé ne montre que les pics de Bragg de la forme I alors que ceux caractéristiques de la forme II ne sont pas détectés. Pour des temps de broyage intermédiaires (par exemple 20 min), le diagramme de diffraction des rayons X de l'échantillon recristallisé montre à la fois un renforcement notable des pics de Bragg correspondant à la forme initiale II et le développement clair des pics de Bragg caractéristiques de la forme I. Il apparaît donc que la recristallisation de la fraction amorphe au chauffage est complexe puisque les formes I et II peuvent se développer dans des proportions qui dépendent de la durée du broyage. Cette recristallisation se fait vers la forme II pour les temps de broyage courts, vers la forme I pour les temps de broyage longs et vers un mélange des deux formes pour les temps intermédiaires.

La cristallisation vers la forme II de l'amorphe obtenu après des temps de broyage courts, peut être due à une évolution de l'ordre local. Il est possible que les cristallites qui viennent tout juste d'être amorphisées présentent un ordre local ayant une réminiscence de l'ordre cristallin de la phase de départ (forme II). Cela devrait fortement favoriser la recristallisation vers cette phase. On peut penser que la réminiscence de l'ordre local disparaît lorsque le broyage perdure de sorte que la recristallisation ne se produit plus vers la forme II.

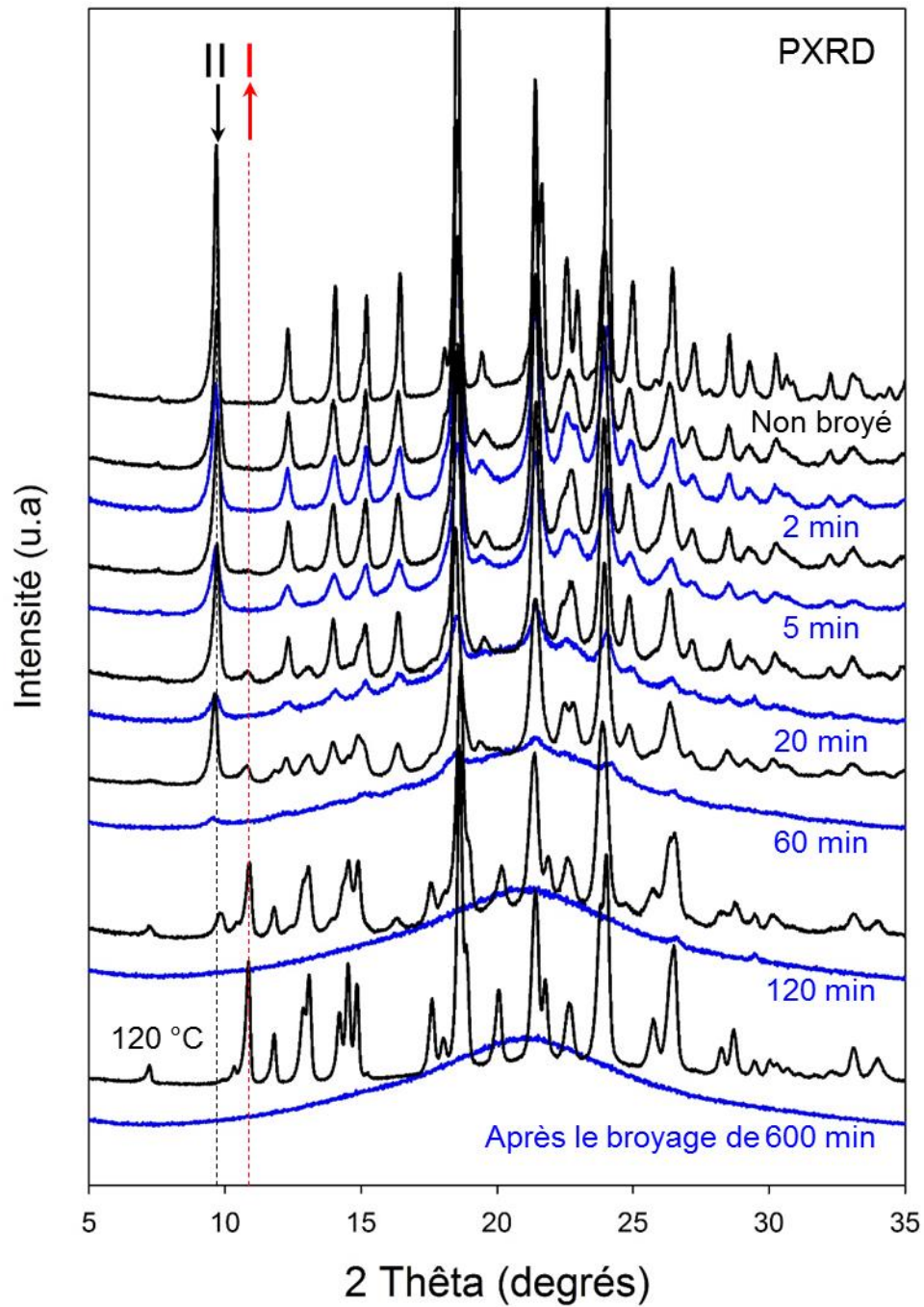


Figure 23-III : Diagrammes de diffraction du sulindac forme II enregistrés à TA après différents temps de broyage (courbes bleues) et après recristallisation à 120°C (courbes noires).

6) Mise en évidence de la transition polymorphique II→I du sulindac au chauffage

Les scans DSC enregistrés au cours du chauffage après un broyage court (figure 22-III) montrent un endotherme autour de 160°C qui est absent dans le scan DSC du sulindac forme II non broyé. Cet endotherme se développe pour des temps de broyage allant de 0 à 5 min. Ensuite, il diminue pour disparaître au-delà de 60 min de broyage. L'origine de cet endotherme a été explorée en détail en utilisant l'échantillon broyé 5 min pour lequel l'endotherme est maximum. La figure 24-III montre les diffractogrammes de cet échantillon, enregistrés à température ambiante, immédiatement après broyage, et après chauffage à 120°C et à 160°C. Les traitements thermiques à 120°C et à 160°C ont été réalisés dans la DSC. Les échantillons ont été chauffés jusqu'à la température souhaitée avec une vitesse de chauffage de 5°C/min, recuits 15 min à cette température (120°C ou 160°C) et refroidis à température ambiante avec une vitesse de 20°C/min. Immédiatement après broyage, le diffractogramme montre des pics de Bragg superposés à un halo de diffusion. Les pics de Bragg correspondent à la forme II résiduelle qui n'a pas été amorphisée alors que le halo de diffusion correspond à la fraction amorphisée. Cela indique que l'échantillon est composé d'une fraction amorphe et d'une fraction cristalline correspondante à la forme cristalline de départ (forme II). Après chauffage à 120°C, *i.e.* juste après le pic de cristallisation (figure 24-III), le diffractogramme correspondant montre une augmentation de l'intensité des pics de Bragg de la forme II et une diminution de l'intensité du halo de diffusion. Des pics de Bragg (*e.g.* à $2\theta = 10,85^\circ$) de la forme I de très faible intensité sont aussi été détectés indiquant que cette forme existe à l'état de traces.

Après un chauffage à 160°C, *i.e.* au niveau du pic de l'endotherme, le diffractogramme montre une diminution considérable de l'intensité des pics de Bragg de la forme II et une augmentation de l'intensité de ceux de la forme I. Cela indique clairement que l'endotherme observé à 160°C correspond à une transition polymorphique II→I. Il est à noter que pour des broyages plus longs que 5 min, l'intensité de cet endotherme diminue progressivement pour finalement disparaître après 60 min de broyage. Pour ce temps de broyage, l'échantillon est presque totalement amorphe (figure 20-III) alors que sa recristallisation au chauffage produit encore une fraction importante de la forme II. Cela indique que la transition polymorphique II→I lors du chauffage concerne principalement la fraction de la forme II qui n'a pas été amorphisée par le broyage et non celle issue de la recristallisation de la fraction amorphisée.

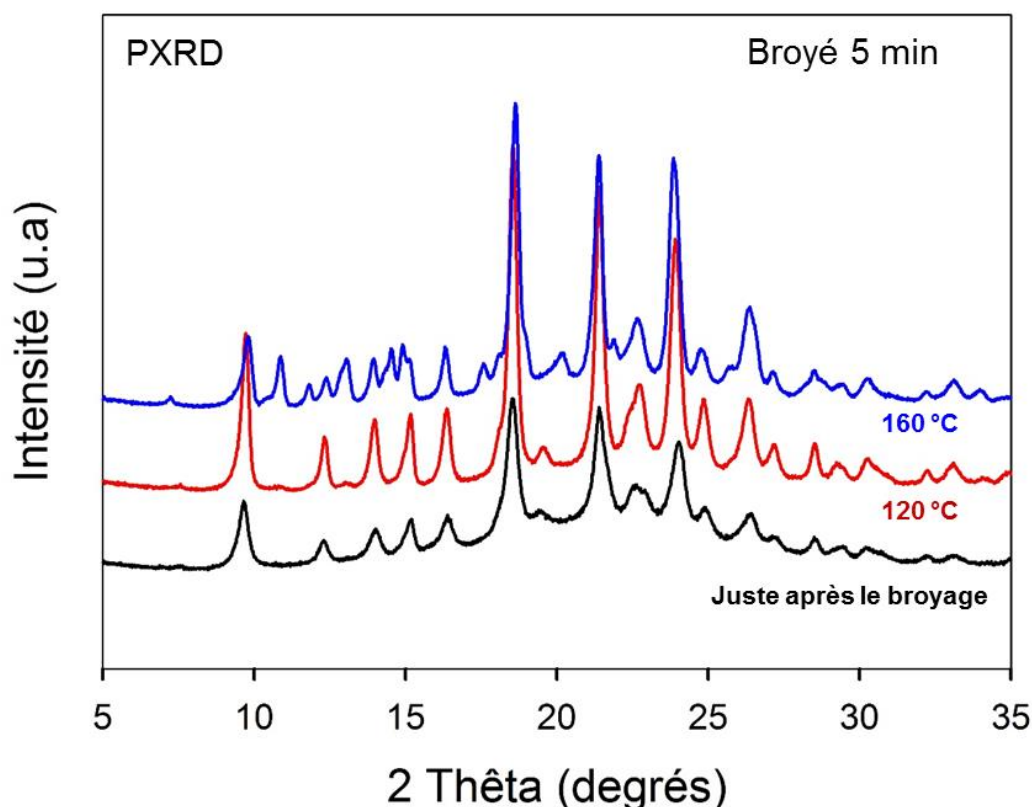


Figure 24-III : Diagrammes de diffraction des rayons X du sulindac forme II broyé 5 min, enregistrés immédiatement après broyage et après des recuits thermiques de 15 min à 120°C ou à 160°C.

On peut se demander pourquoi la transformation polymorphique II→I se produit lors du chauffage dans l'échantillon faiblement broyé alors qu'elle est absente dans l'échantillon non broyé. Deux caractères majeurs distinguant les échantillons broyés de l'échantillon non broyé peuvent être responsables de cette différence de comportement. Lors du chauffage, juste avant le domaine de température correspondant à la transformation polymorphique, l'échantillon broyé est composé des cristallites défectueuses de la forme II non encore amorphisées, mélangées à des cristallites non défectueuses des formes II et I qui proviennent de la cristallisation de l'amorphe généré par le broyage (figure 25-III). À l'inverse, l'échantillon non broyé est composé uniquement de cristallites non défectueuses de la forme II. Ces deux différences majeures suggèrent deux scénarios susceptibles de déclencher la transformation II→I lors du chauffage (figure 25-III) :

Scénario 1 (Hyp. 1) : Les cristallites de forme I, générées par recristallisation de la fraction amorphe issue du broyage, pourraient jouer le rôle de germes susceptibles de déclencher la transformation [15-17] II→I à haute température. Cela expliquerait que cette transformation survienne dans l'échantillon broyé et non dans l'échantillon non broyé.

Scénario 2 (Hyp. 2) : La transformation polymorphique pourrait être facilitée par la présence de défauts cristallins [18, 19] dans la forme II broyée qui augmentent son énergie libre de Gibbs [20]. Elle pourrait aussi être favorisée par la réduction de taille des cristallites qui entraîne une forte augmentation de la surface spécifique où les vitesses de nucléation et de croissance sont réputées être plus rapides qu'en volume (*bulk*) [21-23].

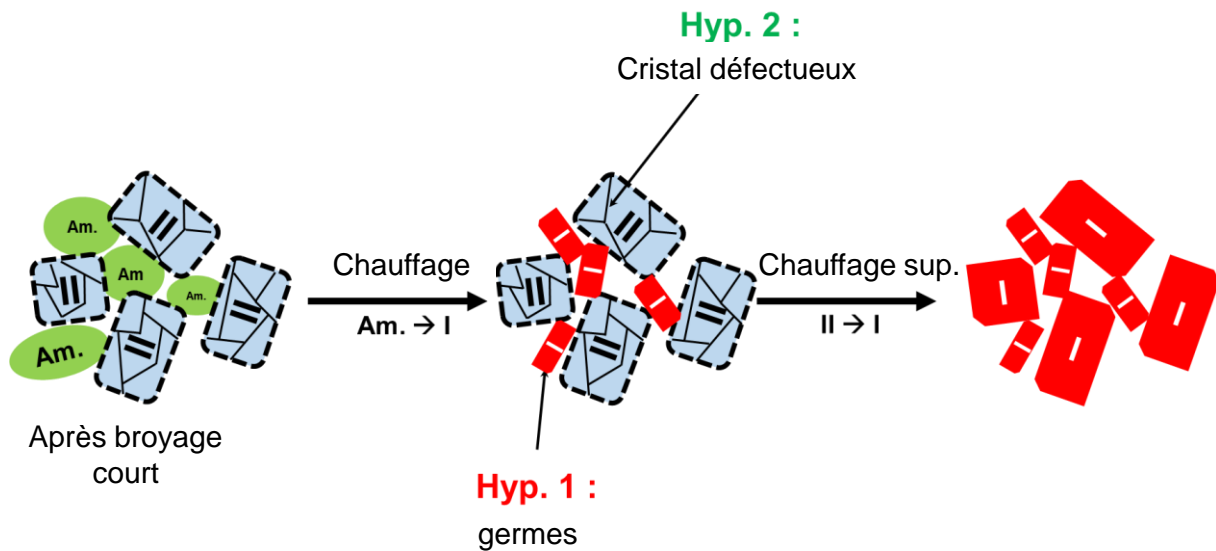


Figure 25-III : Représentation schématique de l'évolution au cours du chauffage d'un échantillon broyé.

Pour tester le scénario 1, nous avons produit un échantillon constitué de cristallites non défectueuses de forme II (80%), ensemencé avec des cristallites de forme I (20%). Cet échantillon a été obtenu en trois étapes : (1) Des grains amorphes ont été obtenus par un broyage de 10h de la forme II. (2) Ces grains amorphes ont été mélangés avec des cristallites non broyées – et donc non défectueuses – de forme II. (3) Le mélange a ensuite été chauffé (5°C/min) dans la DSC pour induire la recristallisation des grains amorphes vers la forme I. Cette recristallisation apparaît clairement entre T_g et 110°C sur le run 1 de la figure 26-III. De plus, le diffractogramme de l'échantillon recristallisé reporté sur la figure 26a-III montre clairement le développement de pics de Bragg caractéristiques de la forme I. Cela confirme que la recristallisation s'est produite vers cette forme. À ce stade, l'échantillon est donc constitué de cristallites non-défectueuses de forme II ensemencées avec des cristallites de forme I. Cependant, le run 1 de la figure 26-III indique que le chauffage de cet échantillon jusqu'à la fusion des formes I et II ne révèle aucun signe de transformation polymorphique au voisinage de 160°C. De plus, le diffractogramme de l'échantillon enregistré après chauffage à 160°C (figure 27a-III) ne révèle aucun changement structural. Ces deux résultats prouvent qu'un

ensemencement massif de la forme II par la forme I ne déclenche pas, par lui-même, la transformation polymorphique II→I.

Pour tester le scénario 2, nous avons préparé un échantillon de sulindac constitué de cristallites fortement défectueuses de forme II et totalement dépourvu de cristallites de forme I. Un tel échantillon ne peut, bien sûr, pas être obtenu par simple broyage de la forme II à température ambiante puisqu'une quantité considérable de sulindac amorphe serait alors inévitablement produite. Nous avons tenté de l'obtenir en broyant la forme II à haute température (130°C) pendant 5 min. Le broyage à 130°C a été réalisé en équilibrant la jarre de broyage contenant l'échantillon à 130°C dans un four externe, puis en broyant le matériau à température ambiante pendant 1 min en utilisant la jarre à chaude. Les deux étapes précédentes ont été répétées plusieurs fois pour atteindre un temps de broyage effectif de plusieurs minutes allant jusqu'à 5 min à haute température. La diminution de la température de la jarre au cours de l'étape de broyage de 1 min à température ambiante a été suivie à l'aide d'un thermomètre à infrarouge. Il apparaît que la chute de température après 1 min de broyage est d'environ 5°C, de sorte que l'on peut estimer que le matériau a été broyé à une température effective comprise entre 125°C et 130°C.

Le scan DSC (run 3) de cet échantillon est reporté sur la figure 26-III. Il ne montre aucune trace de transition vitreuse ni aucun signe de recristallisation exothermique ce qui indique que le matériau ne contient aucune trace d'amorphe à l'issue du broyage à haute température. Ce comportement contraste avec celui observé après 5 min de broyage à température ambiante où une amorphisation notable a été détectée (figure 22-III). L'absence d'amorphisation dans le cas du broyage à haute température est due au fait que le broyage a été réalisé au-dessus de la température de transition vitreuse du sulindac ($T_g = 75^\circ\text{C}$). Dans ces conditions, toute fraction amorphisée au cours du broyage est censée recristalliser rapidement au cours du broyage lui-même. De plus, comme cette recristallisation implique de très faibles fractions d'amorphe, elle se produit vers la forme II comme cela a été montré pour les échantillons de sulindac faiblement broyés à température ambiante (figure 23-III). Ce comportement est confirmé par le diffractogramme de la figure 27c-III enregistré à température ambiante juste après les 5 min de broyage à haute température qui ne montre aucune trace de forme I. Le broyage haute température permet donc de produire une forme II défectueuse, non contaminée par la forme I ni par une fraction amorphe pouvant recristalliser vers la forme I au chauffage. Les scans DSC de la figure 26-III (runs 2 et 3) enregistrés après 2 et 5 min de broyage à 130°C montrent aussi que la forme II broyée à haute température subit la transformation polymorphique II→I vers 160°C. De plus, l'endotherme signalant cette transformation augmente avec le temps de broyage

à haute température. Cela indique que la fraction de forme II se transformant en forme I au chauffage, augmente avec le temps de broyage. Ce comportement est confirmé par les diffractogrammes des figures 27b-III et 27c-III enregistrés à température ambiante après avoir chauffé (5°C/min) les échantillons à 160°C, *i.e.* juste au-dessus de la transformation II→I. Ils montrent un développement fort des pics de Bragg caractéristiques de la forme I au détriment de ceux caractéristiques de la forme II. De plus, ce comportement apparaît d'autant plus prononcé que le temps de broyage est long. Ces résultats prouvent que la transformation II→I au chauffage est déclenchée par les défauts générés par le processus de broyage.

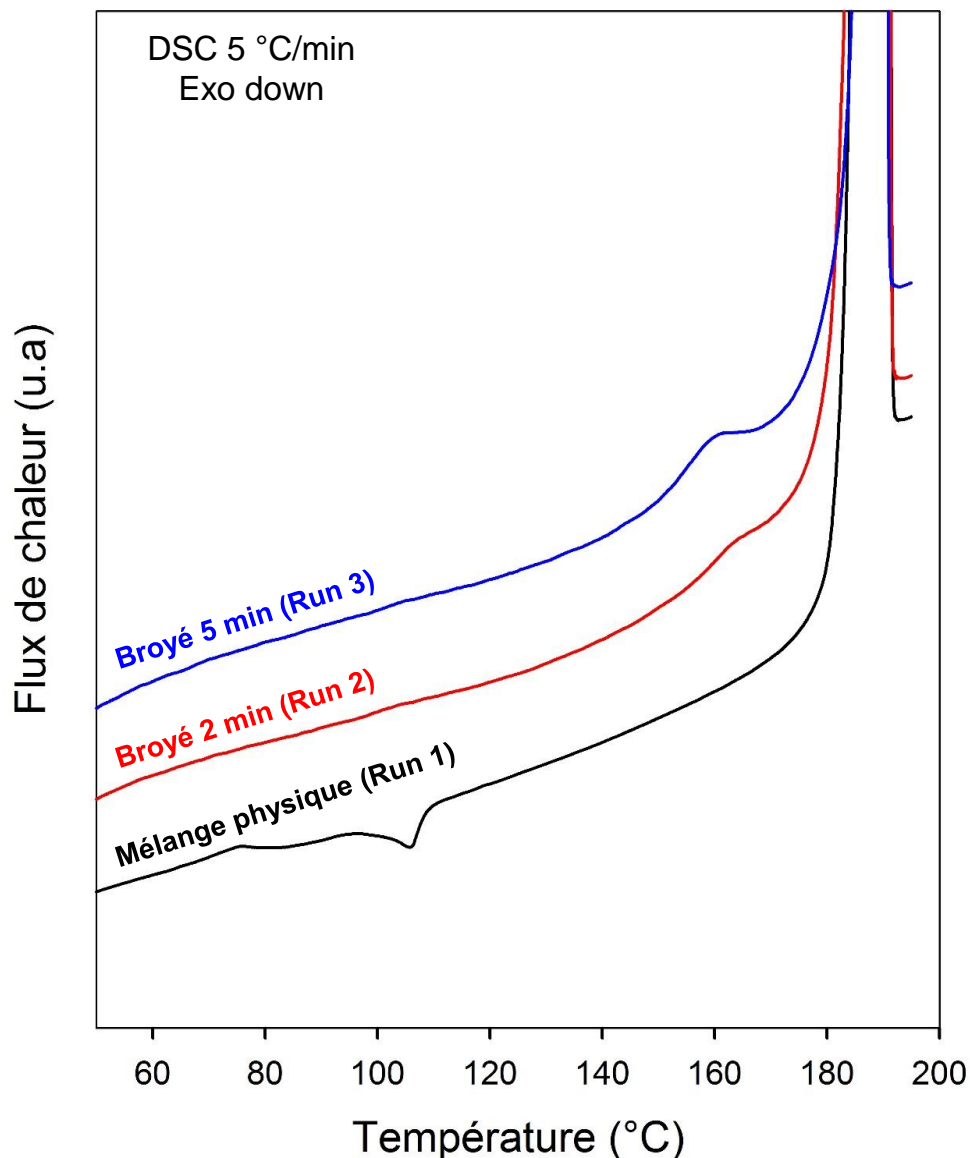


Figure 26-III : Scans DSC enregistrés au cours du chauffage (5°C/min) de différents échantillons de sulindac :

Run 1 : mélange physique forme II/amorphe [80%/20%].

Run 2 et run 3 : forme II broyée à 130°C pendant respectivement 2 et 5 min.

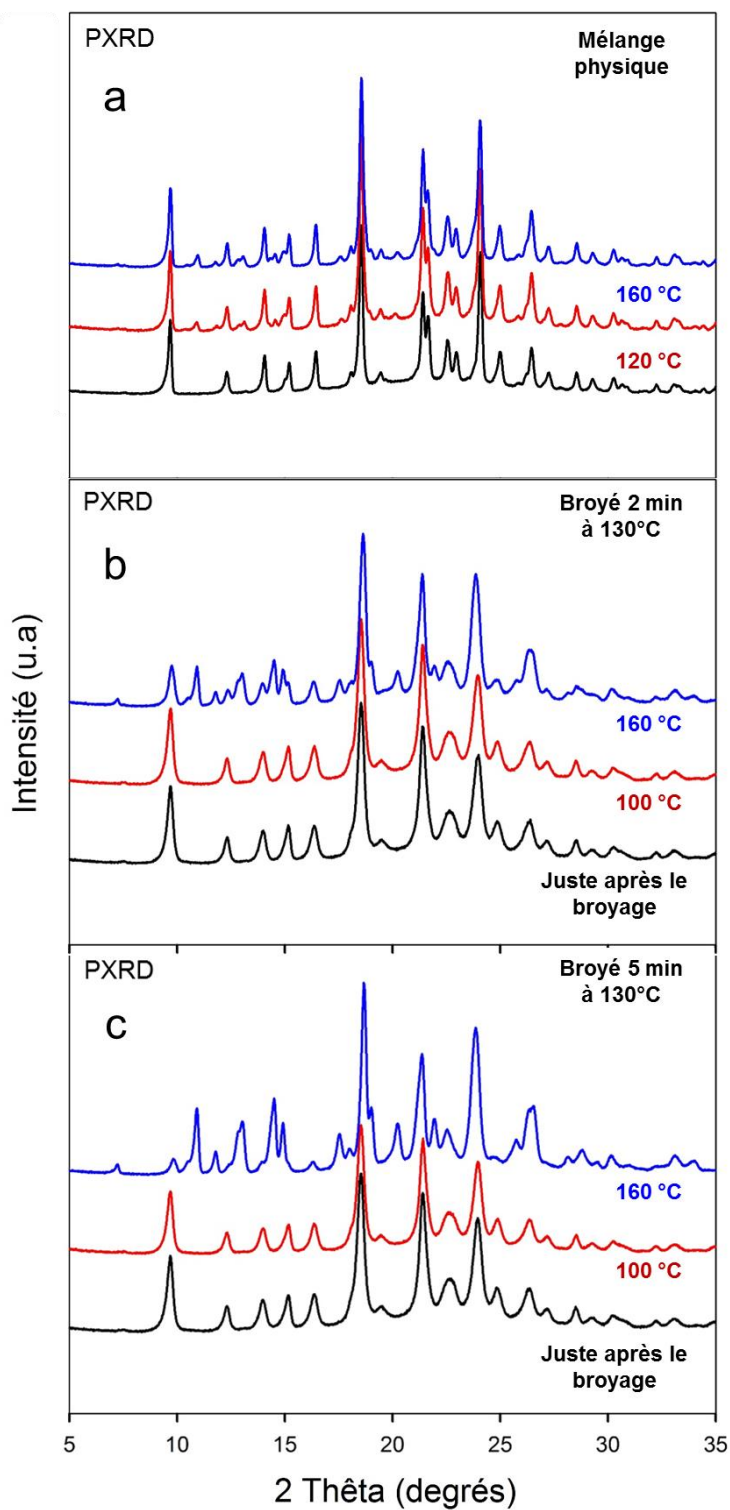


Figure 27-III : Diffractogrammes enregistrés avant et après un recuit de 15 min à 100°C (ou 120°C) et à 160°C du :

- a) mélange physique forme II/amorphe [80%/20%].
- b) sulindac broyé pendant 2 min à 130°C.
- c) sulindac broyé pendant 5 min à 130°C.

7) Impact de la microstructure sur la transformation polymorphique II→I

Nous avons vu que les raies de Bragg du diffractogramme du sulindac forme II broyé à une température au-dessus de T_g sont plus larges que celles du diffractogramme du sulindac forme II non broyée. Cela révèle une différence de microstructure entre les deux types d'échantillon. L'impact de la microstructure sur la cinétique de la transformation polymorphique du sulindac a donc été étudié en détail par diffraction des rayons X. Cette technique permet en effet d'analyser la microstructure d'un échantillon, la taille des cristallites et les micro-contraintes.

La figure 28-III montre les diffractogrammes du sulindac forme II enregistrés avant (courbe noire) et après (courbe rouge) 10 min de broyage à 130°C. Les diagrammes de diffraction montrent clairement que les raies de Bragg caractéristiques de la forme II (*e.g.* à $2\theta = 9,67^\circ$) s'élargissent après le broyage à chaud. Une analyse détaillée des élargissements à l'aide du programme MAUD basée sur la méthode de Rietveld nous a permis d'estimer la taille des cristallites et l'amplitude des micro-contraintes ε (*i.e.* les fluctuations des distances inter-réticulaires d qui peuvent être exprimées par : $\varepsilon = \frac{\Delta d}{d}$ pour chaque échantillon). L'analyse a permis d'attribuer l'élargissement des raies de Bragg en partie à la réduction de la taille des cristallites et en partie aux micro-contraintes exercées dans la structure cristalline. Les estimations de taille et de micro-contraintes sont reportées dans les inserts de la figure 28-III. Ils indiquent que le broyage induit une forte diminution de la taille moyenne des cristallites t_{crist} ($t_{crist} = 580$ nm avant broyage et $t_{crist} = 60$ nm après broyage) et une forte augmentation des micro-contraintes ($\varepsilon = 0,0017$ avant broyage et $\varepsilon = 0,0038$ après broyage). La figure 28-III montre également les diagrammes de diffraction des rayons X du sulindac broyé enregistrés à température ambiante, après des chauffages lent (0,5°C/min) et rapide (5°C/min), de l'échantillon à 160°C. Dans les deux cas, on observe un développement des pics de Bragg caractéristiques de la forme I au détriment de ceux de la forme II signalant la transformation II → I. Cependant, cette transformation est beaucoup plus forte après le chauffage rapide qu'après le chauffage lent : 86% contre 25% d'après l'analyse des raies de diffraction. De plus, les pics de Bragg caractéristiques de la forme II broyée à chaud (lignes verte et bleue) subsistant après un chauffage à 160°C se révèlent être beaucoup plus étroits que ceux enregistrés juste après le processus de broyage (ligne rouge). La taille moyenne des cristallites et les micro-contraintes déduites de l'analyse des raies de diffraction sont reportées dans l'insert de la figure 28-III. Il apparaît que l'affinement des pics de Bragg de la forme II est principalement dû à une forte diminution des micro-contraintes tandis que la taille des cristallites est presque inchangée. Cela

indique que les micro-contraintes dans le cristal broyé diminuent pendant la phase de chauffage et que cette diminution est d'autant plus prononcée que la vitesse de chauffage est faible et que le temps passé à haute température est long. Le caractère plus ou moins partiel de la transformation doit donc être attribué à la guérison des défauts cristallins lors du chauffage.

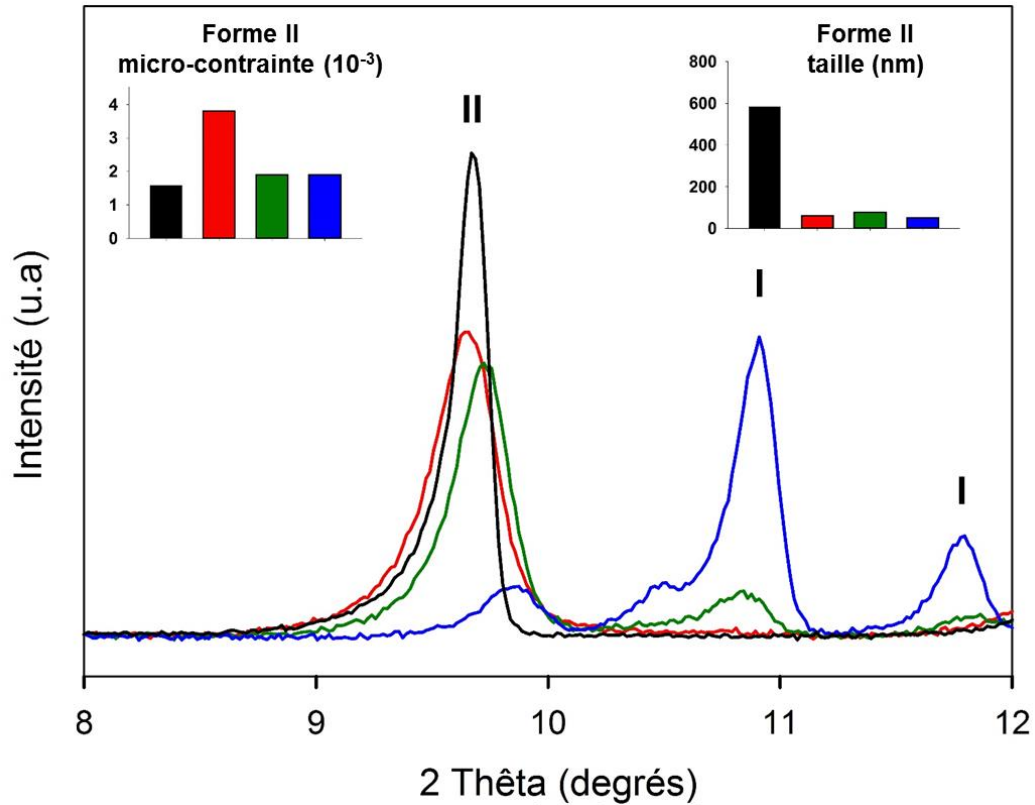


Figure 28-III : Diffractogrammes du sulindac forme II enregistrés à TA :

(—): non broyé

(—): broyé pendant 10 min à 130°C

(—): broyé pendant 10 min à 130°C puis chauffé à 160 °C à la vitesse de 0,5°C/min

(—): broyé pendant 10 min à 130°C puis chauffé à 160 °C à la vitesse de 5°C/min

Les inserts montrent les micro-contraintes (ϵ) et la taille moyenne des cristallites de chaque échantillon calculées à partir des analyses des diffractogrammes précédents

III. Influence de la surface spécifique sur la stabilité physique du liquide trempé

La stabilité physique du liquide trempé vue précédemment (paragraphe II-B) s'est révélée très sensible aux perturbations mécaniques. Nous présentons ci-après les effets du broyage mécanique sur la stabilité physique du liquide trempé. Le liquide trempé a été broyé dans un vibro-broyeur avec une intensité de 10 Hz. La figure 29-III montre les scans DSC du liquide trempé enregistrés au chauffage ($5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) avant et après différents temps de broyage variant de 5 sec à 5 min. Le run 1 correspond au chauffage du liquide trempé non broyé. Il montre un saut de C_p caractéristique de la transition vitreuse du sulindac. À plus haute température, le scan DSC ne montre aucun pic exothermique qui pourrait correspondre à une cristallisation. Les runs 2-6 correspondent respectivement au chauffage du liquide trempé broyé 5, 10, 30 sec, 2 et 5 min. Tous les scans DSC du liquide trempé broyé montrent des sauts de C_p identiques à celui du liquide trempé non broyé. De plus, les scans DSC montrent les développements parallèles d'un exotherme de recristallisation et d'un pic endothermique de fusion. Cela indique que la propension du liquide trempé à recristalliser au réchauffage, augmente au fur et à mesure du broyage. Le fait que l'exotherme de recristallisation se décale progressivement vers les basses températures indique, par ailleurs, que la recristallisation est de plus en plus facile.

Une telle modification de la stabilité physique du liquide trempé lors du broyage a déjà été signalée pour plusieurs matériaux. Elle est généralement attribuée à la formation de fissures [24] et à une augmentation notable de la surface spécifique du matériau induite par le broyage [21]. On s'attend à ce que ces deux effets favorisent fortement la vitesse de nucléation, *i.e* nombre de noyaux formés par unité de volume, et la vitesse de croissance, qui gouvernent la recristallisation de l'amorphe [25].

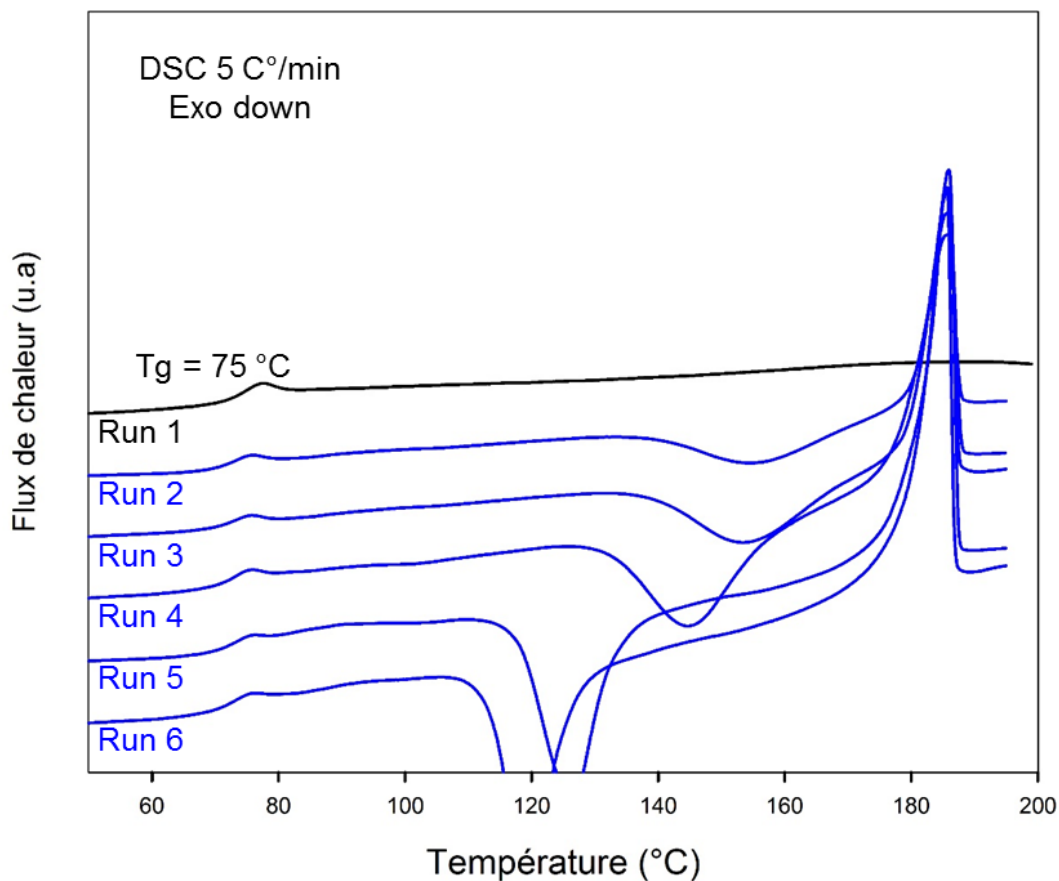


Figure 29-III : Scans DSC enregistrés au cours du chauffage à 5°C/min du sulindac :

Run 1 : liquide trempé

Runs 2-6 : liquide trempé broyé respectivement 5 sec, 10 sec, 30 sec, 2 min et 5 min.

La figure 30-III montre les diffractogrammes du sulindac liquide trempé broyé (30 sec) enregistrés à température ambiante avant et après recristallisation à 145°C. Le diffractogramme du liquide trempé broyé ne montre aucun pic de Bragg et est identique à celui du liquide trempé non broyé (figure 4-III). Cela signifie que le broyage par lui-même ne génère aucune cristallisation. Le diffractogramme du liquide trempé broyé (30 sec), enregistré après recristallisation à 145°C montre plusieurs pics de Bragg qui sont caractéristiques de la forme I du sulindac

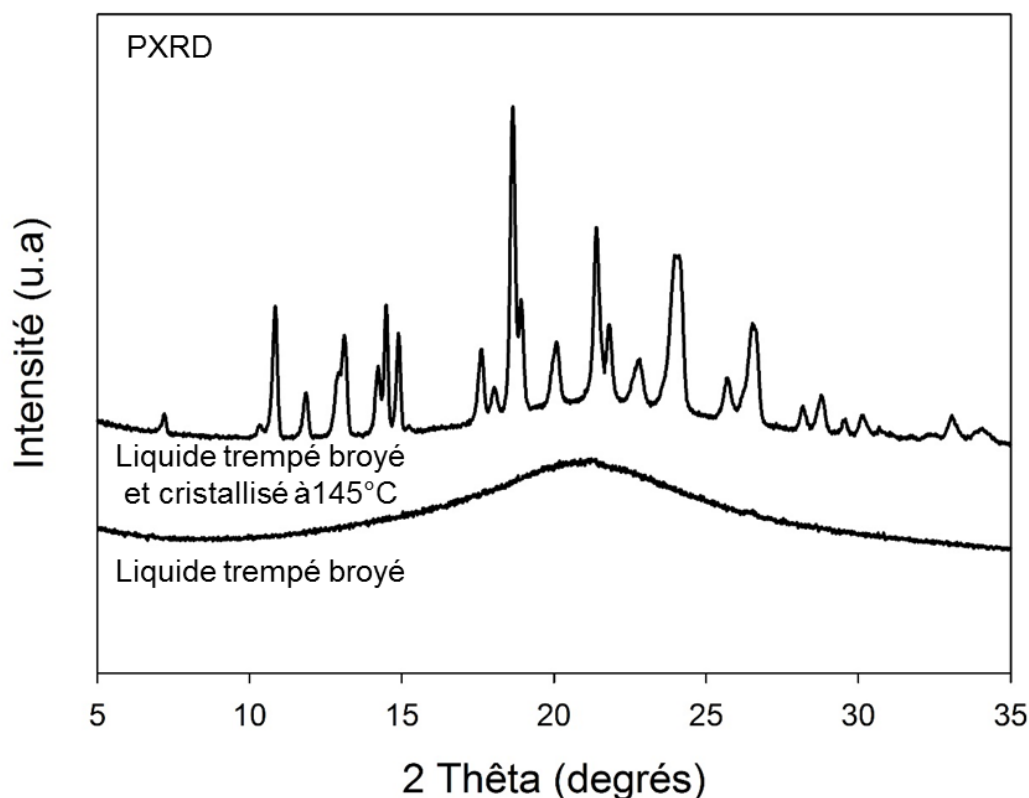


Figure 30-III : Diagrammes de diffraction des rayons X du sulindac liquide trempé, broyé 5 min et enregistrés à TA avant et après la cristallisation à 145°C.

IV. Influence de la voie d'amorphisation sur la stabilité physique de la forme I obtenue par recristallisation

Le diffractogramme (figure 16-III) et le spectre Raman (figure 17-III) du sulindac amorphe obtenu par broyage (10h) sont rigoureusement identiques à ceux du liquide trempé. La spectroscopie Raman permet d'obtenir une information structurale en temps réel lors d'une étude en température. De ce fait, le sulindac amorphe obtenu par les deux voies d'amorphisation : trempé du liquide et broyage du cristal a été analysé au chauffage par cette technique. Des spectres Raman ont été enregistrés lors d'une rampe de température (0,5°C/min) pour analyser le mécanisme de dévitrification à partir d'un état amorphe obtenu par broyage. Un traitement des spectres Raman similaire à celui utilisé pour l'analyse de la cristallisation du liquide trempé (*cf* paragraphe II-A et chapitre II) permet de comparer les deux mécanismes de cristallisation via le tracé $I_{QES}(T)$ de la figure 31-III. Cette figure révèle différentes valeurs de l'intensité quasi-élastique et différents comportements en température dans l'état vitreux. On observe en particulier un changement de pente moins marqué pour l'échantillon broyé, détecté vers 50°C que pour le liquide trempé. Dans le liquide sous-refroidi, les courbes $I_{QES}(T)$ se

superposent. Par ailleurs, la recristallisation vers la forme I est détectée à $T_c \sim 70^\circ\text{C}$, *i.e.* environ 70°C en dessous de la recristallisation du liquide trempé. La figure 31-III indique qu'une mobilité moléculaire plus faible dans la fenêtre spectrale sondée, correspondant à des mouvements rapides de type β , dans l'amorphe obtenu par broyage, engendre la cristallisation à une température bien inférieure à celle à laquelle le liquide trempé cristallise.

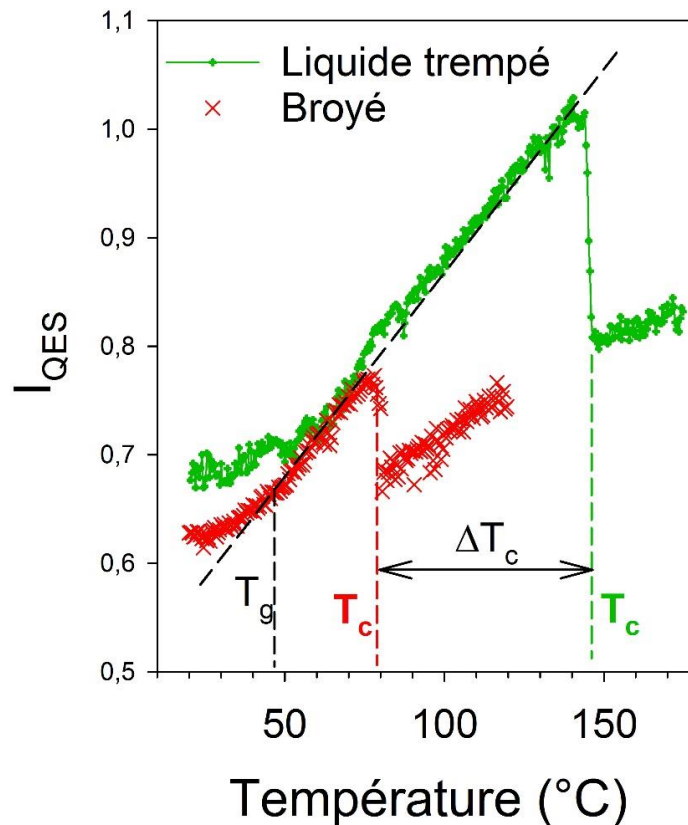


Figure 31-III : Comparaison de l'intensité du quasi-élastique (I_{QES}) obtenue à partir des spectres Raman enregistrés au cours du chauffage ($0,5^\circ\text{C}/\text{min}$), du liquide trempé et de l'amorphe obtenu par broyage (10h).

La figure 32-III montre (a) les diffractogrammes et (b) les spectres Raman basse fréquence exprimés en susceptibilité (χ'') des formes I obtenues par dévitrification du liquide trempé et de l'amorphe obtenu par broyage. On observe de légères différences entre les deux spectres. Le spectre de la forme I recristallisée à partir de l'amorphe obtenu par broyage présente un profil de bandes plus large que celui de la forme I recristallisée à partir du liquide trempé, ce qui reflète un degré de cristallisation inférieur. La figure 32a-III montre les diffractogrammes de ces deux formes cristallines (forme I) décrites précédemment. Il est clair qu'il y a une différence au niveau de la position des raies de Bragg. De plus, les raies de Bragg de la forme I obtenue à partir de l'amorphe obtenu par broyage, sont plus larges par rapport à

celles de la forme I obtenue à partir du liquide trempé. C'est l'indication d'une cristallisation vers la forme I incomplète.

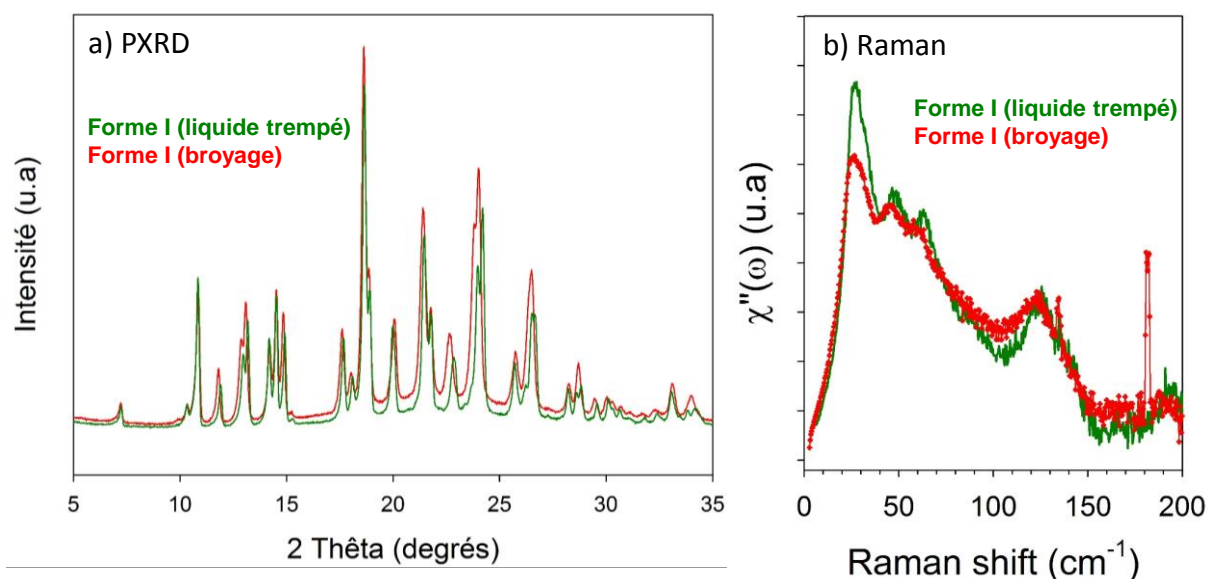


Figure 32-III : a) Diffractogrammes et b) spectres Raman exprimés en susceptibilité ($\chi''(\omega)$) de la forme I obtenue par cristallisation des amorphes obtenus par trempe du liquide et par broyage du cristal : Les diffractogrammes et les spectres Raman ont été enregistrés à TA.

De manière étonnante, nous avons remarqué que la forme I résultant de la recristallisation de l'amorphe obtenu par broyage ne présente pas de transformation I \rightarrow IV au refroidissement. Ce comportement apparaît clairement sur la figure 33-IV qui représente les spectres $\text{Ir}(\omega)$ calculés à partir des spectres enregistrés pendant le cycle de refroidissement (0,5°C/min) entre 100 et -100°C. Cette figure révèle clairement l'absence de transition de phase, puisque aucun changement n'est détecté dans le spectre Raman de la forme I, sauf la diminution de l'intensité quasi-élastique due à l'abaissement de la température. Cette absence de transition de la forme I en forme IV par rapport à la forme I obtenue par cristallisation du liquide trempé pourrait être liée au faible degré de cristallinité de la forme I résultant de la dévitrification de l'amorphe obtenu par broyage.

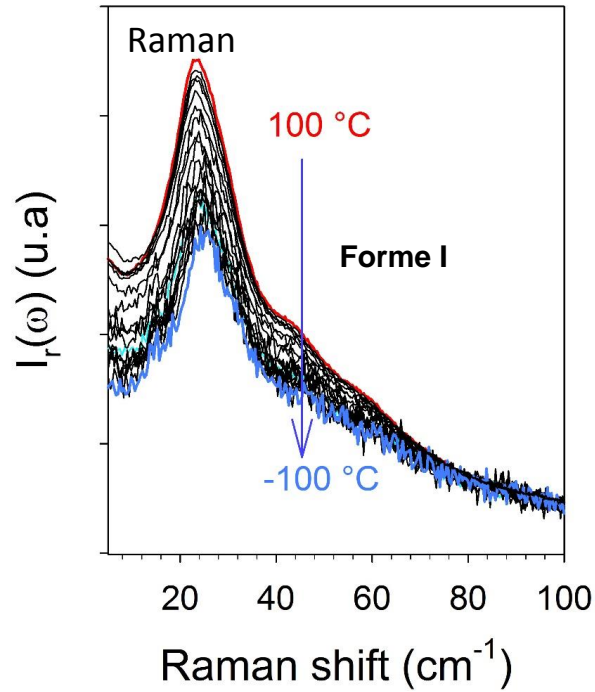


Figure 33-III : Évolution de l'intensité Raman réduite (I_r) obtenue à partir des spectres enregistrés au cours du refroidissement ($0,5^\circ\text{C}/\text{min}$) de 100°C jusqu'à -100°C de la forme I obtenue par cristallisation de l'amorphe obtenu par broyage (10h).

V. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons étudié les effets du broyage mécanique sur la structure de la forme cristalline II du sulindac et sur ses évolutions lors d'un chauffage ultérieur. Nous avons montré que, lors du broyage, la fraction de forme cristalline II diminue tandis que celle la fraction de sulindac amorphe augmente, de sorte qu'une amorphisation totale se produit en moins de 10h de broyage.

Lors du chauffage, la fraction amorphe recristallise de manière complexe vers les formes I et II. La proportion de chaque forme dépend notamment fortement de la durée du broyage. Plus la durée de broyage est longue, plus la recristallisation vers la forme I est importante.

Il est intéressant de noter que la fraction cristalline de forme II non encore amorphisée pendant le broyage subit une transformation polymorphique vers la forme I lors du chauffage. Jusqu'à présent, cette transformation n'avait jamais été détectée car elle ne se produit pas dans la forme II non broyée. Cette différence de comportement illustre comment le broyage peut révéler des transitions polymorphiques et ainsi clarifier le diagramme de phases de composés pharmaceutiques. Dans le cas du sulindac, la transformation II→I observée au chauffage de l'échantillon broyé est endothermique ce qui indique que ces deux formes présentent une relation énantiotropique.

Nous avons également pu identifier le facteur déclenchant de la transition II→I observée au chauffage d'un échantillon faiblement broyé. Elle est essentiellement déclenchée par les défauts de la forme II induits par le processus de broyage et non par un effet d'ensemencement par la forme I résultant de la recristallisation de la fraction amorphe de sulindac générée de manière inévitable par le broyage. L'identification du facteur déclenchant a été rendu possible en préparant la forme cristalline II défectueuse, exempte de toute fraction amorphe, par broyage à haute énergie à haute température (130°C, c'est-à-dire bien au-dessus de la T_g).

Nous avons également pu montrer que la stabilité physique de la forme I préparée par recristallisation dépend de la technique utilisée pour préparer l'état amorphe. Une transformation polymorphique entre les formes I et IV du sulindac a été clairement révélée, lors du refroidissement de la forme I obtenue par cristallisation du liquide trempé. Or, cette transformation polymorphique I→IV est inhibée lorsque la forme I est obtenue par cristallisation de l'amorphe issu du broyage.

Une représentation schématique du diagramme de phase du sulindac est donnée sur la figure 34-III. Elle illustre les relations d'énantiotropie entre les formes I, II et IV, ainsi que leurs domaines de stabilité physique.

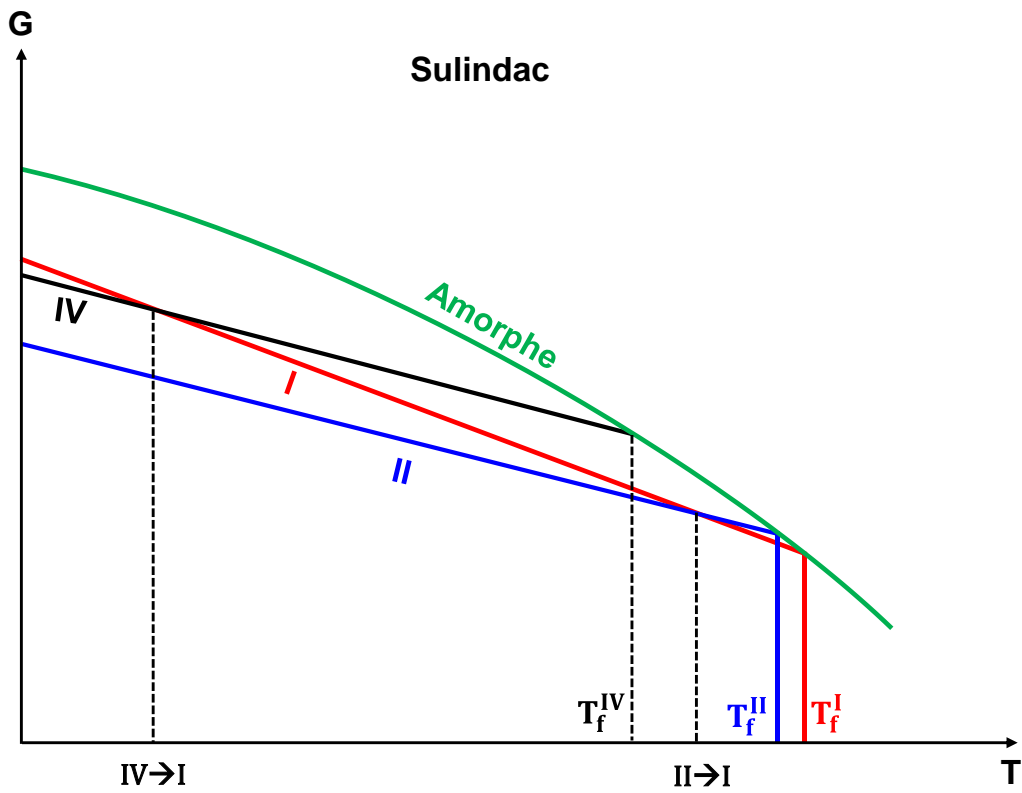


Figure 34-III : Digramme de Gibb schématique montrant la stabilité physique relative des formes I, II et IV du sulindac et leurs relations.

VI. Références

1. Llinàs, A., et al., *A new method for the reproducible generation of polymorphs: two forms of sulindac with very different solubilities*. Journal of Applied Crystallography, 2007. **40**(2): p. 379-381.
2. Koo, C.H., S.H. Kim, and W. Shin, *Crystal structure of antiinflammatory sulindac*. Bulletin of the Korean Chemical Society, 1985. **6**(4): p. 222-224.
3. Grzesiak, A.L. and A.J. Matzger, *New form discovery for the analgesics flurbiprofen and sulindac facilitated by polymer-induced heteronucleation*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007. **96**(11): p. 2978-2986.
4. Cavallari, C., F. Tarterini, and A. Fini, *Thermal characterization of some polymorph solvates of the anti-inflammatory/anti-cancer sulindac*. Thermochimica Acta, 2016. **633**: p. 129-139.
5. Burger, A. and R. Ramberger, *On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I*. Microchimica Acta, 1979. **72**(3): p. 259-271.
6. Burger, A. and R. Ramberger, *On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. II*. Microchimica Acta, 1979. **72**(3): p. 273-316.
7. Tung, H.H., et al., *Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective*. 2009: Wiley.
8. Plakogiannis, F.M. and J.A. McCauley, *Sulindac*, in *Analytical Profiles of Drug Substances*, K. Florey, Editor. 1984, Academic Press. p. 573-596.
9. Guinet, Y., et al., *Comparison of amorphous states prepared by melt-quenching and cryomilling polymorphs of carbamazepine*. International Journal of Pharmaceutics, 2016. **509**(1-2): p. 305-313.
10. Malfait, B., et al., *Capabilities of low-wavenumber Raman spectroscopy for analyzing the mechanism of devitrification of molecular glasses (Book review)*. 2019.
11. Hédoux, A., Y. Guinet, and M. Descamps, *The contribution of Raman spectroscopy to the analysis of phase transformations in pharmaceutical compounds*. International Journal of Pharmaceutics, 2011. **417**(1): p. 17-31.
12. Oliveira, P.F.M., et al., *Using Milling to Explore Physical States: The Amorphous and Polymorphic Forms of Dexamethasone*. Crystal Growth and Design, 2018. **18**(3): p. 1748-1757.
13. Trasi, N., S. Boerrigter, and S. Byrn, *Investigation of the Milling-Induced Thermal Behavior of Crystalline and Amorphous Griseofulvin*. Pharmaceutical Research, 2010. **27**(7): p. 1377-1389.
14. Sun, Y., et al., *Glasses crystallize rapidly at free surfaces by growing crystals upward*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011. **108**(15): p. 5990-5995.
15. Tao, J., K.J. Jones, and L. Yu, *Cross-Nucleation between d-Mannitol Polymorphs in Seeded Crystallization*. Crystal Growth & Design, 2007. **7**(12): p. 2410-2414.
16. Tao, J. and L. Yu, *Kinetics of Cross-Nucleation between Polymorphs*. The Journal of Physical Chemistry B, 2006. **110**(14): p. 7098-7101.
17. Yu, L., *Nucleation of One Polymorph by Another*. Journal of the American Chemical Society, 2003. **125**(21): p. 6380-6381.
18. Mnyukh, Y.V. and N.A. Panfilova, *Polymorphic transitions in molecular crystals—II. Mechanism of molecular rearrangement at 'contact' interface*. Journal of Physics and Chemistry of Solids, 1973. **34**(2): p. 159-170.
19. Mnyukh, Y.V., et al., *Polymorphic transitions in molecular crystals—III.: Transitions exhibiting unusual behavior*. Journal of Physics and Chemistry of Solids, 1975. **36**(3): p. 127-144.

20. Newman, A. and G. Zografi, *Critical Considerations for the Qualitative and Quantitative Determination of Process-Induced Disorder in Crystalline Solids*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014. **103**(9): p. 2595-2604.
21. Yu, L., *Surface mobility of molecular glasses and its importance in physical stability*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2016. **100**: p. 3-9.
22. Wu, T. and L. Yu, *Surface Crystallization of Indomethacin Below T_g*. Pharmaceutical Research, 2006. **23**(10): p. 2350-2355.
23. Zhu, L., L. Wong, and L. Yu, *Surface-Enhanced Crystallization of Amorphous Nifedipine*. Molecular Pharmaceutics, 2008. **5**(6): p. 921-926.
24. Willart, J.F., et al., *The role of cracks in the crystal nucleation process of amorphous griseofulvin*. The European Physical Journal Special Topics, 2017. **226**(5): p. 837-847.
25. Willart, J.-F., et al., *Solid-State Vitrification of Crystalline Griseofulvin by Mechanical Milling*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012. **101**(4): p. 1570-1577.

Chapitre IV

Détermination des courbes de solubilité des principes actifs dans des polymères par la méthode de re-dissolution : application au système PVP/sulindac

Sommaire

I.	PolyVinylPyrrolidone (PVP)	118
	A. Présentation du PVP	118
	B. Caractérisation du PVP par spectroscopie Raman	122
II.	Détermination du diagramme d'état du mélange PVP/sulindac	124
	A. Influence potentielle de la microstructure sur la vitesse de dissolution des principes actifs dans les polymères	124
	B. Protocole d'obtention des dispersions moléculaires et cristallines (DMC)	126
	1) Formation d'une solution vitreuse PVP/sulindac	126
	a) Tentative d'obtention d'une solution vitreuse homogène PVP/sulindac [15%/85%] par cobroyage.....	126
	b) Courbe de Gordon Taylor du système PVP/sulindac	129
	c) Étude des liaisons hydrogène entre le PVP et le sulindac	132
	(i) Sulindac amorphe pur	132
	(ii) Solution vitreuse PVP/sulindac	135
	2) Formation de DMC par recristallisation partielle d'une solution vitreuse PVP/sulindac sous atmosphère plastifiante	140
	a) DMC avec cristallites de forme II : DMC(II).....	140

b) DMC avec cristallites de forme I : DMC(I)	147
C. Obtention de l'état de saturation d'équilibre	150
D. Détermination des courbes de solubilité PVP/sulindac.....	153
1) Méthode de re-dissolution.....	153
2) Méthode de Sun et <i>al.</i>	158
III. Conclusion	163
IV. Références.....	165

I. PolyVinylPyrrolidone (PVP)

A. Présentation du PVP

Le polyvinylpyrrolidone (PVP) est un polymère (Poly) synthétisé par une réaction de polymérisation du monomère N-vinylpyrrolidone (figure 1-IV) dont les caractéristiques chimiques sont présentées dans le tableau 1-IV. Cette réaction de polymérisation, donnant naissance au PVP soluble, a été brevetée pour la première fois en 1939. La maîtrise du mécanisme de polymérisation permet de synthétiser des chaînes de PVP de différentes longueurs : différents poids moléculaires. Ainsi, il est possible de synthétiser un PVP insoluble par réaction de réticulation des chaînes (*cross-linking*). Le PVP est largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique en tant qu'excipient pour ses nombreuses propriétés pharmaceutiques et ses caractéristiques physicochimiques : augmentation de la biodisponibilité et de la vitesse de dissolution des principes actifs (PA), libération contrôlée des principes actifs, réduction de la toxicité locale des principes actifs, enrobage et stabilisation des principes actifs, solubilité dans l'eau et dans les liquides physiologiques...[1].

Le PVP est un polymère amorphe qui se présente sous forme d'une poudre blanche à température ambiante (TA). Sa température de transition vitreuse augmente avec la longueur des chaînes du polymère de sorte que l'on distingue plusieurs types de PVP qui sont répertoriés dans le tableau 2-IV. Le PVP utilisé dans cette thèse est le PVP K12 PF qui sera appelé plus simplement PVP par la suite. Il présente une transition vitreuse bien définie et élevée ($T_g = 110^\circ\text{C}$) [2-4]. Cette T_g élevée en fait un candidat idéal pour réaliser des dispersions moléculaires Poly/PA (solution vitreuse) en agissant comme un anti-plastifiant.

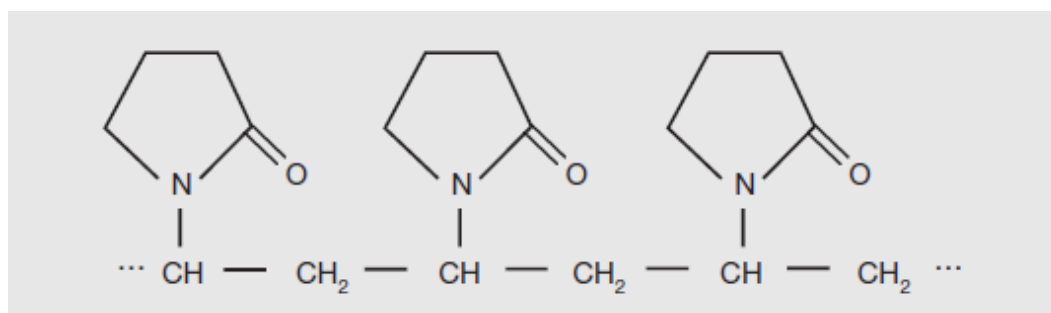


Figure 1-IV : Représentation de la structure chimique des monomères constitutifs du polymère polyvinylpyrrolidone (PVP) [1].

**Caractéristiques chimiques de N-vinylpyrrolidone
(PubChem CID: 6917)**

Formules chimique	C ₆ H ₉ NO
Masse moléculaire (g/mol)	111,144
Masse volumique (g/cm ³)	1,23-1,29

Tableau 1-IV : Caractéristiques chimiques d'un monomère du PVP.

Kollidon ®	Masse moléculaire moyenne (g/mol)
Kllidon ® 12 PF	2000-3000
Kllidon ® 17 PF	7000-11000
Kllidon ® 25	28000-34000
Kllidon ® 30	44000-54000
Kllidon ® 90	1000000-1500000

Tableau 2-IV : Distribution des masses moléculaires du PVP en fonction du type de polymère [1].

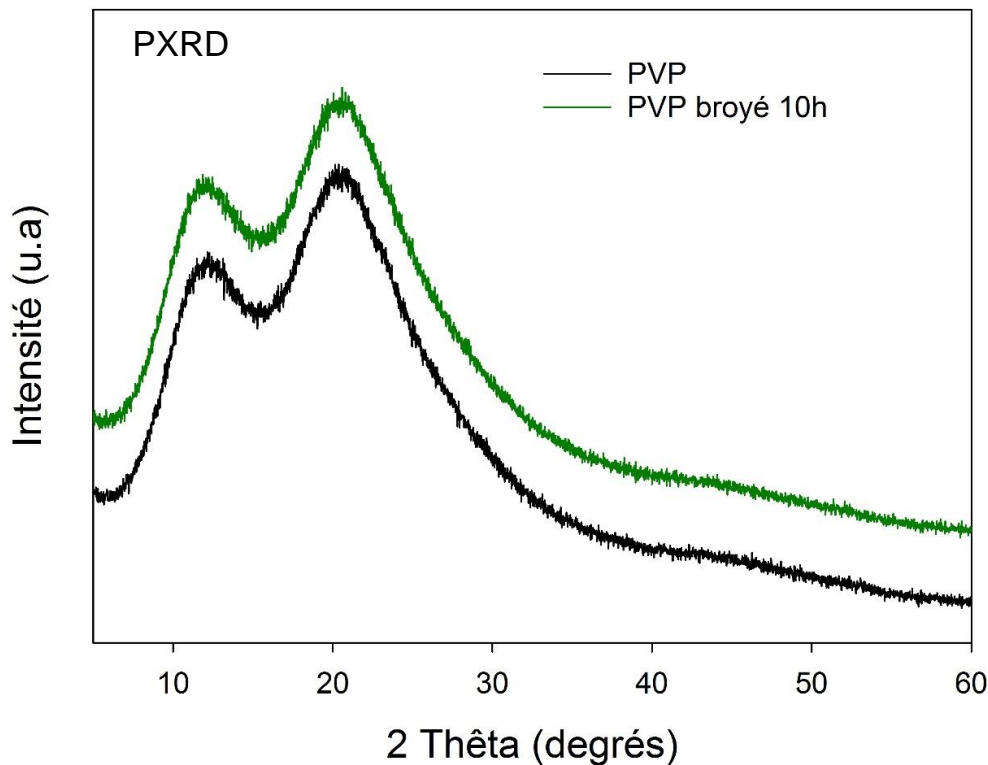


Figure 2-IV : Diagrammes de diffraction des rayons X du PVP enregistrés à TA avant et après 10h de broyage.

La figure 2-IV montre le diagramme de diffraction des rayons X du PVP enregistré à température ambiante avant et après 10h de broyage à température ambiante. Les deux diagrammes sont identiques et ne présentent aucune raie de Bragg. Cela indique que le PVP est amorphe et que le broyage mécanique n'induit aucun changement structural. Le diffractogramme du PVP montre clairement deux bosses centrées sur 12° et 20°. La bosse à 12° correspond à une organisation locale (corrélations) des chaînes principales à courte distance. Quant à la raie à 20°, elle correspond à l'organisation à courte distance des groupes (γ -lactame) du PVP (groupes latéraux) [5].

La figure 3-IV montre le scan ATG du PVP enregistré lors d'un chauffage à 5°C/min. Il montre deux pertes de masse. La première s'étend de 25°C jusqu'à 60°C et correspond au départ de molécules d'eau libres. La deuxième commence environ à 200°C et correspond à la dégradation chimique du PVP. Pour éliminer toute trace d'eau, le PVP utilisé dans les expériences a donc été préalablement séché à 80°C pendant 30 min.

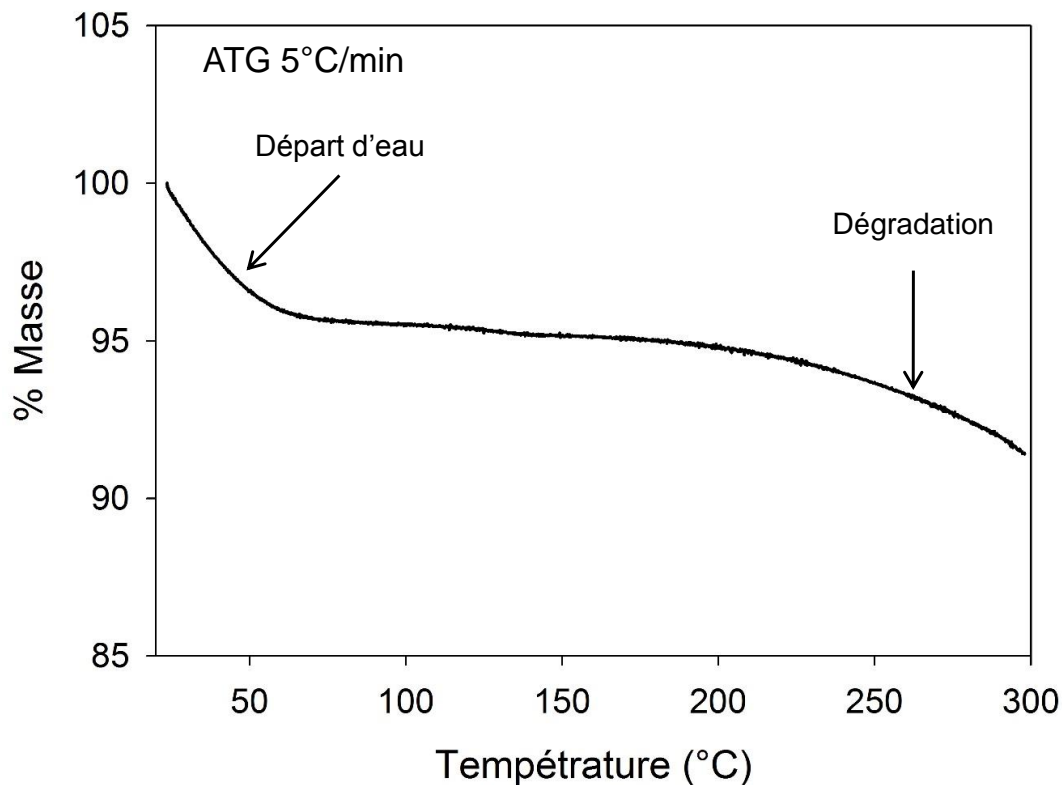


Figure 3-IV : Courbe d'analyse thermogravimétrique (ATG) du PVP enregistrée lors d'un chauffage à 5°C/min.

La figure 4-IV montre des scans DSC du PVP enregistrés au chauffage (5°C/min). Le run 1 correspond au premier chauffage. Il montre un endotherme large qui s'étale de 30 à 80°C et qui correspond à la perte d'eau précédemment détectée par l'ATG (figure 3-IV). À plus haute température, on note un saut de chaleur spécifique (C_p) caractéristique de la transition vitreuse du PVP. La température de transition vitreuse est $T_g = 110^\circ\text{C}$ et l'amplitude du saut de C_p à T_g est $\Delta C_p = 0,35 \pm 0,02 \text{ J/g}^\circ\text{C}$. Ces valeurs sont compatibles avec celles reportées dans la littérature [6].

Le run 2 correspond au deuxième chauffage de l'échantillon. On constate que la transition vitreuse survient à la même température que dans le run 1. Cela indique que le chauffage du PVP n'altère pas sa température de transition vitreuse. Le run 3 correspond à un échantillon de PVP ayant subi un broyage de 10h. Il ne montre qu'une transition vitreuse survenant à la même température que dans les échantillons non broyés. Cela indique que le broyage mécanique ne modifie pas sensiblement la masse molaire du polymère. En particulier, il ne "casse" pas les chaînes et il n'amplifie pas la polymérisation.

En résumé, le PVP est un matériau amorphe qui ne subit pas de transformations structurales ou chimiques notables lors d'une opération de broyage à haute énergie.

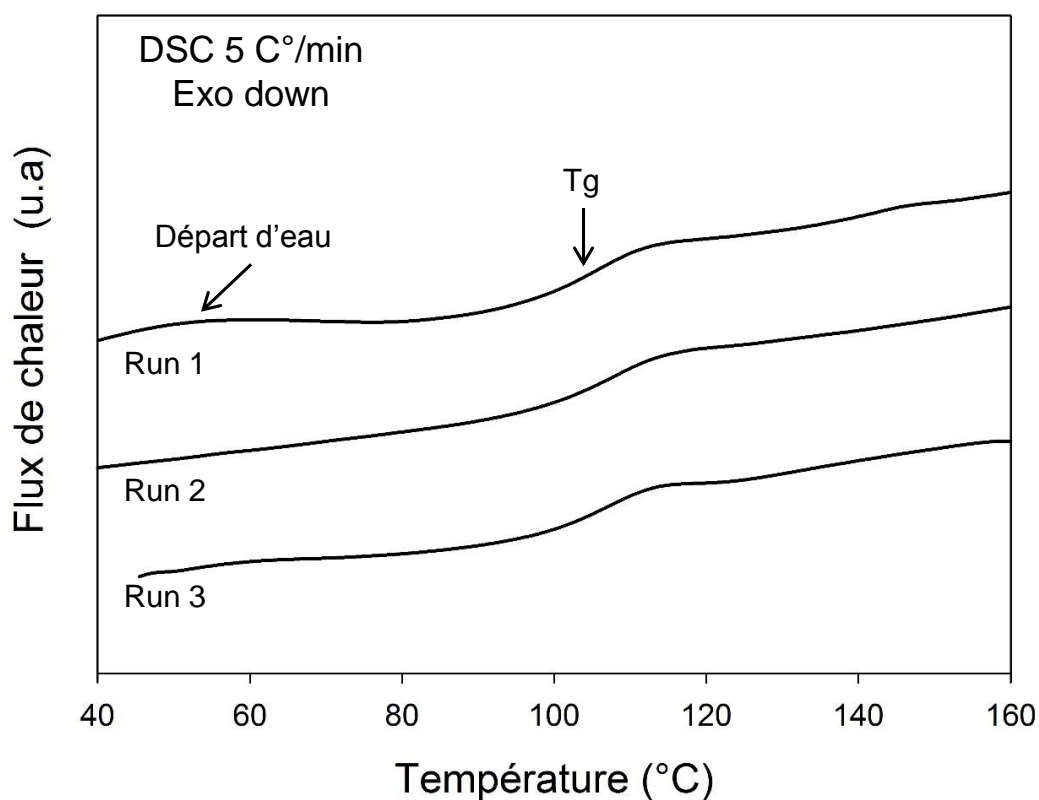


Figure 4-IV : Scans DSC du PVP enregistrés au chauffage (5°C/min) avant et après broyage :

Run 1 : premier chauffage de l'échantillon non broyé.

Run 2 : deuxième chauffage de l'échantillon non broyé.

Run 3 : premier chauffage de l'échantillon broyé 10h.

B. Caractérisation du PVP par spectroscopie Raman

La spectroscopie vibrationnelle est une technique adaptée pour étudier l'existence des liaisons hydrogène dans un matériau.

Dans le PVP, les liaisons chimiques : C = O et C – N du cycle γ -lactame sont des sites éventuels pour accepter un atome d'hydrogène d'une molécule voisine ce qui affecte par conséquent leur mode de vibration. Les modes de vibration de ces liaisons chimiques : C – N et C = O sont actifs en spectroscopie Raman ou en spectroscopie infrarouge.

Dans cette partie, nous allons étudier le PVP pur par spectroscopie Raman en température afin d'explorer toutes les interactions possibles qui peuvent exister entre les monomères du PVP.

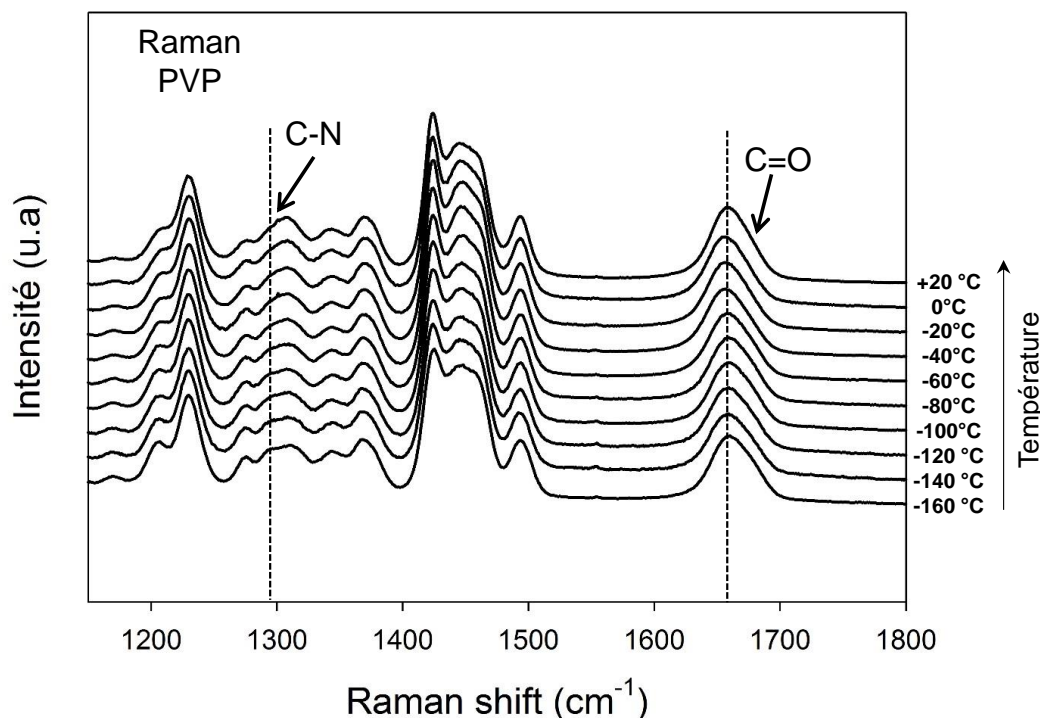


Figure 5-IV : Spectres Raman du PVP enregistrés à différentes températures entre -160 et $+20^{\circ}\text{C}$. Les spectres montrent les bandes de vibration des liaisons chimiques $\text{C} - \text{N}$ et $\text{C} = \text{O}$.

La figure 5-IV montre les spectres Raman du PVP enregistrés à différentes températures (de -160 à $+20^{\circ}\text{C}$). À 20°C , les modes de vibrations d'étirement de $\text{C} - \text{N}$ et de $\text{C} = \text{O}$ correspondent respectivement aux bandes situées à 1294 cm^{-1} et à 1658 cm^{-1} . Cela est en accord avec la littérature [7, 8]. Lors du chauffage (de -160 jusqu'à $+20^{\circ}\text{C}$), on constate que les fréquences des bandes de vibration correspondant aux liaisons chimiques $\text{C} = \text{O}$ et $\text{C} - \text{N}$ du PVP ne varient pas avec la température. Cela indique qu'il n'y a pas de liaisons hydrogène entre les molécules (monomères) de PVP dans la gamme de températures étudiée. Ce point aura son importance lors de l'étude des solutions vitreuses à base de PVP (chapitres IV et V).

II. Détermination du diagramme d'état du mélange PVP/sulindac

A. Influence potentielle de la microstructure sur la vitesse de dissolution des principes actifs dans les polymères

Plusieurs méthodes ont déjà été proposées pour déterminer la solubilité d'un principe actif dans un polymère à une température de recuit T_r , mais toutes nécessitent d'atteindre l'état saturé d'équilibre du système Poly/PA à cette température. Cet état est généralement obtenu par recuit du mélange physique Poly/PA à T_r . Le temps de recuit nécessaire pour atteindre la saturation à l'équilibre est généralement très long en raison de la faible mobilité moléculaire de la matrice polymère. De plus, la mobilité dans la matrice polymère diminue lorsque la température diminue, de sorte qu'atteindre la saturation à l'équilibre dans un délai raisonnable devient rapidement impossible lorsque T_r se rapproche de la température de transition vitreuse du polymère. Cela rend ces investigations longues et fastidieuses.

Cependant, on peut facilement imaginer que la microstructure du mélange initial peut avoir une forte répercussion sur la vitesse de dissolution. Ce point est illustré sur la figure 6-IV qui présente deux microstructures différentes. La microstructure (a) correspond à un simple mélange physique (MP) de principe actif et de polymère. La microstructure (b) est plus sophistiquée car le principe actif est dispersé dans le polymère, à la fois au niveau moléculaire et sous la forme d'une myriade de cristallites donnant lieu à ce que nous appellerons : une "Dispersion Moléculaire et Cristalline" (DMC). On peut facilement prévoir que la dissolution du principe actif dans le polymère sera plus rapide dans la DMC que dans le MP. Cela est dû en particulier à la fine dispersion des cristallites à l'intérieur de la matrice polymère qui augmente à la fois l'interface Poly/PA et le nombre de centres de diffusion. La fine dispersion des cristallites raccourcit également fortement la longueur de diffusion moyenne requise pour que les molécules de principe actif envahissent de manière homogène un grain de polymère. De plus, l'effet plastifiant de la dispersion moléculaire devrait également augmenter la vitesse de dissolution en augmentant la mobilité moléculaire dans la matrice polymère.

Dans les paragraphes suivants, nous montrerons: (i) comment produire des dispersions moléculaires et cristallines (DMC), (ii) dans quelle mesure la dissolution est plus rapide dans les DMC que dans les mélanges physiques, (iii) comment tirer parti de cette dissolution plus

rapide pour déterminer les courbes de solubilité. Toutes les investigations seront effectuées avec le système binaire PVP/sulindac.

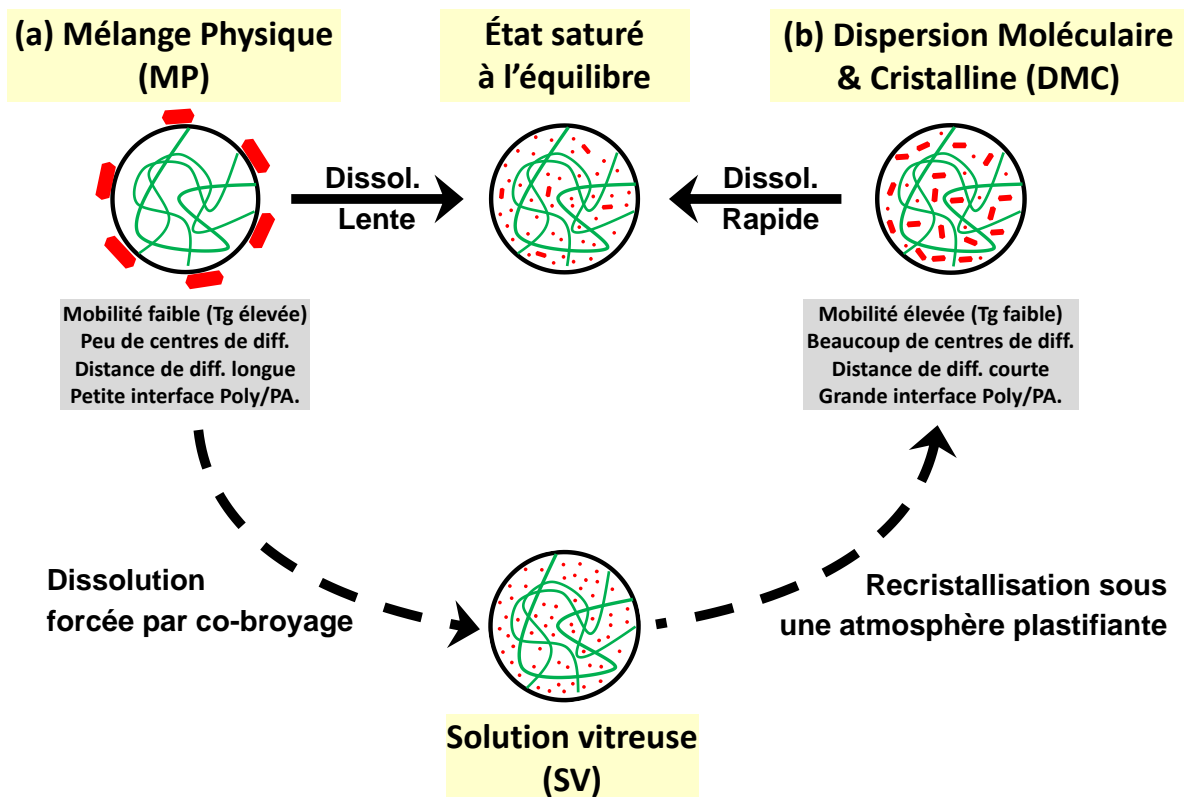


Figure 6-IV : Schéma illustrant les avantages potentiels de la DMC sur le MP pour atteindre plus rapidement l'état saturé à l'équilibre d'un mélange Poly/PA. La partie inférieure montre comment convertir les MP en DMC en combinant broyage et recuit sous atmosphère plastifiante. Les lignes vertes symbolisent le polymère. Les points rouges et les blocs rouges symbolisent respectivement les molécules et les cristallites de PA.

B. Protocole d'obtention des dispersions moléculaires et cristallines (DMC)

Les dispersions moléculaires et cristallines (DMC) de sulindac et de PVP peuvent être théoriquement obtenues en deux étapes, comme illustré dans la partie inférieure de la figure 6-IV. Au cours de la première étape, une solution vitreuse (SV) sursaturée PVP/sulindac est produite directement à l'état solide par broyage à haute énergie d'un mélange physique des deux composants. Dans la deuxième étape, la solution vitreuse sursaturée est recuite dans une atmosphère de solvant plastifiant. Cette plastification augmente la mobilité moléculaire dans la solution vitreuse et permet la recristallisation du principe actif en excès dissous dans la matrice polymère. Après le séchage pour éliminer les traces de solvant, l'échantillon partiellement recristallisé devrait être une DMC. Les cristallites du principe actif sont alors dispersées de manière aléatoire dans la solution vitreuse dont la concentration en principe actif est plus faible. Les deux prochaines sections donnent les détails expérimentaux qui prouvent la faisabilité de ce protocole.

1) Formation d'une solution vitreuse PVP/sulindac

a) Tentative d'obtention d'une solution vitreuse homogène PVP/sulindac [15%/85%] par cobroyage

L'objectif de cette section est de démontrer la possibilité d'obtenir des solutions vitreuses PVP/sulindac par broyage mécanique. La figure 7-IV montre les diagrammes de diffraction des rayons X d'un mélange physique de PVP/sulindac [15%/85%] enregistrés avant et après un processus de broyage de 10h à température ambiante. Avant broyage, le diagramme de diffraction des rayons X du mélange physique montre de nombreuses raies de Bragg, caractéristiques de la forme cristalline du sulindac II [9]. Après broyage, ces raies de Bragg ont totalement disparu, indiquant l'amorphisation de la fraction cristalline de sulindac. Cependant, à ce stade, il n'est pas possible de décider si le cobroyage a donné lieu à un mélange physique de sulindac amorphe et de PVP amorphe, ou à une solution vitreuse homogène des deux composants.

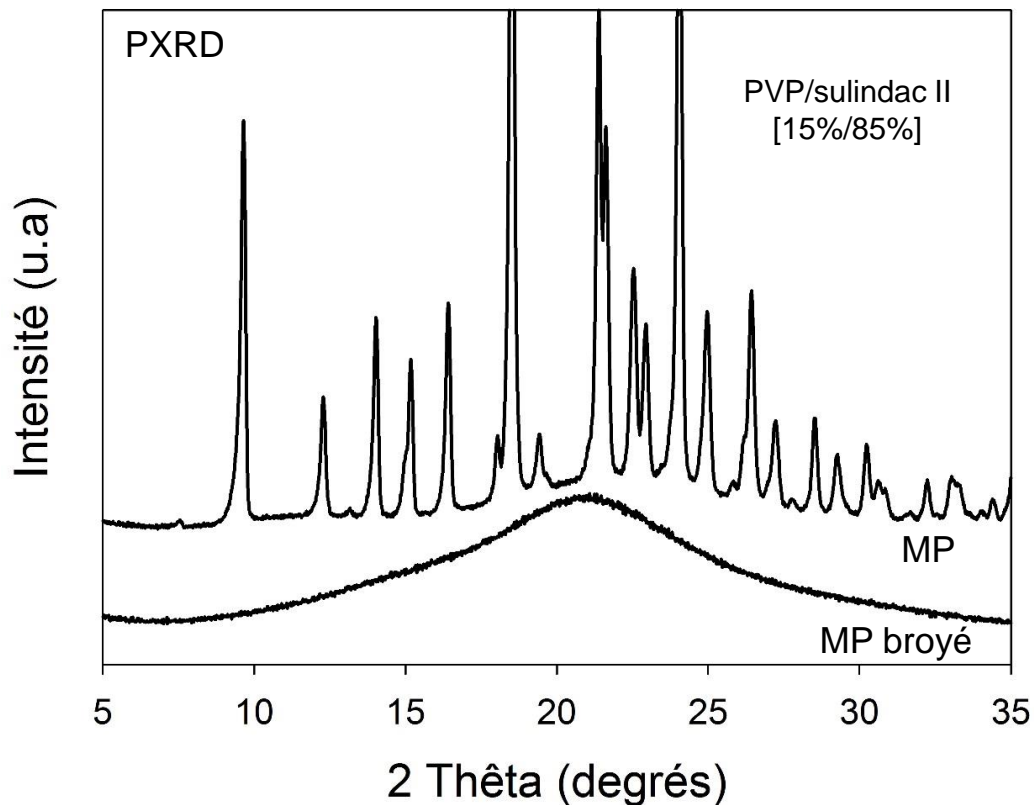


Figure 7-IV : Diffractogrammes du mélange physique PVP/sulindac enregistrés à TA avant et après 10h de broyage.

La figure 8-IV montre le scan DSC du mélange physique PVP/sulindac [15%/85%] enregistré au chauffage (5°C/min) après un broyage de 10h à température ambiante (run 2). Les scans DSC du PVP (run 1) et du sulindac amorphe obtenu par broyage (run 3) sont également reportés pour comparaison. Le scan DSC du mélange physique cobroyé montre un large exotherme de recristallisation qui s'étale de 115 à 130°C. Il confirme l'amorphisation du sulindac lors du broyage. Un saut de C_p est également clairement détecté à $T_g = 78^\circ\text{C}$, *i.e.* quelques degrés au-dessus de la transition vitreuse du sulindac pur (run 3). Cette transition vitreuse unique située entre celles des composés purs (run 1 et run 3) indique que le cobroyage a donné lieu à une solution vitreuse homogène de sulindac et de PVP, et non à un simple mélange physique de sulindac amorphe et de PVP amorphe. De plus, la forte recristallisation se produisant à une température plus élevée indique que cette solution vitreuse est fortement sursaturée en sulindac à température ambiante. Cette recristallisation persiste jusqu'à ce que l'état saturé d'équilibre soit atteint. Un chauffage supplémentaire conduit ensuite à la redissolution du sulindac préalablement recristallisé. Cela donne naissance à un large endotherme

qui commence immédiatement après la fin de la recristallisation et s'arrête au voisinage de la température de fusion du sulindac pur (run 3).

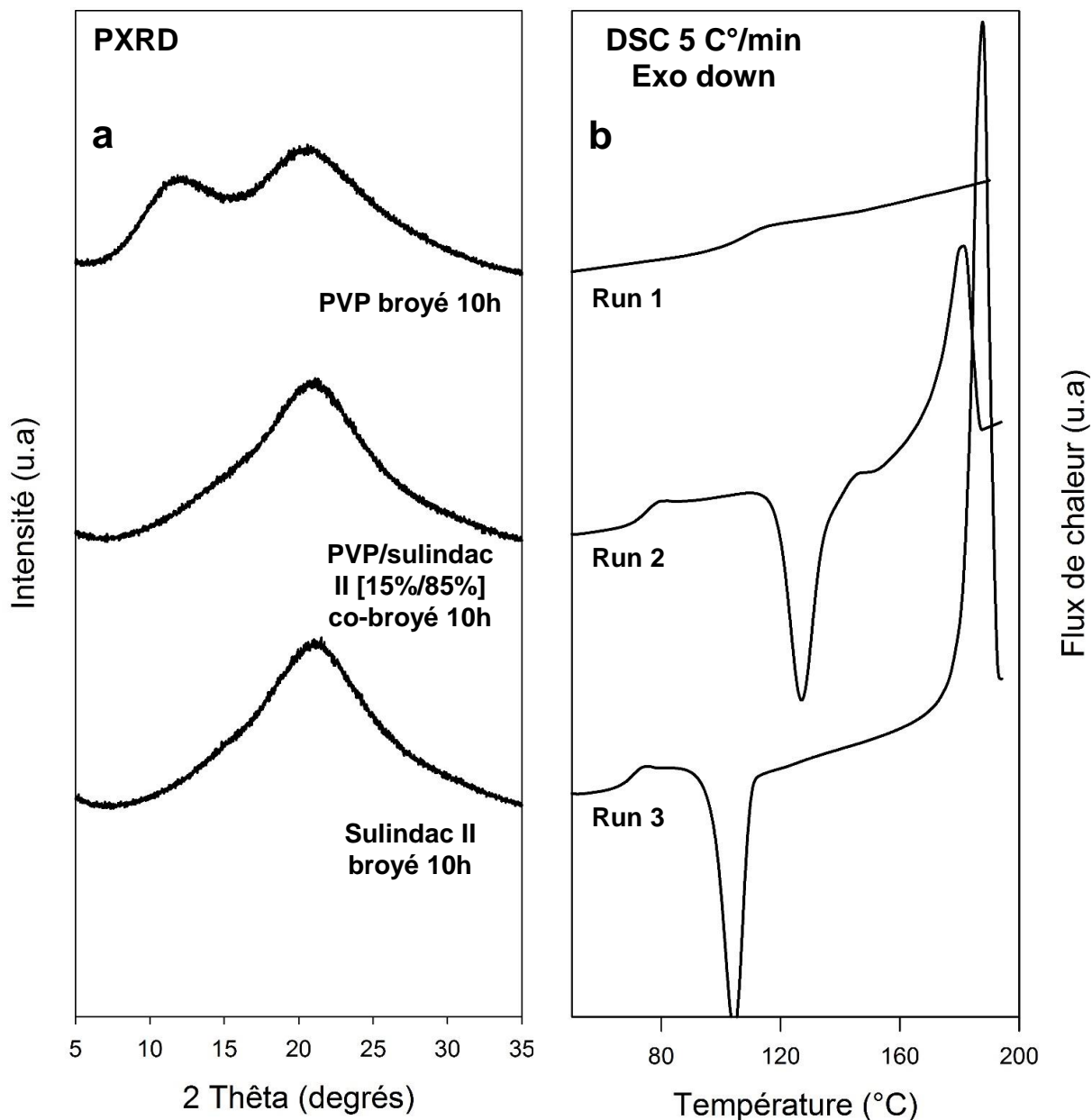


Figure 8-IV : Mélange physique PVP/sulindac II [15%/85%] cobroyé pendant 10h à TA. a) Diagrammes de diffraction des rayons X enregistrés à TA. b) Scans DSC correspondants enregistrés lors du chauffage à 5°C/min. Les diffractogrammes et les scans DSC des produits purs broyés 10h (PVP et sulindac II) sont aussi reportés pour comparaison.

Le diagramme de diffraction des rayons X de l'échantillon recristallisé obtenu en chauffant la solution vitreuse à 140°C (cf run 2, figure 8-IV) est présenté sur figure 9-IV.

Comme pour le sulindac pur amorphisé par broyage (chapitre III), la recristallisation a lieu vers la forme I.

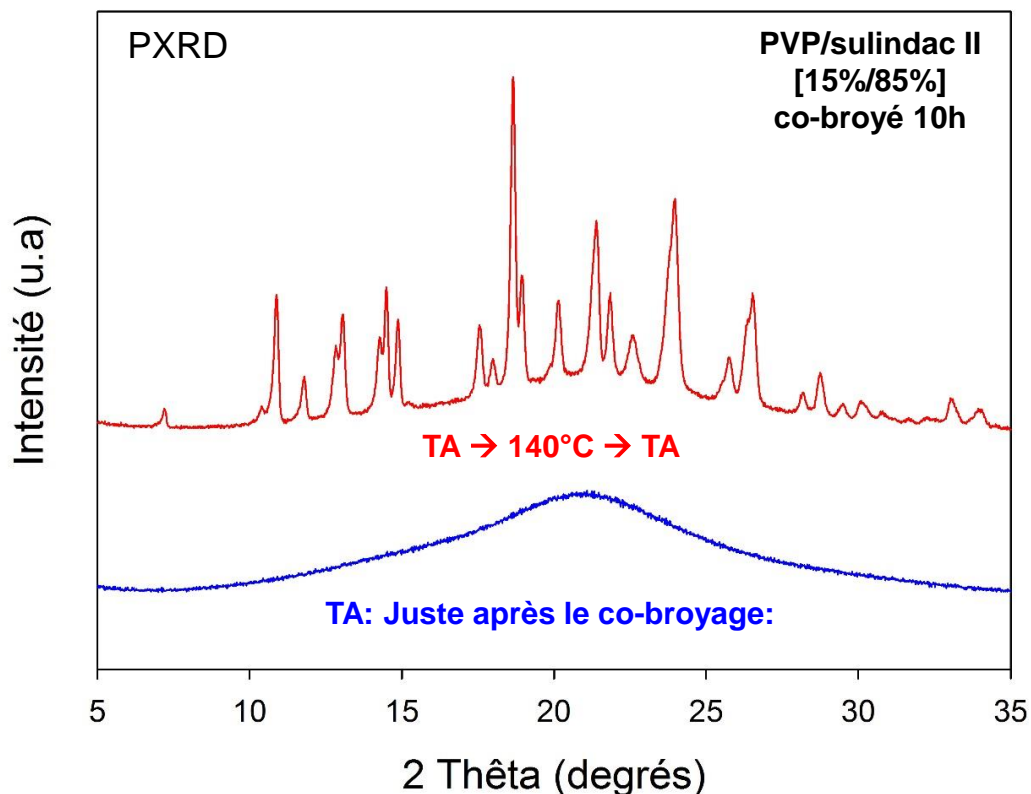


Figure 9-IV : Diffractogrammes du mélange PVP/sulindac II cobroyé (10h) enregistrés à TA, avant et après un recuit à 140°C (15 min).

b) Courbe de Gordon Taylor du système PVP/sulindac

Les solutions vitreuses PVP/sulindac peuvent également être obtenues par cofusion de mélanges physiques. Cette technique a été utilisée pour déterminer la courbe de Gordon Taylor [10] du mélange binaire qui sera utilisée comme courbe de calibration dans la section II-D pour déterminer les courbes de solubilité. Des mélanges physiques de PVP/sulindac de différentes compositions ont été chauffés (5°C/min) dans la DSC juste au-dessus du point de fusion du sulindac (200°C) et refroidis rapidement (20°C/min) jusqu'à 20°C. Le mélange liquide trempé a ensuite été re-scanné à 5°C/min en utilisant le mode température modulée (amplitude de modulation : $\pm 0,663^\circ\text{C}$ et période de modulation : 50 sec). Les signaux de flux de chaleur réversibles enregistrés lors des analyses sont reportés à la figure 10a-IV pour des fractions de sulindac allant de 0 à 1. Chaque scan montre un seul saut de C_p , ce qui indique que la cofusion a produit une solution vitreuse homogène. De plus, la T_g de la solution vitreuse se décale vers les basses températures lorsque la concentration en sulindac augmente. Ce comportement

traduit l'effet plastifiant du sulindac. L'évolution de la T_g avec la composition (résumé dans le tableau 3-IV) est reportée à la figure 10b-IV et apparaît presque linéaire. Elle a été ajustée (figure 10b-IV - trait continu) par la loi habituelle de Gordon-Taylor [10].

$$T_g = \frac{X_{(sul)} * T_{g(sul)} + K(1 - X_{(sul)}) * T_{g(PVP)}}{X_{(sul)} + K(1 - X_{(sul)})} \quad \text{Eq 1. IV}$$

Dans cette expression, T_g (sul) = 74,2°C et T_g (PVP) = 109,8°C sont respectivement les températures de transition vitreuse du sulindac pur et du PVP pur. X_(sul) est la fraction de sulindac et K est un paramètre d'ajustement caractérisant la courbure de l'évolution. Le meilleur ajustement est obtenu pour K = 0,85. Cette valeur est très proche de celle attendue pour une solution régulière idéale qui est donnée par l'équation suivante:

$$K_{idéal} = \frac{\Delta C_p(sul)}{\Delta C_p(PVP)} = 0,87 \quad \text{Eq 2. IV}$$

où ΔC_p (PVP) = 0,35 J/g/°C et ΔC_p (sul) = 0,40 J/g/°C sont les amplitudes des sauts de C_p à T_g déterminées respectivement pour le PVP pur et le sulindac pur. Cela suggère que les interactions entre les deux espèces chimiques sont très faibles. Les interactions potentielles entre le PVP et le sulindac peuvent également être étudiées par spectroscopies Raman et infrarouge. Cette étude sera présentée dans le paragraphe suivant.

Fraction de sulindac	T _g (°C)
1	74,03
0,8530	78,36
0,7455	82,39
0,6291	86,27
0,4999	91,02
0,4115	94,15
0,3001	97,06
0,1876	102,35
0,0999	105,87
0	109,86

Tableau 3-IV : Températures de transition vitreuse (T_g) des mélanges PVP/sulindac obtenues pour différentes fractions de sulindac. Les T_g ont été déterminées à partir des scans DSC de la figure 10a-IV.

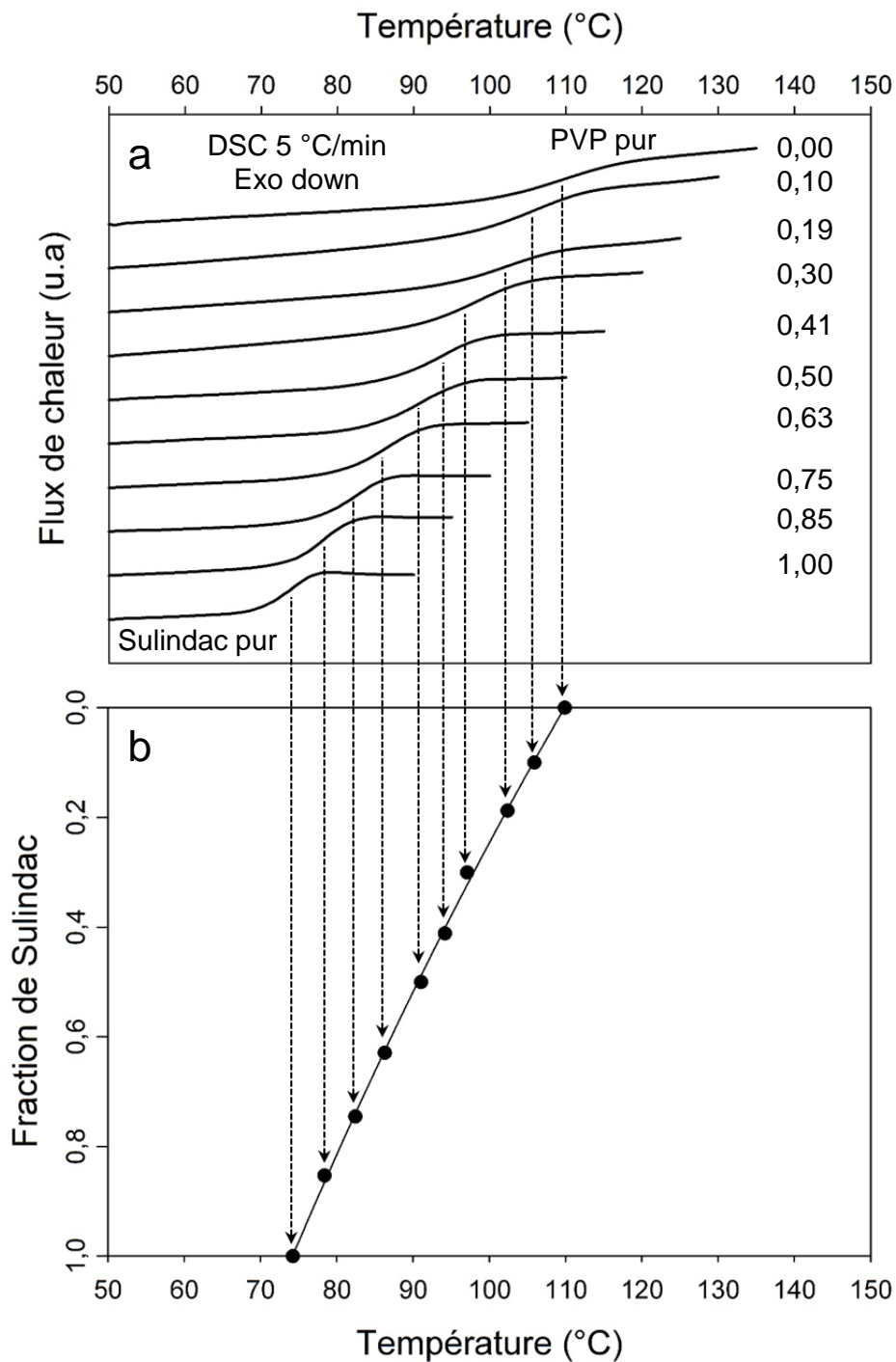


Figure 10-IV : a) Scans DSC enregistrés au chauffage (5°C/min) de mélanges physiques PVP/sulindac préalablement coamorphisés par chauffage à 200°C à la vitesse de 5°C/min et refroidissement à 20°C à la vitesse de 20°C/min. Les différents scans DSC correspondent à différentes compositions de sulindac comme indiqué à droite de chaque thermogramme. b) Évolution de la Tg des solutions vitreuses PVP/sulindac précédentes. La courbe en trait plein correspond au meilleur ajustement de la loi de Gordon Taylor [10] sur les Tg expérimentales.

c) Étude des liaisons hydrogène entre le PVP et le sulindac

Des investigations Raman et infrarouge ont été menées pour tenter de détecter les liaisons hydrogènes qui pouvant potentiellement exister entre le PVP et le sulindac dans une solution vitreuse. Il est à noter que l'existence de liaisons hydrogène intermoléculaires entre les fonctions carboxyliques dans le sulindac cristallin pur a déjà été reportée [11]. Pour rappel, dans le PVP, il n'existe pas des liaisons hydrogène intermoléculaires (*cf.* paragraphe I).

Une façon de révéler ces liaisons hydrogène est de réaliser une étude en température. Les liaisons chimiques présentes dans le PVP : C = O et C – N du cycle γ -lactame et dans le sulindac : C = O et S = O sont des sites potentiels pour avoir une interaction intermoléculaire O...H avec un atome d'hydrogène d'une molécule voisine ce qui affectera par conséquent leurs modes de vibration.

Dans cette partie, nous allons étudier :

- Le sulindac amorphe pur : pour identifier les liaisons hydrogène qui pourraient exister entre les molécules du sulindac à l'état amorphe.
- La solution vitreuse du mélange PVP/sulindac : pour identifier les liaisons hydrogène qui pourraient exister entre les molécules du PVP et les molécules du sulindac.

(i) Sulindac amorphe pur

Les modes de vibration des liaisons chimiques du sulindac : C = O et O – H sont principalement actifs en spectroscopie infrarouge [11]. La figure 11-IV montre les spectres infrarouge du sulindac amorphe obtenu par broyage (10h à TA) enregistrés à différentes températures (-160°C, -100°C, -50°C, 0°C et +20°C). À 20°C, les bandes situées à 1086 cm^{-1} , à 1715 cm^{-1} et à 3464 cm^{-1} correspondent respectivement aux fréquences des vibrations d'étirement des fonctions chimiques sulfoxyde (S = O), carbonyle (C = O) et hydroxyle (O – H) du sulindac. On constate que la fréquence de la bande de vibration de S = O ne varie pas avec la température. En revanche, à -160°C, les bandes de vibration des liaisons chimiques C = O et O – H se décalent respectivement à 1710 cm^{-1} et à 3451 cm^{-1} et elles se décalent vers les hautes fréquences en augmentant la température. La présentation des fréquences de mode de vibration de la fonction C = O et de la fonction O – H en fonction de la température, donne respectivement

des pentes positives de $0,0273 \frac{cm^{-1}}{C^{\circ}}$ et de $0,0791 \frac{cm^{-1}}{C^{\circ}}$ (figure 12-IV). La variation positive des fréquences de vibration de C = O et de O – H avec la température est une preuve qu'il existe des liaisons hydrogène intermoléculaires entre les molécules du sulindac à l'état amorphe. Ces liaisons hydrogène (C = O...H – O) se créent entre les fonctions carboxyliques du sulindac, c'est-à-dire entre l'oxygène de la fonction carbonyle C = O d'une molécule et l'hydrogène de la liaison hydroxyle (O – H) d'une molécule voisine.

L'abaissement de température a pour conséquence la diminution des distances intermoléculaires et donc le renforcement des liaisons hydrogène. De ce fait, les vibrations d'étirement intramoléculaires sont moins dures et les bandes correspondantes se décalent vers les basses fréquences lorsque la température est abaissée, contrairement à ce qui est observé pour des modes de vibration de liaisons chimiques dont les atomes ne sont pas impliqués dans des associations moléculaires via liaisons hydrogène.

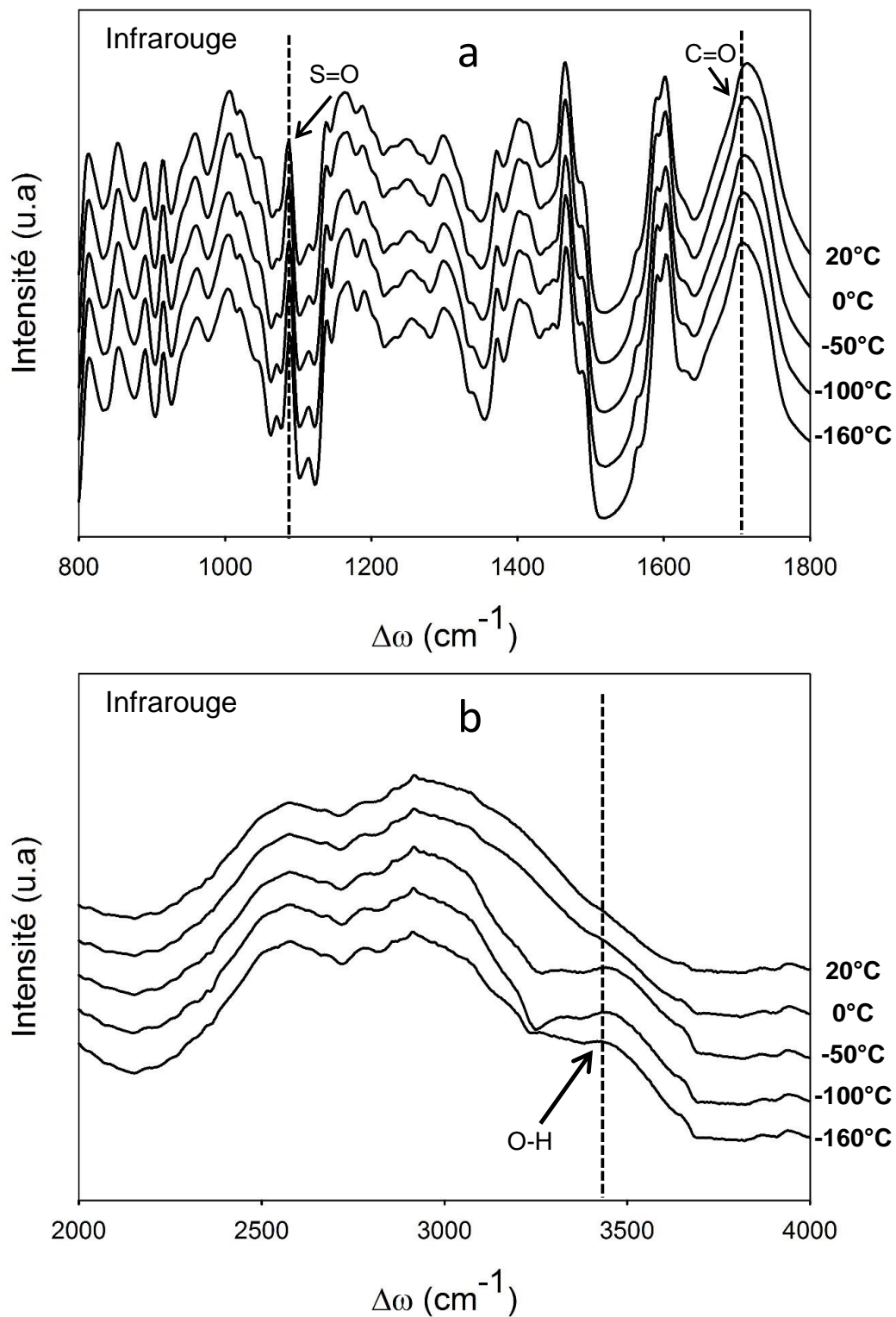


Figure 11-IV : Spectres infrarouge du sulindac amorphe enregistrés (a) entre 800 et 1800 cm^{-1} et (b) entre 2000 et 4000 cm^{-1} à différentes températures (de -160 à +20°C). Les spectres montrent les bandes de vibration d'étirement des liaisons chimiques S = O, C = O et O – H du sulindac. Les bandes de vibration sont exprimées en nombre d'ondes $\Delta\omega$.

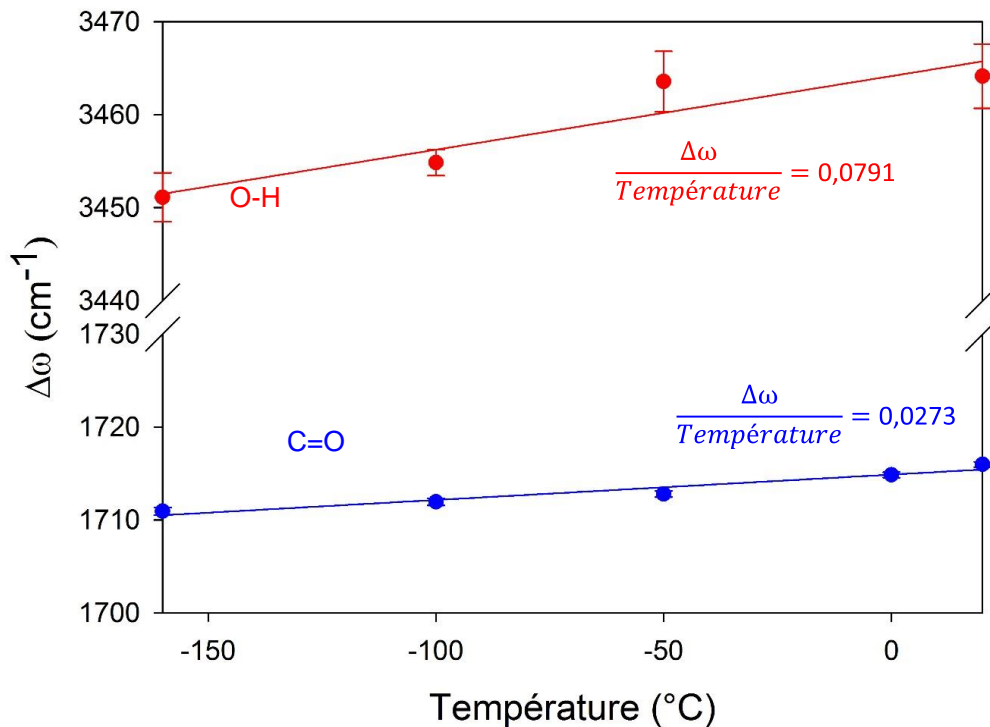


Figure 12-IV : Variation de la fréquence ($\Delta\omega$) du mode de vibration d'étirement de la liaison chimique C = O du sulindac en fonction de la température.

(ii) Solution vitreuse PVP/sulindac

Pour révéler des liaisons hydrogène qui peuvent se créer entre le PVP et le sulindac, une étude spectroscopique (Raman et infrarouge) vibrationnelle a été réalisée en température.

Nous avons étudié les échantillons suivants :

- PVP/sulindac [80%/20%] pour les investigations Raman.
- PVP/sulindac [50%/50%] pour les investigations infrarouge.

Tout d'abord, des mélanges physiques PVP/sulindac, ont été préparés et broyés pendant 10h pour obtenir une solution vitreuse homogène. Les échantillons sont ensuite récupérés juste après broyage et analysés par spectroscopies Raman et infrarouge.

L'analyse des structures du PVP et du sulindac indique que :

- Le PVP peut se lier à un atome d'hydrogène du sulindac par l'intermédiaire de l'oxygène de la fonction carbonyle C = O présente dans le cycle γ -lactame. L'atome de l'azote du cycle γ -lactame peut aussi être un site potentiel de liaison hydrogène.

- Le sulindac peut se lier à un atome d'hydrogène du PVP par l'intermédiaire de l'oxygène de la fonction carbonyle $C = O$ ou de la fonction sulfoxyde $S = O$. Il peut aussi contribuer à la formation d'une liaison hydrogène intermoléculaire avec le PVP par l'intermédiaire de son atome d'hydrogène de la fonction hydroxylique $O - H$.

Spectroscopie Raman

La figure 13-IV montre les spectres Raman de la solution vitreuse du mélange PVP/sulindac [80%/20%]. On constate que les fréquences des modes de vibration des liaisons chimiques $C = O$ et $C - N$ du PVP et de la liaison chimique $S = O$ du sulindac ne varient pas avec la température. Cela signifie que ces liaisons chimiques ne sont pas impliquées dans la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires entre le PVP et le sulindac.

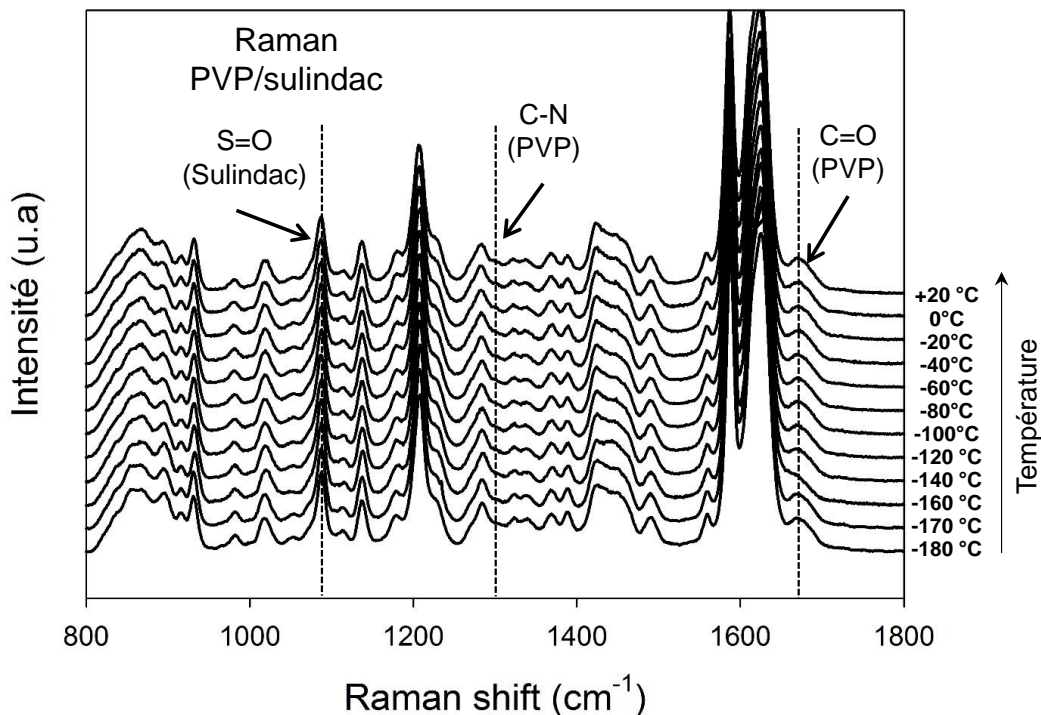


Figure 13-IV : Spectres Raman du mélange PVP/sulindac [80%/20%] coamorphisé enregistrés à différentes températures (de -160 à +20°C). Les spectres montrent les bandes de vibration d'étirement des liaisons chimiques $C = O$ et $C - N$ du PVP et $S = O$ du sulindac. Les bandes de vibration sont exprimées en nombre d'ondes ("Raman shift").

Spectroscopie infrarouge

La figure 14a-IV montre les spectres infrarouge de la solution vitreuse du mélange PVP/sulindac [50%/50%] obtenue par cobroyage (10h à TA), enregistrés entre 1500 et 1800 cm^{-1} . Les spectres infrarouge du PVP pur et du sulindac pur amorphe sont aussi reportés pour comparaison.

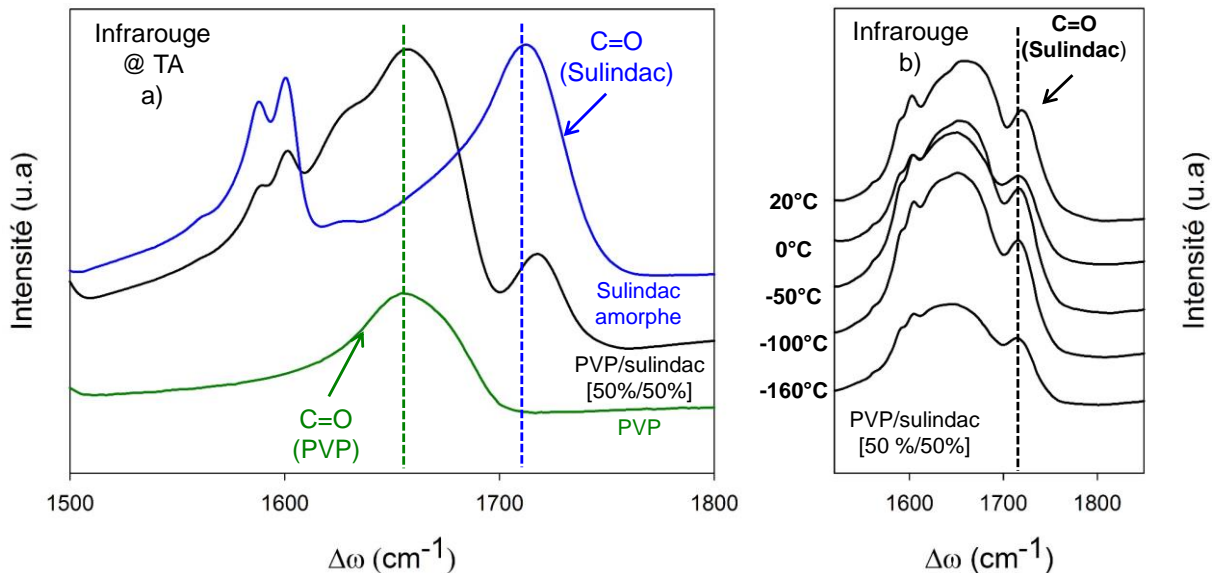


Figure 14-IV : a) Spectres infrarouge du sulindac amorphe, du PVP et du mélange PVP/sulindac [50%/50%] coamorphisé enregistrés à TA. b) Spectres infrarouge du mélange PVP/sulindac [50%/50%] coamorphisé enregistrés à différentes températures (de -160 à +20°C). Les spectres montrent les bandes de vibration d'étirement de la liaison chimique C = O du sulindac. Les bandes de vibration sont exprimées en nombre d'ondes $\Delta\omega$.

La bande de vibration de la liaison chimique C = O du PVP dans le mélange se situe à 1658 cm^{-1} . Cela est en accord avec les analyses Raman. La bande de vibration de la liaison chimique C = O du sulindac dans le mélange PVP/sulindac est décalée vers les hautes fréquences. Elle passe de 1715 cm^{-1} dans le sulindac amorphe pur à 1722 cm^{-1} dans le mélange. Le fait de disperser à l'échelle moléculaire les molécules de sulindac dans le PVP, provoque l'éloignement des molécules de sulindac entre elles. Cela peut induire la diminution du nombre de liaisons hydrogène intermoléculaires entre les molécules de sulindac dans la solution vitreuse PVP/sulindac, qui sont séparées par les chaînes de PVP.

La figure 14b-IV montre les spectres infrarouge de la solution vitreuse PVP/sulindac enregistrés à différentes températures (-160°C, -100°C, -50°C, 0°C et +20°C). On constate que

la fréquence de vibration de la liaison chimique C = O du PVP (à 1658 cm^{-1}) ne varie pas avec la température. Cela confirme que la fonction chimique C = O du PVP n'est pas impliquée dans la formation des liaisons hydrogène entre le PVP et le sulindac. Ces résultats sont en accord avec les analyses Raman. La présentation des fréquences de vibration de la liaison C = O du sulindac dispersé dans le PVP en fonction de la température donne une pente positive de $0,0107 \frac{\text{cm}^{-1}}{\text{C}^{\circ}}$ (figure 15-IV). On constate que cette pente est plus faible que celle dans le cas du sulindac amorphe pur. Cela indique qu'il reste des liaisons hydrogène entre les molécules de sulindac dans la solution vitreuse. Elles sont cependant moins nombreuses dans le cas de la solution vitreuse PVP/sulindac en comparaison avec celui du sulindac amorphe pur.

En résumé, les investigations Raman et infrarouge montrent qu'il n'existe pas des liaisons hydrogène entre le PVP et le sulindac dans une solution vitreuse obtenue par cobroyage. Le fait de disperser le sulindac à l'échelle moléculaire dans le PVP inhibe les associations moléculaires entre molécules de sulindac via liaisons hydrogène entre les fonctions carboxyliques.

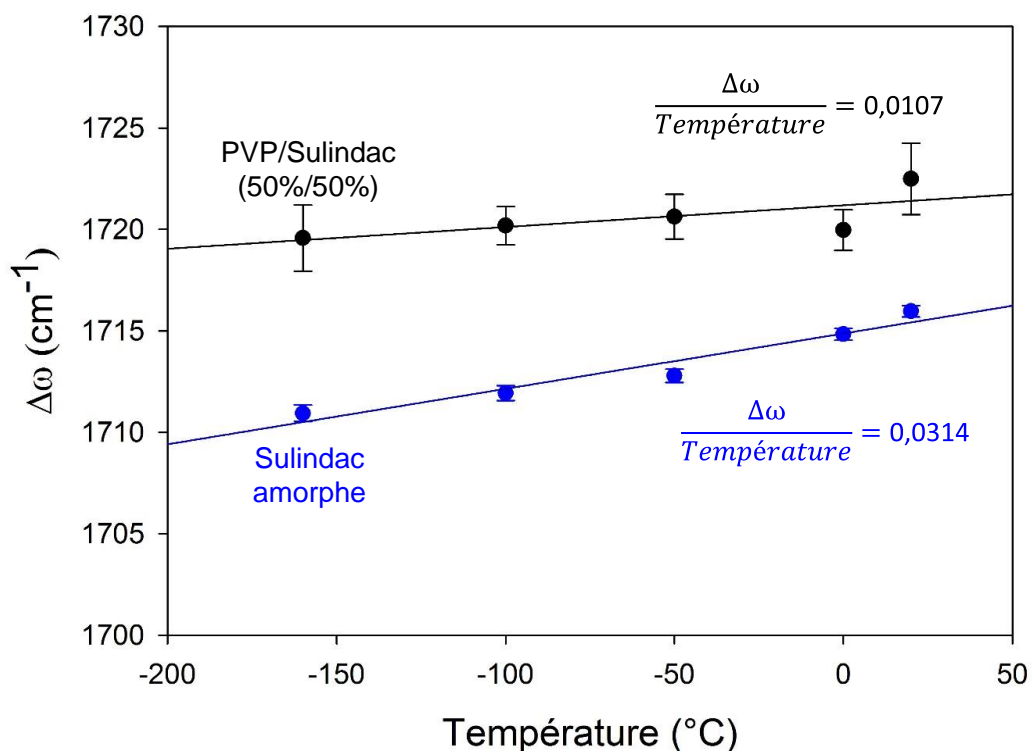


Figure 15-IV : Variation de la position ($\Delta\omega$) de la bande de vibration d'étirement de la liaison chimique C = O du sulindac en fonction de la température.

L'objectif de disperser un principe actif dans un polymère, généralement de haute transition vitreuse, est de stabiliser le principe actif à l'état amorphe. En fonction de la concentration du principe actif (X_{PA}) dans le polymère, deux cas de figures peuvent se présenter : (i) Si la concentration de principe actif dans le polymère est plus faible que la limite de solubilité, le mélange Poly/PA reste stable et aucune cristallisation ne peut se produire. (ii) Si la concentration de principe actif dans le polymère est plus élevée que la limite de solubilité, une fraction de principe actif devrait cristalliser. Or à température ambiante, cette solution vitreuse Poly/PA sursaturée présente une stabilité apparente. Le mécanisme d'inhibition de la cristallisation d'un principe actif dans un polymère dans une solution sursaturée reste méconnu. Cependant, il est connu que les cinétiques de cristallisation dépendent fortement de la mobilité moléculaire. De ce fait, la dispersion du principe actif dans un polymère de haute T_g est censée ralentir la cinétique de cristallisation grâce à l'effet anti-plastifiant du polymère. Il a aussi été montré que le PVP est capable d'inhiber la cristallisation de nombreuses molécules organiques mises en solution liquide avec le PVP. Cette inhibition de cristallisation est attribuée à la formation des liaisons hydrogène entre ces molécules organiques et le PVP [12].

Il est à noter que la formation des liaisons hydrogène entre le polymère et le principe actif dans une dispersion moléculaire dépend essentiellement de la méthode de préparation. Par exemple, les dispersions moléculaires PVP/indométacine préparées en solution en utilisant des solvants organiques, présentent des liaisons hydrogène entre les deux espèces chimiques [13]. Or, ces liaisons hydrogènes sont absentes dans les dispersions obtenues directement à l'état solide par broyage mécanique [14]. Cette différence suggère que la formation des liaisons hydrogène Poly/PA nécessite une certaine mobilité moléculaire pour s'établir.

2) **Formation de DMC par recristallisation partielle d'une solution vitreuse PVP/sulindac sous atmosphère plastifiante**

De nombreux travaux ont été réalisés sur l'effet des vapeurs des solvants organiques sur la cinétique de cristallisation des principes actifs amorphes, ainsi que sur l'effet de la nature des solvants sur l'orientation de la cristallisation vers les différentes formes polymorphiques. Par exemple, Hirota *et al* ont montré que l'indométacine amorphe recristallise en 2h à température ambiante sous vapeurs de solvants organiques alors que cette recristallisation se produit en 50 jours en l'absence de ces vapeurs. Cette recristallisation plus rapide en présence de vapeurs de solvant a été attribuée à l'effet plastifiant des solvants. Hirota *et al* ont aussi montré que la recristallisation de l'indométacine s'effectue vers des polymorphes différents suivant la nature du solvant utilisé [15]. Par exemple, l'indométacine recristallise vers la forme α sous atmosphère humide, alors qu'elle recristallise vers la forme γ sous atmosphère d'octanol [16]. Par ailleurs, avec d'autres solvants, comme le méthanol ou l'éthanol, l'indométacine amorphe recristallise vers un mélange des formes α et γ [15]. Nous avons tiré parti de ces comportements sous atmosphère plastifiante pour tenter de cristalliser, sélectivement et partiellement, le sulindac dispersé dans le PVP vers la forme I ou vers la forme II. L'objectif étant de créer des dispersions à la fois moléculaires et cristallines (DMC).

a) **DMC avec cristallites de forme II : DMC(II)**

La solution vitreuse PVP/sulindac [15%/85%] précédemment obtenue par cobroyage a été vieillie à température ambiante sous atmosphère d'éthanol pendant des temps de recuit variant de 0 à 24h. Les échantillons ont ensuite été séchés à 100°C pendant 1h pour tenter d'éliminer l'éthanol capté lors des recuits. L'analyse ATG de l'échantillon recuit 24h sous atmosphère plastifiante est reportée sur la figure 16-IV. Le traitement thermique est identique à celui utilisé pour sécher les échantillons (rampe à 5°C/min jusqu'à 100°C suivie d'une isotherme d'une heure à cette température). Le scan montre une perte de masse globale de 4% qui se produit essentiellement au cours du chauffage (5°C/min) et se termine au cours des 30 premières minutes de l'isotherme à 100°C. Cette perte de masse correspond au relargage des molécules d'éthanol qui ont plastifié la solution vitreuse lors du vieillissement sous atmosphère d'éthanol. De plus, après refroidissement de l'échantillon, un nouveau scan (5°C/min) ne révèle aucune perte de masse supplémentaire jusqu'à 120°C. À plus haute température, supérieure à

140°C, le scan ATG de la solution vitreuse vieillie sous vapeurs d'éthanol montre une perte de masse supplémentaire. Cette dernière est aussi détectée au chauffage dans le PVP pur (figure 16-IV, courbe verte). De ce fait, la perte de masse détectée ne correspond pas au relargage des molécules d'éthanol, mais elle est liée à une évolution intrinsèque dans le PVP pur. Cela indique qu'un vieillissement de 1h à 100°C est suffisant pour éliminer toute trace de plastifiant après vieillissement de l'échantillon sous atmosphère d'éthanol.

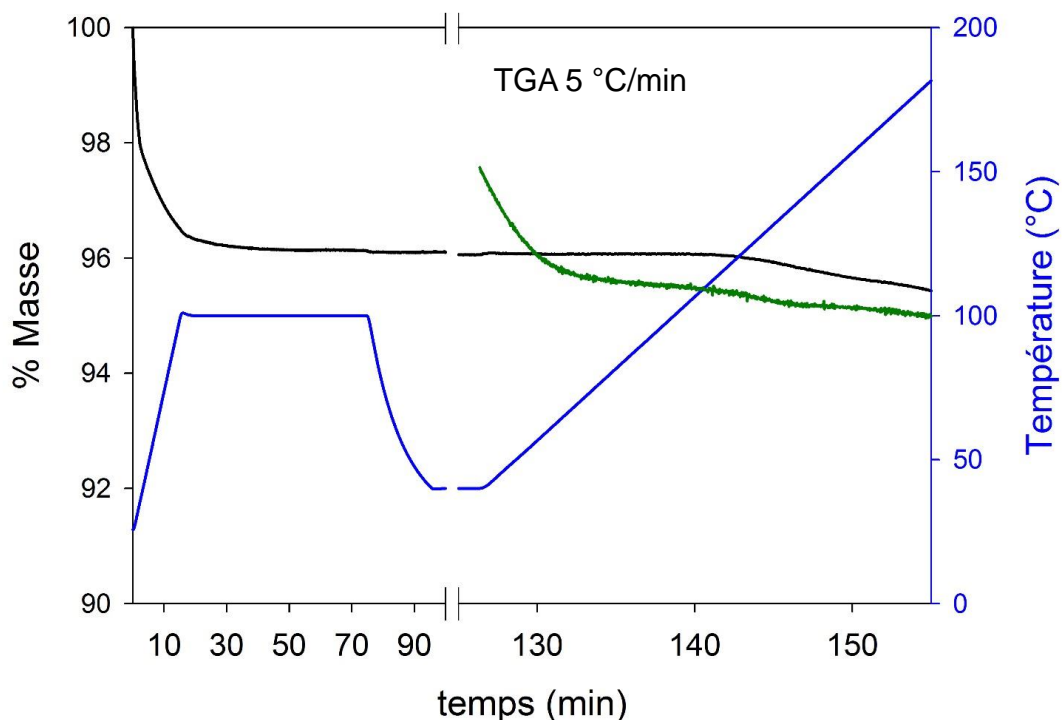


Figure 16-IV : Courbes d'analyse thermogravimétrique (ATG) de la solution vitreuse cristallisée sous les vapeurs d'éthanol (courbe noire) et du PVP pur (courbe verte) enregistrées lors d'un chauffage de 5°C/min. La courbe bleue illustre le traitement thermique appliqué aux échantillons.

Les diagrammes de diffraction des rayons X des solutions vitreuses PVP/sulindac vieilles sous atmosphère d'éthanol puis séchées, sont reportés sur la figure 17-IV. Les diffractogrammes des formes I et II du sulindac sont aussi reportés pour comparaison. Immédiatement après le broyage, le diagramme de diffraction est caractéristique d'un matériau totalement amorphe. Après 1h de vieillissement sous atmosphère d'éthanol, on constate l'apparition de nombreuses raies de Bragg caractéristiques des formes I et II du sulindac. Cela indique que les deux formes cristallines se développent en parallèle. Au-delà de 1h de vieillissement, on observe le développement de raies de Bragg associées à la forme II et la disparition progressive de celles associées à la forme I. Cette évolution révèle donc une conversion de la forme I métastable vers

la forme II stable. Après 3h de vieillissement, la forme I a totalement disparu et aucune évolution supplémentaire n'est constatée jusqu'à 24h de recuit.

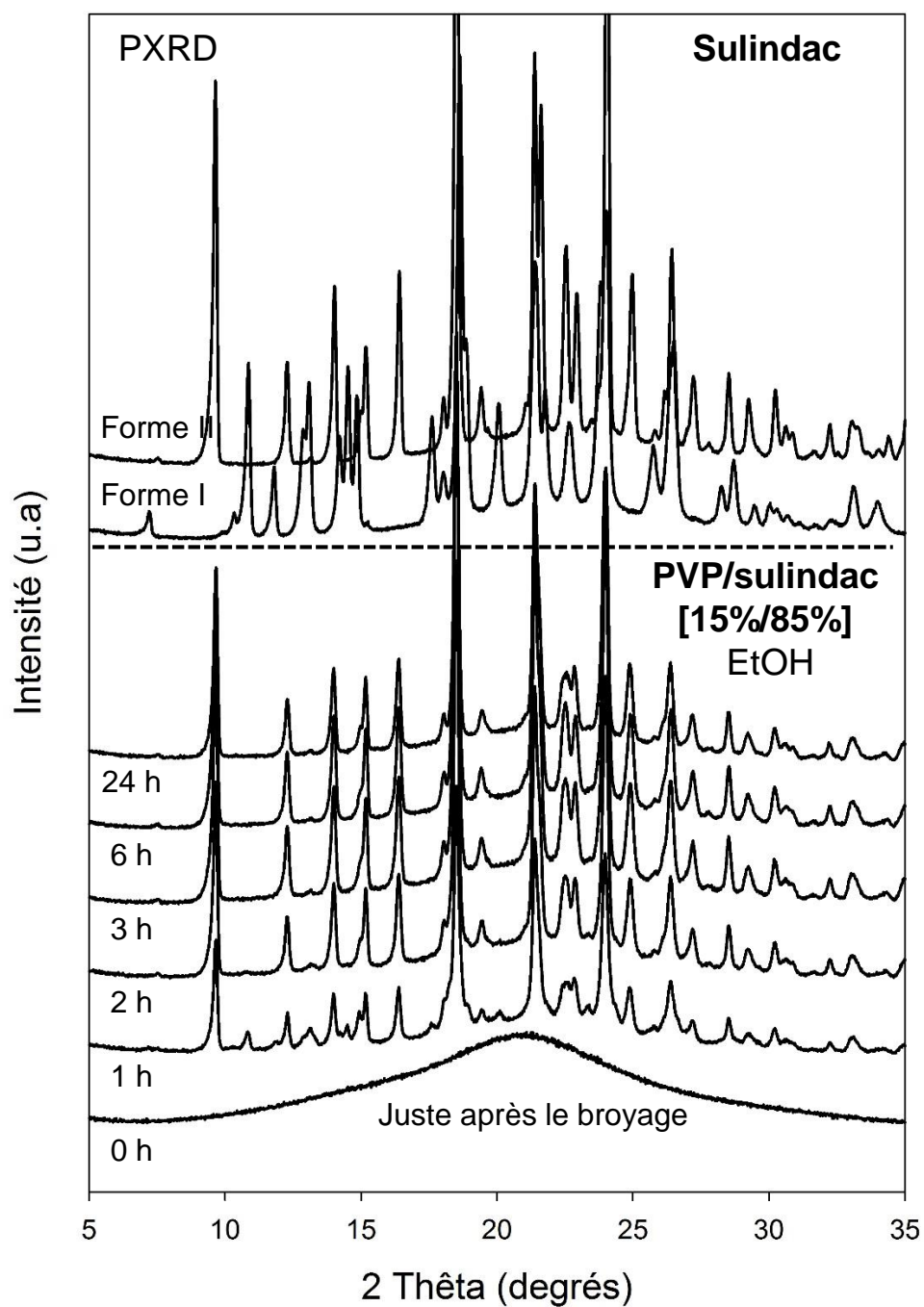


Figure 17-IV : Diffractogrammes du mélange physique PVP/sulindac [15%/85%] cobroyé 10h enregistrés à TA juste après le broyage et après différents temps de vieillissement sous vapeurs d'éthanol (EtOH) : 1-24h et séchage. Les diffractogrammes de la forme I et de la forme II sont aussi reportés pour comparaison.

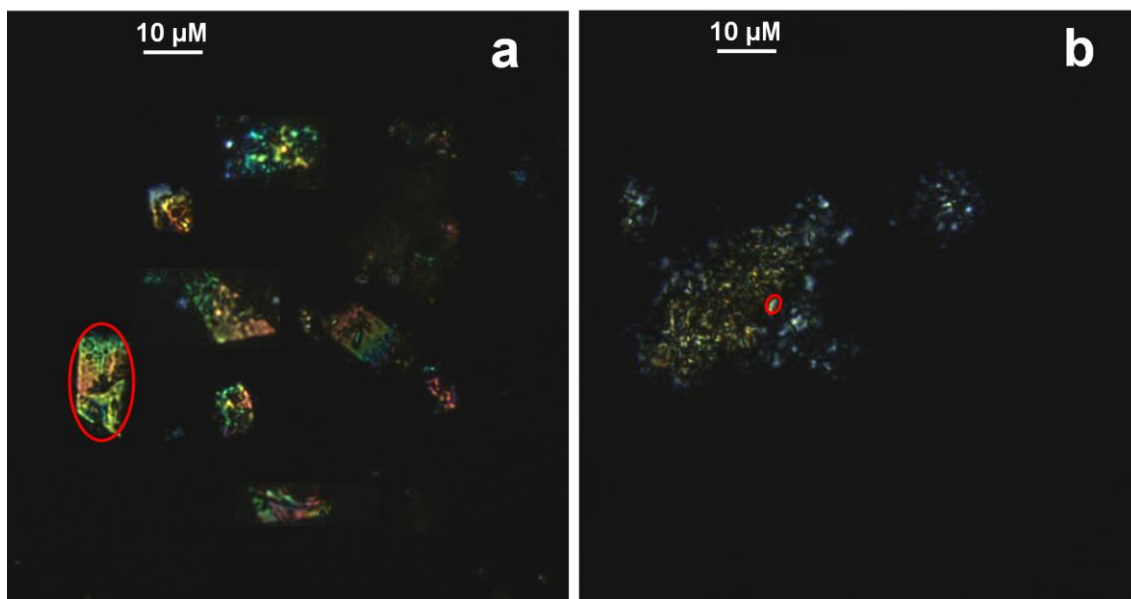


Figure 18-IV : Images optiques enregistrées entre analyseur et polariseur croisés :

- a) *sulindac commercial (forme II) utilisé pour former le MP.*
- b) *DMC(II) obtenue après 3h de vieillissement sous vapeurs d'éthanol et séchage de la solution vitreuse PVP/sulindac [15%/85%].*

Les cercles rouges marquent un grain de forme II caractéristique de chaque échantillon.

La microstructure de la DMC(II) précédente obtenue après 3h de vieillissement sous vapeurs d'éthanol a été étudiée par microscopie optique. La figure 18b-IV montre l'image optique, enregistrée entre analyseur et polariseur croisés, de la DMC(II). On constate l'existence d'une myriade de grains cristallins dispersés au sein de la matrice amorphe. La taille de nombreux grains a été mesurée et la taille moyenne est estimée à 2 μm . La figure 18a-IV montre l'image optique, enregistrée entre analyseur et polariseur croisés, de la poudre commerciale de sulindac (forme II). La taille de nombreux grains a été déterminée et la taille moyenne peut être estimée à 27 μm . Les grains de sulindac cristallin résultant de la recristallisation partielle de la solution vitreuse sous atmosphère d'éthanol sont donc environ 13 fois plus petits que ceux formant un simple mélange physique de sulindac et de PVP. De plus, dans la DMC(II), les grains sont situés au sein du PVP alors que dans un mélange physique, ils ne sont situés qu'entre les grains de PVP. Ces différences sont de nature à faciliter la dissolution des grains de sulindac cristallins dans la matrice amorphe lors d'un chauffage.

Il est à noter qu'un vieillissement sous atmosphère ambiante pendant 24h n'induit aucune cristallisation de la solution vitreuse (figure 19-IV). L'atmosphère d'éthanol augmente donc fortement la mobilité moléculaire de la solution vitreuse par effet de plastification.

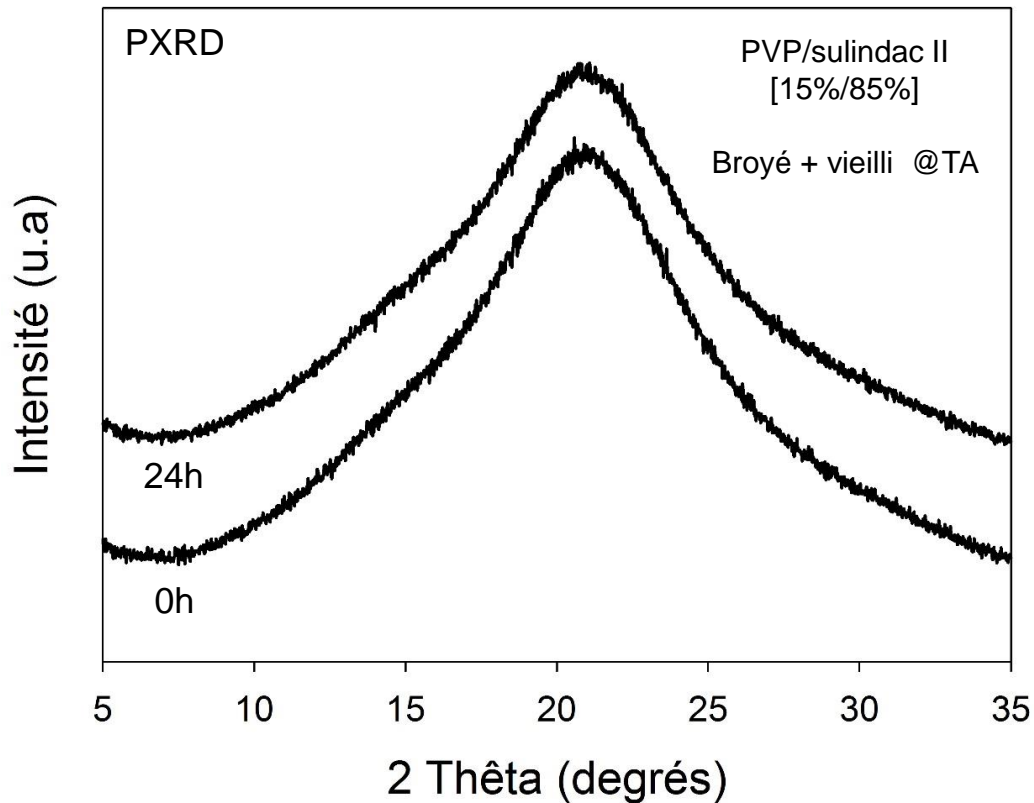


Figure 19-IV : Diffractogrammes du mélange PVP/sulindac cobroyé (10h) enregistrés à TA, avant et après 24h de vieillissement à TA.

La figure 20-IV montre les scans DSC de la solution vitreuse enregistrés au chauffage (5°C/min) avant et après différents temps de vieillissement sous vapeurs d'éthanol à température ambiante. Les échantillons ont été préalablement séchés pendant 1h à 100°C afin d'éliminer toute trace d'éthanol. Avant le vieillissement, on observe le saut de C_p caractéristique de la solution vitreuse à $T_g = 78^\circ\text{C}$ (flux de chaleur Rev). Au cours des 6 premières heures de vieillissement, on constate un décalage du saut de C_p vers les hautes températures ainsi qu'une diminution progressive de son amplitude. La diminution du saut de C_p traduit la recristallisation d'une partie du sulindac initialement totalement dispersé dans le PVP. Cette cristallisation diminue la concentration résiduelle de sulindac dispersé dans la matrice PVP, ce qui réduit la plastification du PVP et conduit à une augmentation de la T_g de la matrice amorphe. Au-delà de 6h de vieillissement, on n'observe plus aucune évolution du saut de C_p qui reste stationnaire

à $T_g = 96^\circ\text{C}$ (flux de chaleur Rev). En reportant cette température de transition vitreuse (96°C) sur la courbe de Gordon Talyor du mélange binaire (figure 10b-IV), on peut estimer que la concentration de sulindac restant dispersée dans le polymère est proche de 34 %. Cette concentration correspond donc à la solubilité de la forme II du sulindac dans la matrice de PVP plastifiée par les vapeurs d'éthanol à température ambiante. À ce stade, il semble donc que l'échantillon soit une DMC où 9% du sulindac est dispersé à l'échelle moléculaire et 91 % du sulindac est dispersé sous forme de grains minuscules.

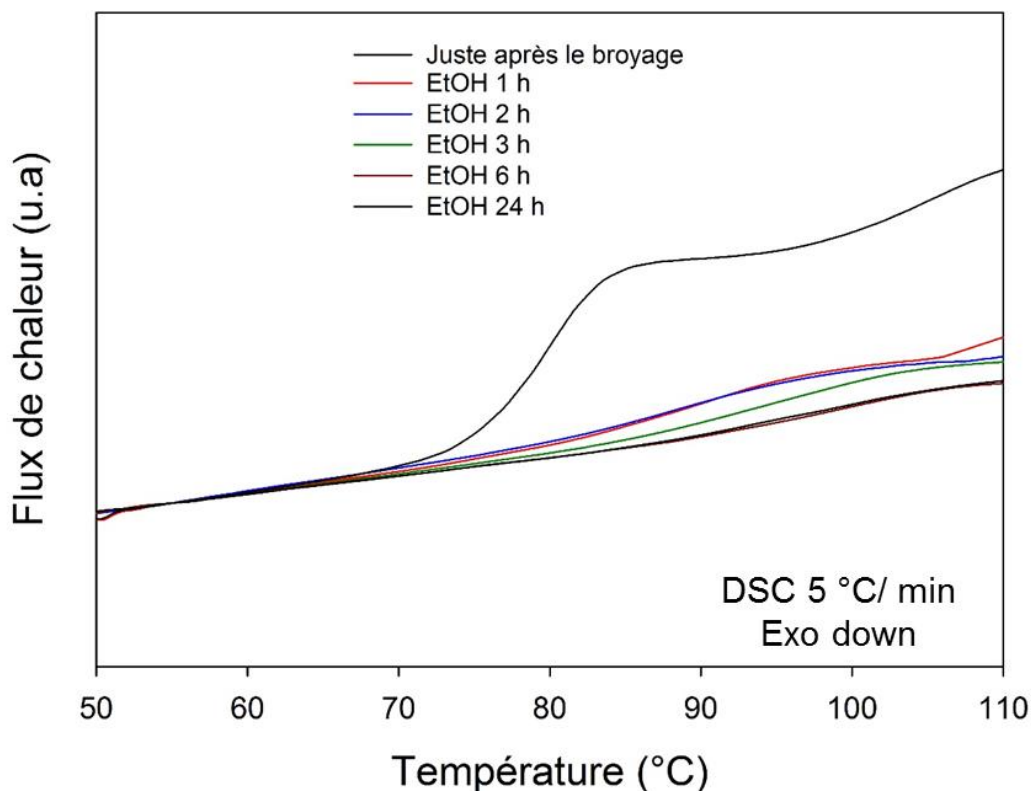


Figure 20-IV : Scans DSC enregistrés au chauffage ($5^\circ\text{C}/\text{min}$) des DMC(II) obtenues après différents temps de vieillissement (1-24h) et séchage de la solution vitreuse PVP/sulindac [15%/85%]. La solution vitreuse PVP/sulindac correspondante non vieillie est reportée pour comparaison.

La figure 21-IV compare le scan DSC enregistré au chauffage ($5^\circ\text{C}/\text{min}$) de la DMC(II) à celui du mélange physique de même composition. Pour le mélange physique (run 1), le scan DSC indique un saut de C_p à 110°C correspondant à la transition vitreuse du composant PVP. Il montre également, à une température plus élevée, un large endotherme signalant la dissolution du sulindac dans le PVP. Le début de la dissolution commence aux environs de 135°C lorsque la mobilité moléculaire devient suffisamment élevée pour que les molécules de

sulindac puissent diffuser dans la matrice polymère sur l'échelle de temps du scan DSC. Pour la DMC(II) (run 2), les deux événements enthalpiques sont également détectés, mais ils sont sensiblement décalés vers les basses températures. La transition vitreuse de la matrice polymère est décalée de 13°C, ce qui indique que le PVP est plastifié par une fraction de sulindac dispersé subsistant dans la matrice après le recuit. L'endotherme de dissolution est également décalé vers les basses températures en raison de la plus forte mobilité moléculaire révélée par la Tg inférieure. Cependant, le décalage du début de la dissolution (25°C) est beaucoup plus grand que le décalage de la transition vitreuse (13°C). Cela indique que la mobilité moléculaire n'est pas le seul facteur facilitant la dissolution. La fine dispersion des cristallites à l'intérieur de la matrice polymère résultant de la recristallisation de la solution vitreuse est également susceptible d'induire une dissolution plus rapide du sulindac. En raison de la très fine dispersion, l'interface entre le polymère et le sulindac est plus développée, le nombre de centres de diffusion est plus grand et les cristallites sont parfaitement immergées dans la matrice polymère. En conséquence, les molécules de sulindac doivent diffuser sur de plus petites distances pour augmenter de manière homogène la concentration de sulindac dans la matrice polymère (figure 6-IV).

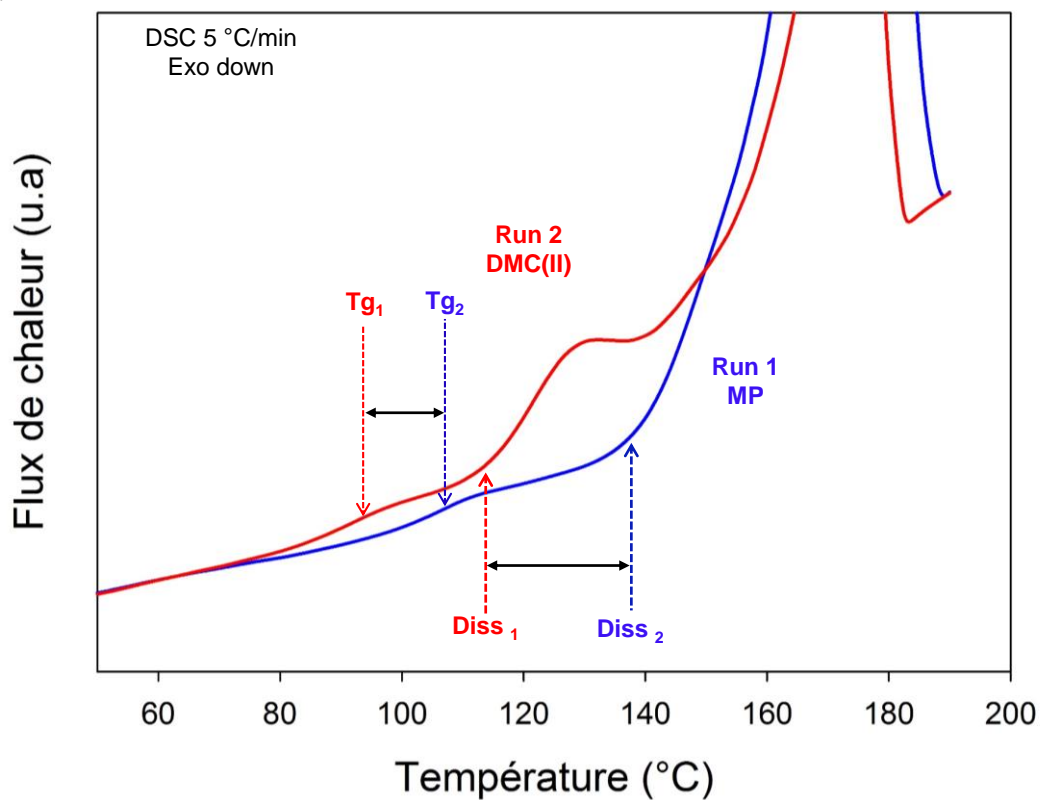


Figure 21-IV : Scans DSC enregistrés au chauffage lors du processus de dissolution du sulindac dans le PVP dans le cas d'un MP (bleu) et dans le cas d'une DMC (rouge).

Il faut également noter que l'endotherme de dissolution se termine à une température plus basse pour la DMC(II) que pour le mélange physique. Cela signifie que la vitesse de dissolution dans la DMC(II) est également plus élevée aux températures hautes, lorsque la dissolution se termine. La DMC(II) apparaît donc comme un système particulièrement utile et efficace pour toutes les méthodes de détermination des courbes de solubilité qui nécessitent d'atteindre des états saturés à l'équilibre par dissolution du principe actif dans un polymère. Dans la section (II- D), cette DMC(II) sera utilisée pour déterminer la courbe de solubilité de la forme II du sulindac dans le PVP.

b) DMC avec cristallites de forme I : DMC(I)

Nous avons montré au paragraphe (II-B) que la solution vitreuse obtenue par cobroyage recristallise vers la forme I lors du chauffage. Cela est clairement montré par le diagramme de diffraction des rayons X de la figure 22-IV qui a été enregistré à température ambiante après un chauffage de l'échantillon à 140°C, *i.e.* dans la plage de recristallisation (figure 8-IV, run 2). Cependant, cette recristallisation est accompagnée d'une diminution de la mobilité dans la matrice PVP due à une diminution de la plastification du PVP par le sulindac. De ce fait, la recristallisation devient rapidement fortement frustrée, de sorte que la fraction recristallisée est assez limitée et la fraction résiduelle de sulindac dans le PVP n'atteint pas sa valeur d'équilibre. La recristallisation est également limitée par le fait que la solubilité du sulindac dans le PVP augmente avec la température. Pour supprimer ces limitations et amplifier le processus de recristallisation, l'échantillon partiellement recristallisé à 140°C a ensuite été recuit à température ambiante sous atmosphère d'éthanol pendant 3h, puis séché à 100°C pendant 1h. Le diagramme de diffraction des rayons X de l'échantillon séché est présenté à la figure 22-IV. On peut noter un développement notable des raies de Bragg caractéristiques de la forme I, qui révèle un surcroît de recristallisation vers cette forme. De plus, l'absence totale de raies de Bragg caractéristiques de la forme II indique que la préexistence de la forme I a orienté la recristallisation sous atmosphère d'éthanol vers cette forme par un effet d'ensemencement. La figure 22-IV montre également le diagramme de diffraction d'un échantillon ayant subi 24h de recuit sous atmosphère d'éthanol. Outre les raies de Bragg de la forme I, le diagramme de diffraction montre des petites raies caractéristiques de la forme II. Cela indique que la forme I produite au cours des 3 premières heures du vieillissement sous atmosphère d'éthanol, se convertit lentement vers la forme II si le recuit est prolongé. L'obtention d'une DMC(I)

caractérisée par une dispersion de cristallites de forme I dans une solution vitreuse PVP/sulindac nécessite donc d'optimiser le temps de vieillissement sous atmosphère d'éthanol pour maximiser la recristallisation vers la forme I tout en évitant la conversion de la forme I vers la forme II. Nos investigations ont montré que le temps optimum de vieillissement est de 3h.

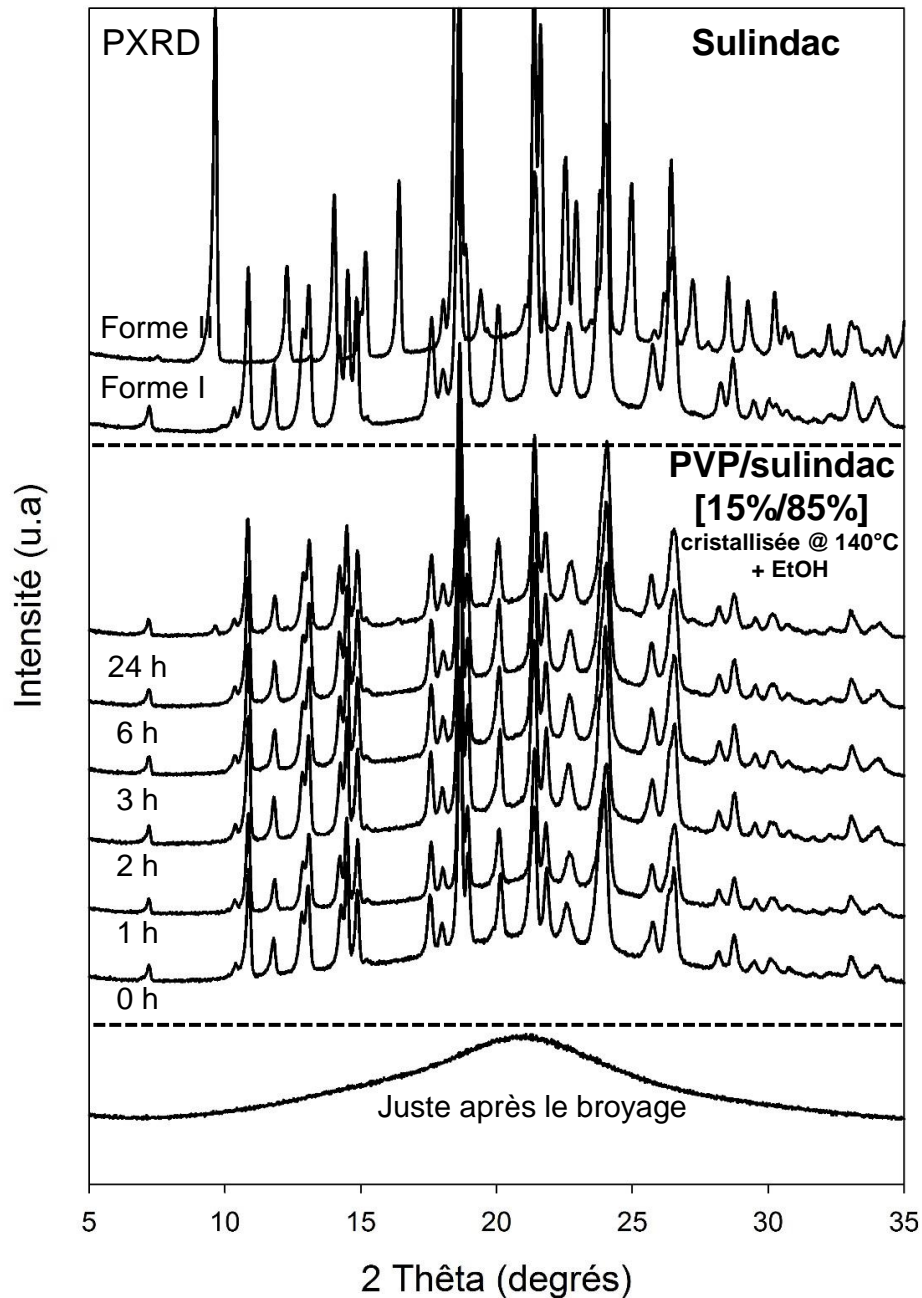


Figure 22-IV : Diffractogrammes du mélange physique PVP/sulindac [15%/85%] cobroyé 10h et recristallisé à 140°C, enregistrés à TA après différents temps de vieillissement (0-24h) sous vapeurs d'éthanol et séchage. Les diffractogrammes de la forme I et de la forme II sont aussi reportés pour comparaison.

La figure 23-IV montre les scans DSC enregistrés au chauffage ($5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) d'un mélange PVP/sulindac [15%/85%] ayant subi différents traitements. Le run 1 correspond au mélange physique cobroyé pendant 10h. On retrouve le saut de C_p unique à $T_g = 78^{\circ}\text{C}$ caractéristique d'une solution vitreuse homogène. Le run 2 a été enregistré après chauffage de l'échantillon précédent à 140°C . On constate un décalage de T_g vers les hautes températures ainsi qu'une forte diminution de l'amplitude du saut de C_p . Ces évolutions sont compatibles avec la recristallisation de la solution vitreuse précédemment révélée par diffraction des rayons X (figure 22-IV). La diminution de l'amplitude du saut de C_p est due à la diminution de la fraction amorphe de l'échantillon et le décalage de la T_g résulte d'une plus faible plastification du PVP par les molécules de sulindac. En utilisant la courbe de Gordon Taylor comme courbe d'étalonnage (figure 10b-IV), on peut estimer que la concentration de sulindac dispersé à l'échelle moléculaire dans le PVP passe de 85% juste après broyage à 62% après recristallisation à 140°C . Les runs 3 à 8 ont été enregistrés après différents temps de vieillissement de l'échantillon précédent sous atmosphère d'éthanol. Ces temps varient de 0,5 à 24h. Jusqu'à 3h de vieillissement, on observe un décalage progressif du saut de C_p vers les hautes températures ainsi qu'une diminution de son amplitude. Cela indique que la recristallisation initiée lors du recuit à 140°C se poursuit lors du vieillissement sous atmosphère d'éthanol. Par contre, aucune évolution supplémentaire n'est détectée pour les temps de vieillissement supérieurs à 3h. La température de transition vitreuse après 3h de recuit indique que la concentration de sulindac dans la matrice PVP est de 39%.

Le protocole ci-dessous permet donc d'obtenir une DMC(I) de forme I dans le PVP qui sera utilisée dans la section II-D pour déterminer la courbe de solubilité de la forme I du sulindac dans le PVP.

- La solution vitreuse du mélange PVP/sulindac est d'abord chauffée dans la DSC de la température ambiante jusqu'à 140°C avec une vitesse de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Ce traitement thermique permet de cristalliser le sulindac vers la forme I. Afin de maximiser la fraction cristallisée, l'échantillon est recuit pendant 15 min à cette température et refroidie jusqu'à la température ambiante avec une vitesse de $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$.
- La solution vitreuse partiellement cristallisée est vieillie sous les vapeurs d'éthanol à température ambiante pendant 3h et séchée 1h à 100°C .

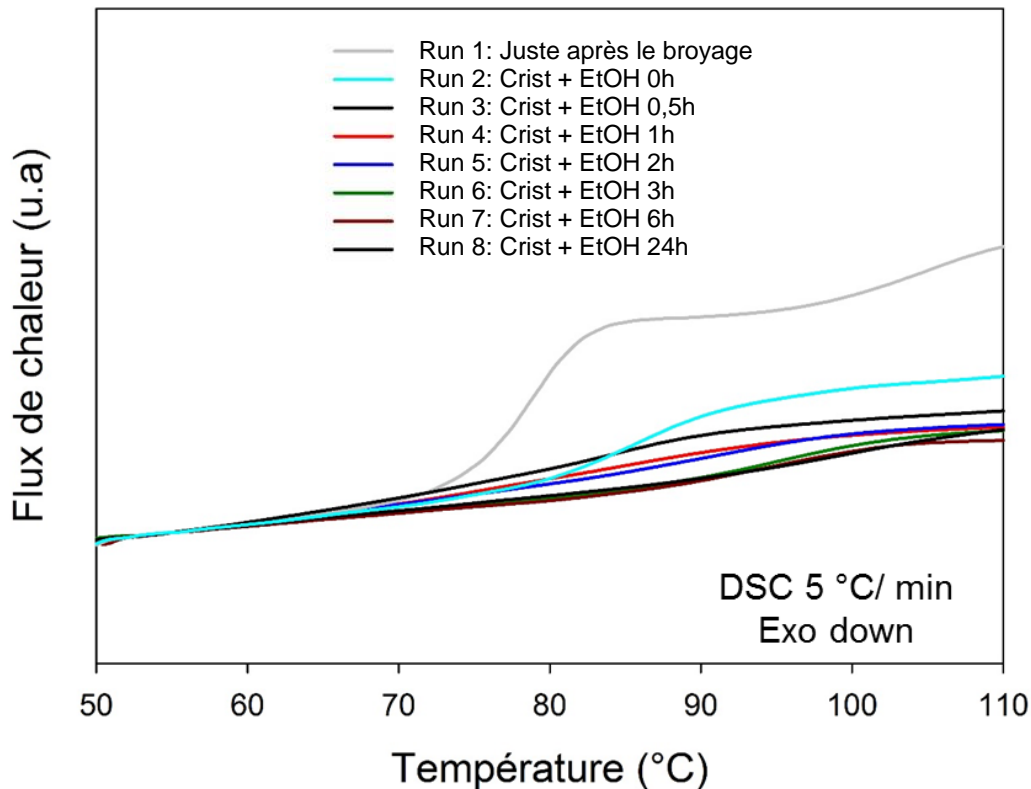


Figure 23-IV : Scans DSC enregistrés au chauffage (5°C/min) de mélanges PVP/sulindac [15%/85%]:

Run 1 : Mélange physique cobroyé 10h.

Run 2 : Mélange physique cobroyé 10h et recuit 15 min à 140°C

Run 3-8 : Mélange physique cobroyé 10h, recuit 15 min à 140°C puis recuit pendant différents temps sous atmosphère plastifiante

N.B. : tous les échantillons ont été séchés avant analyse.

C. Obtention de l'état de saturation d'équilibre

Les états saturés d'équilibre du sulindac dans le PVP à une température T_r donnée ont été obtenus par recuit des DMC à cette température. Les temps de recuit doivent être suffisamment longs pour atteindre l'état saturé à T_r par dissolution du sulindac cristallin présent dans la DMC. Ils doivent aussi être suffisamment courts pour éviter la dégradation thermique des matériaux et la sublimation du sulindac. Dans un premier temps, nous avons donc déterminé les temps de recuit minimum nécessaires à T_r pour atteindre les états saturés d'équilibre. Pour cela, deux approches ont été utilisées.

Dans la première approche, nous avons suivi l'évolution de la température de transition vitreuse des DMCs au cours du recuit. Pour cela, les recuits ont été régulièrement interrompus pour re-scanner l'échantillon de 20°C à T_r à la vitesse de 5°C/min. À titre d'exemple, la figure 24-IV montre les scans DSC de la DMC(II) enregistrés après différents temps de recuit à 120°C. Pour les recuits variant de 0 à 3h, on observe un décalage de la T_g vers les basses températures. Ce décalage révèle une plastification croissante de la matrice amorphe, due à la dissolution progressive du sulindac dans le PVP au cours des recuits cumulés. Au-delà de 2,5h, aucune évolution supplémentaire n'est observée suggérant que l'état d'équilibre est atteint. À $T_r = 120^\circ\text{C}$, le temps optimum nécessaire à la DMC pour atteindre l'état d'équilibre est donc de 3h. Ce temps de vieillissement optimum a été estimé pour différentes températures.

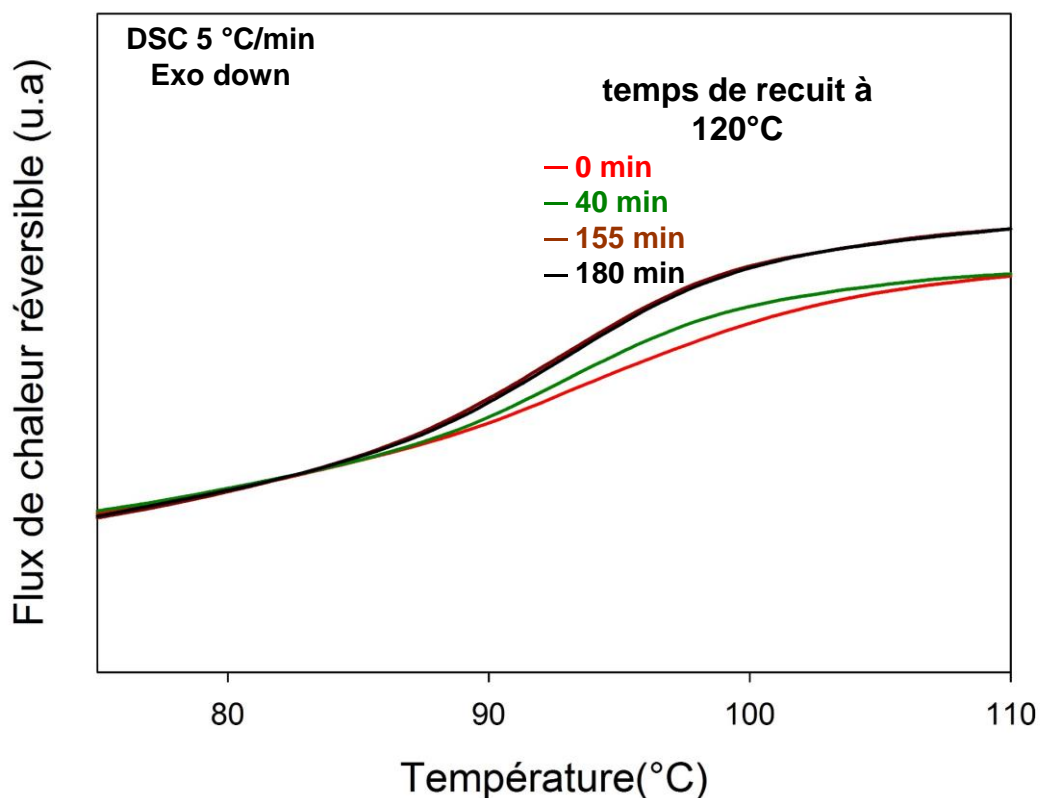


Figure 24-IV : Scans DSC d'une DMC(II) enregistrés au chauffage (5°C/min) après différents temps de recuit à 120°C.

Dans une deuxième approche, nous avons suivi l'évolution temporelle du flux de chaleur lors de recuits longs des DMCs à différentes températures. La figure 25-IV montre, par exemple, l'évolution temporelle du flux de chaleur de la DMC(II) lors d'un recuit à 120°C (run 1). Elle montre un flux de chaleur endothermique qui diminue au cours du recuit pour

disparaître après environ 20 min de recuit. Ce flux de chaleur endothermique résulte de deux phénomènes. Le premier correspond à la dissolution du sulindac dans la matrice amorphe. Le deuxième est un signal transitoire inévitable, engendré par le changement de vitesse de chauffage survenant lors du passage de la rampe de température menant à T_r à l'isotherme. La vitesse de chauffage passe alors brutalement de 5 à 0°C/min. Pour évaluer cet effet transitoire, l'échantillon a été rescanné à l'issue du recuit. Le scan DSC correspondant (run 2) est reporté sur la figure 25-IV. Il montre un signal endothermique décroissant inférieur à celui du run 1. Ce signal correspond à l'effet transitoire seul puisque la dissolution s'est déjà produite lors du run 1. La différence des flux de chaleur enregistrés pendant les runs 1 et 2 est reportée sur la figure 25-IV (courbe en bleu). Elle permet d'estimer l'évolution du flux de chaleur associé à la seule dissolution du sulindac au cours du run 1. Elle montre que le temps de recuit minimum à 120°C permettant à la DMC(II) d'atteindre l'état saturé d'équilibre à cette température est d'environ 20 min.

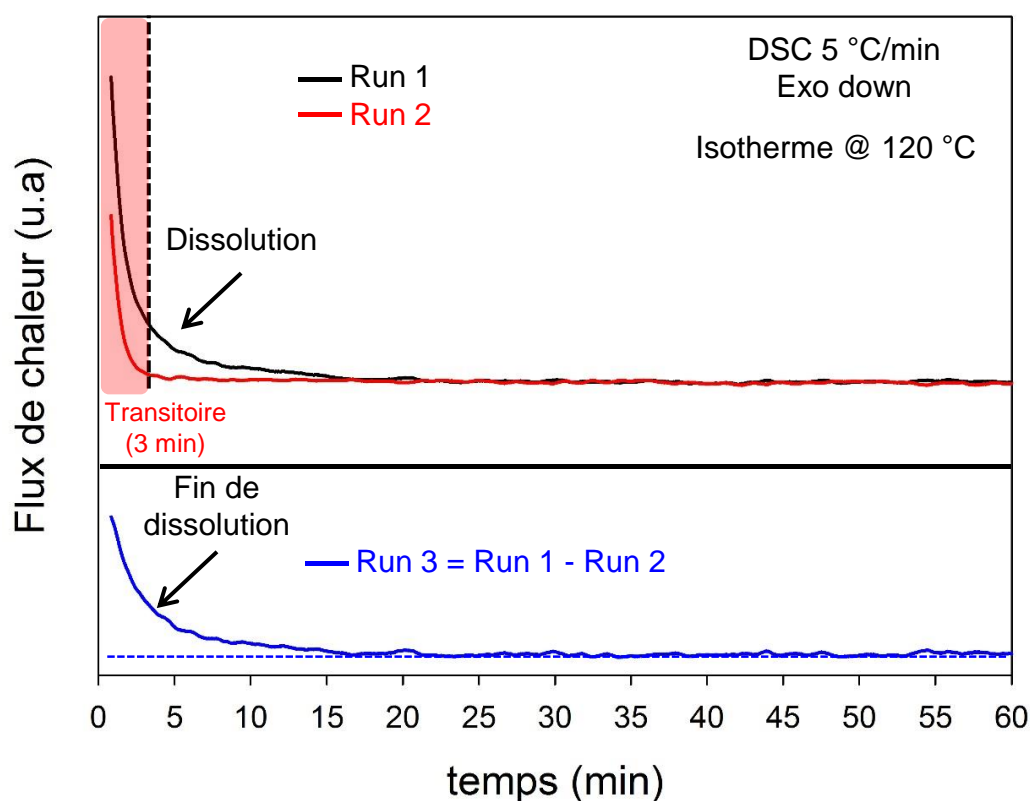


Figure 25-IV : Flux de chaleur enregistré au cours d'un recuit isotherme de 3h à 120°C d'une DMC(II).

D. Détermination des courbes de solubilité PVP/sulindac

1) Méthode de re-dissolution

Dans cette section, nous montrons comment tirer parti de la plus grande vitesse de dissolution des cristallites noyées dans les DMC(I) et DMC(II) pour déterminer les courbes de solubilité des formes I et II du sulindac dans le PVP.

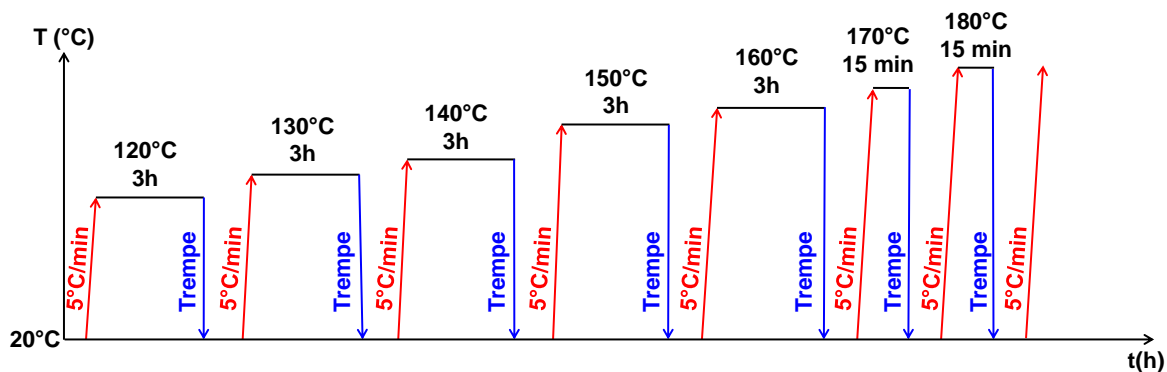


Figure 26-IV : Représentation schématique du protocole DSC pour déterminer la courbe de solubilité.

Les DMC ont été scannées à plusieurs reprises (5°C/min) par DSC en augmentant régulièrement la température finale de recuit (T_r) comme indiqué par le schéma de la figure 26-IV. Pour chaque nouveau scan, la température finale de recuit est augmentée de 10°C par rapport au scan précédent et un recuit de 3h a été réalisé à la température finale de recuit (T_r) pour permettre à la DMC d'atteindre la concentration d'équilibre à cette température. Après chaque recuit, l'échantillon est brutalement refroidi à 20°C. Ce refroidissement rapide a été utilisé pour éviter toute recristallisation de la fraction de sulindac préalablement dissoute dans la matrice polymère à T_r . La figure 27-IV montre les scans MDSC (flux de chaleur réversible) de DMC(II) enregistrés après des recuits effectués à différentes températures T_r allant de 120 à 170°C. Tous les scans DSC montrent un saut de C_p correspondant à la transition vitreuse de la composante de solution vitreuse. Ce saut de C_p se déplace clairement vers les basses températures et son amplitude augmente lorsque la température de recuit augmente. Ces effets sont clairement dus à la dissolution du sulindac survenue au cours du cycle précédent (chauffage et recuit à T_r). La dissolution supplémentaire augmente à la fois la plastification du polymère et la fraction de dispersion moléculaire amorphe.

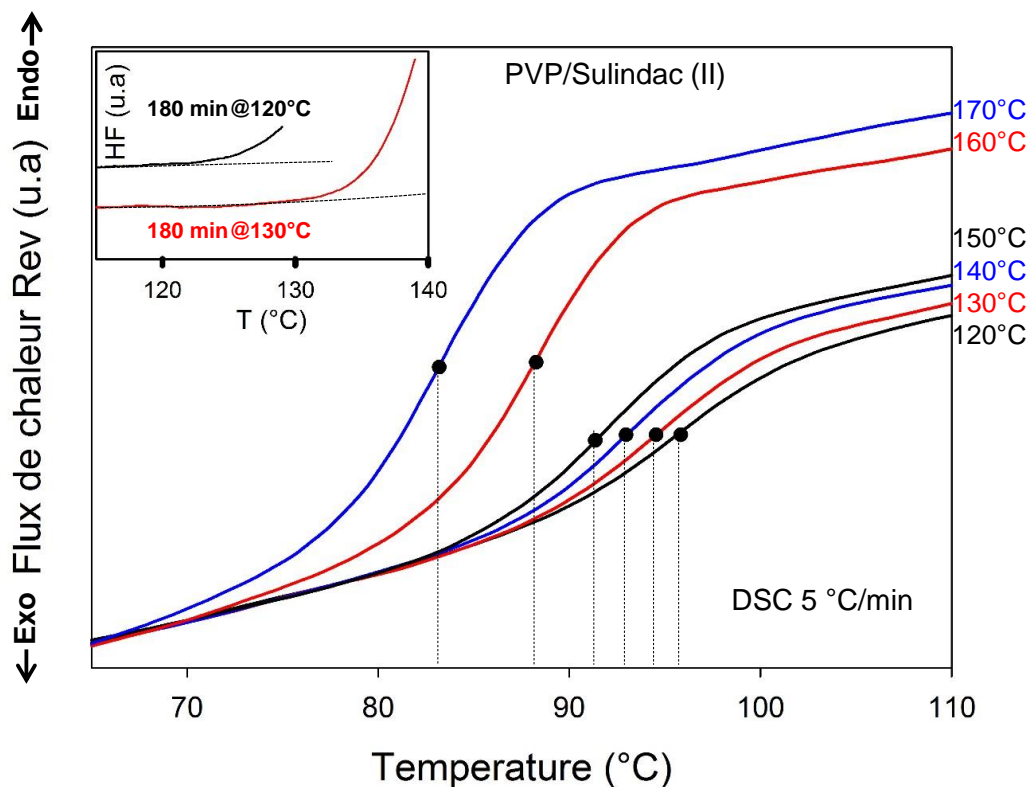


Figure 27-IV : Scans DSC (flux de chaleur réversible) de la DMC(II) du mélange PVP/sulindac [15%/85%] enregistrés après 3h de recuit à différentes températures allant de 120 à 170°C. Les scans DSC ont été enregistrés à 5°C/min en utilisant une amplitude de modulation de $\pm 0,663^\circ\text{C}$ et une période de modulation de 50 sec. L'insert montre le flux de chaleur (HF) total enregistré au chauffage (5°C/min) après des recuits à 120°C et à 130°C. Il montre le début de la dissolution au chauffage qui commence exactement à la température où a eu lieu le recuit (T_r).

L'insert de la figure 27-IV montre les scans DSC enregistrés au chauffage (flux de chaleur total) après des recuits à $T_r = 120^\circ\text{C}$ et à $T_r = 130^\circ\text{C}$. Ils montrent un signal endothermique correspondant à la dissolution qui commence exactement aux températures auxquelles les recuits précédents ont été effectués. Cela prouve que la saturation à l'équilibre a été effectivement atteinte lors de ce recuit. On a constaté que ce comportement est systématique pour les recuits effectués entre 120 et 170°C *i.e.* lorsque la vitesse de dissolution augmente avec la température. Par contre, ce comportement n'est plus valide aux températures inférieures à 120°C, indiquant que la vitesse de dissolution est trop faible pour atteindre l'état saturé à l'équilibre pendant le recuit de 3h. Il n'est plus valide non plus aux températures supérieures à 170°C car la totalité du sulindac est dissoute après un recuit de 15 min à $T_r = 180^\circ\text{C}$. Dans ce cas, aucune dissolution endothermique supplémentaire n'est donc détectée lors du scan suivant.

Le report de la température de transition vitreuse mesurée (tableau 4a-IV) après chaque étape de recuit à T_r (figure 27-IV) sur la courbe de Gordon Taylor (figure 10-IV) donne la concentration d'équilibre correspondante à chaque température de recuit T_r . L'évolution de cette concentration avec T_r est reportée sur la figure 29-IV. Elle correspond à la courbe de solubilité de la forme II du sulindac dans le PVP. Il est à noter que les états saturés d'équilibre ne peuvent pas être obtenus au-dessus de 170°C car la concentration en sulindac correspondante est supérieure à la concentration totale de sulindac dans l'échantillon. Ils ne peuvent pas non plus être atteints en dessous de 120°C car la vitesse de dissolution est trop faible pour atteindre la saturation pendant l'étape de recuit de 3h.

Le même protocole a été mis en œuvre pour la DMC(I). Les scans DSC enregistrés au chauffage après des étapes de recuit à des températures allant de $T_r = 120$ à 180°C sont reportés sur la figure 28-IV. Comme pour la DMC(II), ils montrent un saut de C_p qui se développe et se décale vers les basses températures, signalant l'augmentation de la fraction de sulindac dissous dans la matrice polymère lorsque la température de recuit augmente. Cette fraction de sulindac a été déterminée en reportant chaque température de transition vitreuse (tableau 4b-IV) sur la courbe de Gordon Taylor du mélange (figure 10-IV) et reportée sur la figure 29-IV pour obtenir la courbe de solubilité de la forme I dans le PVP.

Il est intéressant de constater que les courbes de solubilité des formes I et II (figure 29- IV) se croisent autour de 150°C. Un tel comportement est cohérent avec le fait que les formes I et II se sont récemment révélées former un système énantiotrope avec une transition polymorphique attendue autour de 160°C [chapitre III et [17]]. Cela est également cohérent avec le fait que les formes métastables sont censées être plus solubles que les formes stables.

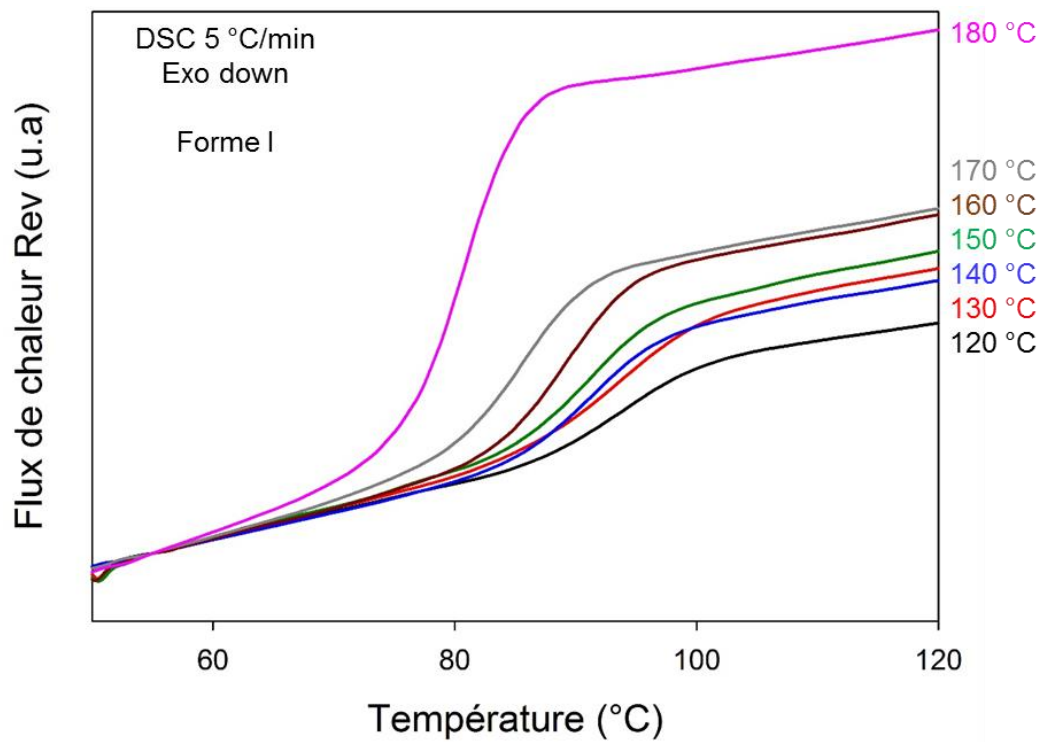


Figure 28-IV : Scans DSC (flux de chaleur réversible) de la DMC(I) du mélange PVP/sulindac [15%/85%] enregistrés après 3h de recuit à différentes températures allant de 120 à 180°C. Les scans DSC ont été enregistrés à 5°C/min en utilisant une amplitude de modulation de $\pm 0,663^\circ\text{C}$ et une période de modulation de 50 sec.

a)

temps (min)	Température de recuit (°C)	Tg (°C)	solubilité (%) DMC(II)
180	120	95,8	35,7
180	130	94,5	39,2
180	140	93	43,5
180	150	91,4	45,0
180	160	88,3	56,8
15	170	83,2	71,8
ND	186	ND	100

b)

temps (min)	Température de recuit (°C)	Tg (°C)	solubilité (%) DMC(I)
180	120	94,0	40,7
180	130	93,4	42,3
180	140	92,2	45,1
180	150	91,8	46,8
180	160	89,0	54,2
15	170	85,8	63,2
15	180	80,9	78,4
ND	187	ND	100

Tableau 4-IV : Pour chaque température de recuit : valeur de la température de transition vitreuse (Tg) et de la concentration en sulindac correspondante (obtenue à partir de la courbe de Gordon Taylor) (a) de la DMC(II) et (b) de la DMC(I), obtenues après dissolution et atteinte de l'état de saturation d'équilibre. ND : correspond aux valeurs non définies.

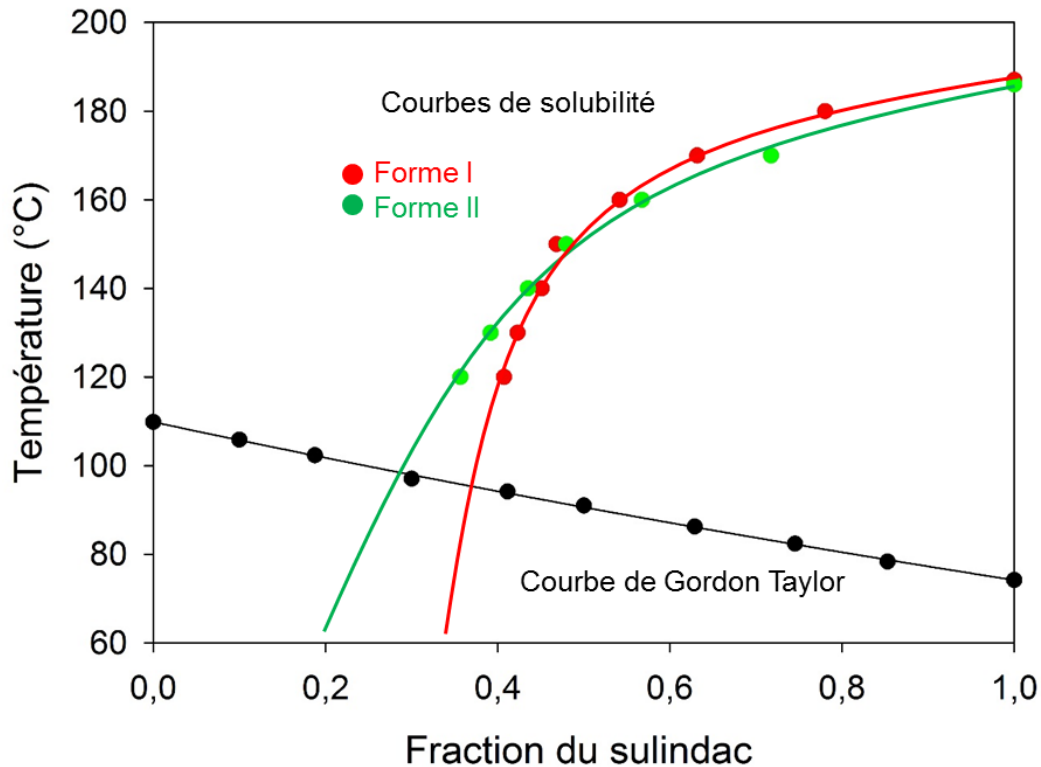


Figure 29-IV : Diagramme d'état du système PVP/sulindac. En noir (●) : courbe de Gordon Taylor du mélange PVP/sulindac (la ligne noire correspond au meilleur ajustement de la loi de Gordon Taylor Eq 1.IV). En rouge et vert : courbes de solubilité des formes I (●) et II (●) du sulindac dans le PVP (les lignes rouge et verte sont des guides pour l'œil).

2) Méthode de Sun et al.

Afin de valider la méthode de re-dissolution présentée ci-dessus, nous avons également déterminé un point de la courbe de solubilité avec la méthode de dissolution développée par Sun et al. [18]. Cette méthode (pour plus de détails, cf chapitre I) consiste à préparer un mélange physique PVP/sulindac avec une concentration donnée de sulindac et à le recuire longuement à une température (T_r). L'échantillon recuit est ensuite scanné à 5°C/min en DSC pour détecter un éventuel endotherme correspondant à la fusion des cristaux résiduels n'ayant pas été dissous au cours du recuit. Si la fusion est observée, c'est que la fraction de sulindac est supérieure à la limite de solubilité à T_r . Dans ce cas, l'expérience est renouvelée avec une température de recuit supérieure. À l'inverse, si aucune fusion n'est observée, c'est que la fraction de sulindac est inférieure (ou égale) à la limite de solubilité à T_r . Dans ce cas, l'expérience est renouvelée avec une température de recuit inférieure. En réitérant ce protocole, on peut déterminer avec une

précision croissante la température de recuit minimale permettant la dissolution totale du sulindac dans le PVP. La concentration de sulindac dans le mélange physique de départ peut alors être considérée comme la limite de solubilité à cette température de recuit.

Nous avons choisi d'étudier un mélange physique PVP/sulindac (forme II) contenant 40% de sulindac car cette concentration est proche de la limite de solubilité la plus basse que nous avons pu déterminer avec la méthode de re-dissolution. Si cette méthode est validée pour cette concentration, elle le sera alors d'autant plus pour des concentrations plus fortes qui conduisent à une mobilité plus élevée de la dispersion moléculaire finale. Par ailleurs, la courbe de solubilité déterminée par la méthode de re-dissolution (figure 29-IV) nous a permis de cerner avec précision le domaine de température à étudier. Cela nous a permis de restreindre l'étude à quatre températures de recuit différentes : 125°C, 130°C, 132°C et 134°C.

Dans un premier temps, les temps de recuit ont été optimisés pour permettre d'atteindre l'état de saturation d'équilibre aux différentes températures de recuit explorées. Pour cela, les recuits à T_r ont été régulièrement interrompus pour rescanner l'échantillon de 40°C à T_r à la vitesse de 5°C/min pour analyser la zone de transition vitreuse. La figure 30-IV montre, par exemple, les scans DSC enregistrés au chauffage (5°C/min) après différents temps de recuit à 130°C allant de 0 à 50h. Le run 1 correspond au 1er chauffage du mélange physique jusqu'à 130°C. Il montre un saut de C_p correspondant à la transition vitreuse du PVP pur. Les runs 2 à 4 ont été enregistrés après des recuits variant de 5 à 30h. On constate que la transition vitreuse du mélange se décale progressivement vers les basses températures. Cela révèle une plastification croissante du mélange PVP/sulindac, due à la dissolution progressive du sulindac dans le PVP au cours des recuits cumulés. Au-delà de 30h de recuit (runs 5 et 6), la T_g du mélange ne varie plus ce qui indique que 30h de recuit suffisent pour atteindre l'état de saturation d'équilibre à 130°C. Dans l'ensemble des expériences (125°C, 130°C, 132°C et 134°C), le temps de recuit a été fixé à 50h pour garantir que l'équilibre soit atteint.

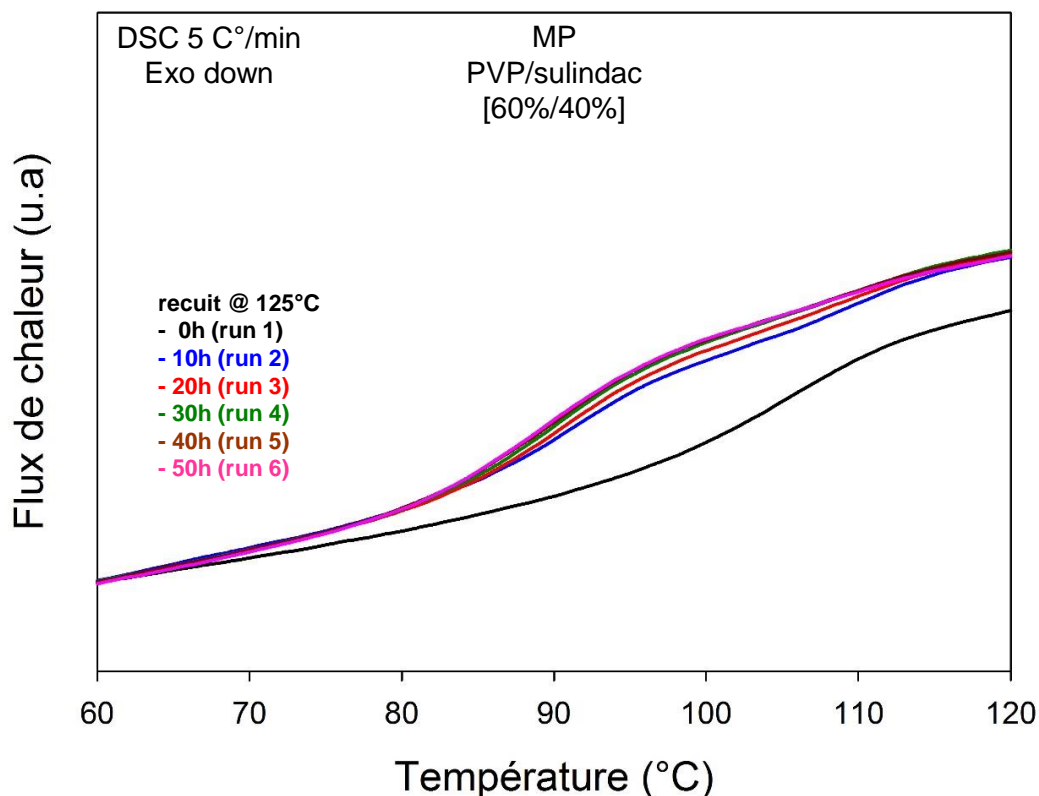


Figure 30-IV : Scans DSC du mélange physique PVP/sulindac [60%/40%] enregistrés au chauffage ($5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) après différents temps de recuit à 125°C .

Dans un deuxième temps, les échantillons recuits ont été rescannés de 40°C à la température de fusion du sulindac à la vitesse de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Les scans correspondants sont reportés sur la figure 31-IV. Le run 1 correspond au scan DSC du mélange physique non recuit. Il montre un saut de C_p caractéristique de la transition vitreuse du PVP pur, suivi à haute température par un pic de dissolution du sulindac dans le PVP. Les runs 2, 3 et 4 correspondent aux scans DSC enregistrés respectivement après 50h de recuit à 125°C , 130°C et 132°C . On note une diminution de l'enthalpie de dissolution avec l'augmentation de la température de recuit. Cela signifie que la fraction du sulindac ayant été dissous au cours du recuit, augmente avec la température du recuit. Le run 5 correspond au scan DSC du mélange physique enregistré au chauffage après un recuit de 50h à 134°C . Il montre uniquement un saut de C_p caractéristique de la transition vitreuse de la solution vitreuse PVP/sulindac. De plus, la température de transition vitreuse et l'amplitude du saut sont identiques à celles du mélange liquide trempé également reporté sur la figure 31-IV (run 6) pour comparaison. L'absence de pic de fusion indique que le sulindac est totalement dissous dans le PVP. La température minimale permettant

la dissolution totale des 40% de sunlidac cristallin se situe donc entre 132 et 134°C. L'association de cette température avec la composition du mélange donne un point de solubilité qui est représenté sur la figure 32-IV. On constate que ce point se situe parfaitement sur la courbe de solubilité précédemment déterminée par la méthode de re-dissolution, ce qui permet de la valider. On notera aussi que la méthode de re-dissolution requiert des temps de recuit beaucoup plus courts (3h) en comparaison de la méthode de dissolution (4*50h) [18] ce qui montre l'efficacité de cette nouvelle méthode.

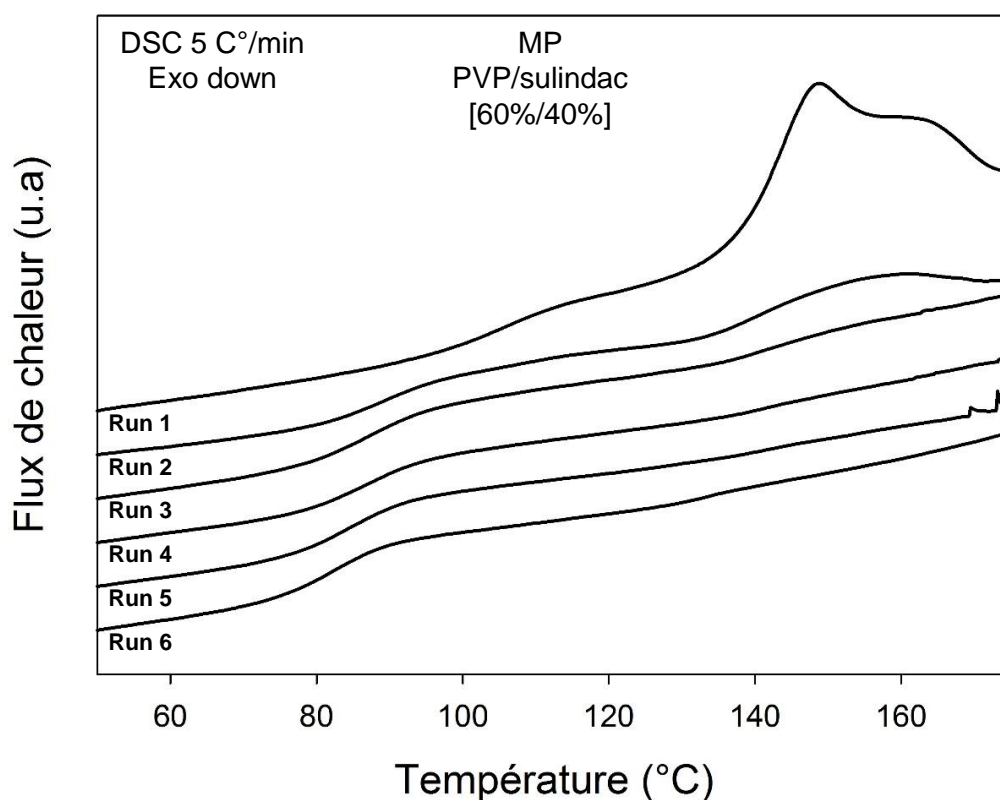


Figure 31-IV : Scans DSC du mélange physique PVP/sulindac [60%/40%] enregistrés au chauffage (5°C/min) après 50h de recuit à différentes températures allant de 125 à 134°C.

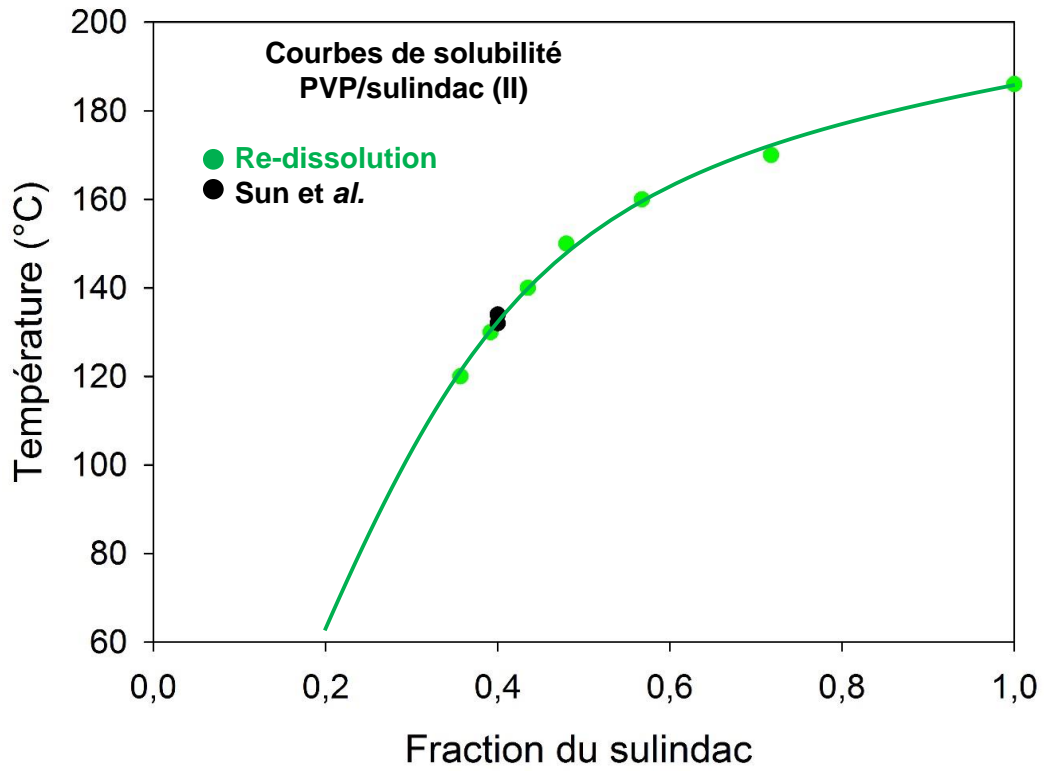


Figure 32-IV : Diagramme d'état du système PVP/sulindac (II). Limites de solubilité du sulindac dans la DMC(II) déterminée par la méthode de re-dissolution (●) et par la méthode de Sun et al. [18] (●) pour différentes températures du mélange PVP/sulindac. La ligne verte correspond au guide à l'œil.

III. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté une méthode originale et efficace pour déterminer la courbe de solubilité des principes actifs dans les polymères. L'idée est d'utiliser des dispersions moléculaires et cristallines (DMC) pour lesquelles le principe actif est dispersé dans le polymère, en partie à l'échelle moléculaire et en partie sous la forme d'une myriade de petits cristaux. Cette microstructure particulière augmente considérablement la vitesse de dissolution de la fraction cristalline pour les raisons suivantes: (1) les molécules de principe actif déjà dispersées dans le polymère ont un effet plastifiant qui augmente considérablement la mobilité moléculaire dans la matrice amorphe. (2) La fine dispersion des petits cristaux dans la matrice amorphe réduit fortement les distances sur lesquelles les molécules de principe actif constituant les cristallites doivent diffuser pour envahir de manière homogène la matrice amorphe par dissolution.

Les DMC ont été obtenues ici en deux étapes: premièrement, une solution vitreuse fortement sursaturée a été obtenue en forçant la coamorphisation des deux composés directement à l'état solide par broyage mécanique à haute énergie. Deuxièmement, une forte recristallisation de la solution vitreuse sursaturée a été induite par recuit à température ambiante sous une atmosphère plastifiante. Après séchage, ce protocole en deux étapes fournit une dispersion moléculaire et cristalline (DMC) pour laquelle le principe actif est dispersé dans le polymère, en partie au niveau moléculaire et en partie sous la forme de petits cristaux. De plus, la nature du polymorphe qui recristallise pour former la DMC peut être contrôlée en ensemençant ou en modifiant la nature de l'atmosphère plastifiante. Des DMC des formes I et II du sulindac dans le PVP ont ainsi pu être obtenues de manière sélective.

Nous avons tiré parti des vitesses de dissolution plus élevées des cristallites incluses dans ces DMC pour déterminer les lignes de solubilité des formes polymorphiques I et II du sulindac dans le PVP. Des états saturés à l'équilibre ont été atteints à différentes températures par recuit des DMC à ces températures. La fraction de principe actif dissout dans le PVP a ensuite été déduite directement de la T_g des états saturés, en utilisant la courbe de Gordon Taylor du mélange comme une courbe d'étalonnage "Tg/concentration".

À notre connaissance, la détermination des courbes de solubilité de deux polymorphes d'un même principe actif dans un polymère est une première. De manière intéressante, ces courbes de solubilité se croisent vers 150°C. Cela confirme, de manière originale, le caractère énantiotrope des formes I et II du sulindac et l'existence d'une transition II→I vers 150°C qui avaient été révélés de manière indépendante au chapitre III. Cela confirme également que les formes métastables sont plus solubles que les formes stables.

La méthode présentée dans ce chapitre présente quatre avantages majeurs: (i) Les états saturés à l'équilibre peuvent être obtenus dans un délai raisonnable. (ii) Il ne s'agit pas d'une méthode de type "essai/erreur". Il s'agit, au contraire, d'une méthode directe où chaque recuit à une température donnée donne accès à un point de la courbe de solubilité (iii) La courbe de solubilité complète peut être obtenue au cours d'une seule expérience de DSC et en utilisant un seul échantillon. (iv) Elle permet d'accéder aux courbes de solubilité de plusieurs polymorphes d'un principe actif donné.

Cette méthode présente également quelques inconvénients: (i) Elle nécessite des recuits à des températures assez élevées ce qui peut entraîner pour certains principes actifs des problèmes de dégradation chimique ou de sublimation. Ce problème peut cependant être facilement contourné en utilisant un échantillon neuf pour chaque nouveau recuit (ii) Elle ne permet pas de déterminer la totalité de la courbe de solubilité. En particulier, comme pour les méthodes classiques, les états d'équilibre saturés deviennent rapidement impossibles à atteindre en un temps raisonnable lorsqu'ils approchent la ligne de transition vitreuse du mélange. Les limites de solubilité sous T_g , et en particulier à température ambiante, ne peuvent donc être obtenues que par extrapolation de la courbe de solubilité obtenue à plus haute température.

IV. Références

1. Bühler, V., *Kollidon: Polyvinylpyrrolidone Excipients for the Pharmaceutical Industry*. 2008: BASF.
2. Rao, V., et al., *Thermal degradation of poly(N-vinylpyrrolidone)-poly(vinyl alcohol) blends*. *Polymer Journal*, 1999. **31**(10): p. 887-889.
3. Bogatyrev, V., N. Borisenko, and V. Pokrovskii, *Thermal Degradation of Polyvinylpyrrolidone on the Surface of Pyrogenic Silica*. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 2001. **74**(5): p. 839-844.
4. Loría-Bastarrachea, M.I., et al., *A TG/FTIR study on the thermal degradation of poly(vinyl pyrrolidone)*.
5. Busselez, R., et al., *Study of the structure and dynamics of poly(vinyl pyrrolidone) by molecular dynamics simulations validated by quasielastic neutron scattering and x-ray diffraction experiments*. *The Journal of Chemical Physics*, 2011. **134**(5).
6. Knopp, M.M., et al., *Influence of Polymer Molecular Weight on Drug–Polymer Solubility: A Comparison between Experimentally Determined Solubility in PVP and Prediction Derived from Solubility in Monomer*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015. **104**(9): p. 2905-2912.
7. Liu, Y., et al., *A novel strategy to directly fabricate flexible hollow nanofibers with tunable luminescence/electricity/magnetism trifunctionality using one-pot electrospinning*. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2015. **17**(35): p. 22977-22984.
8. Behera, M. and S. Ram, *Interaction between poly(vinyl pyrrolidone) PVP and fullerene C 60 at the interface in PVP-C 60 nanofluids-A spectroscopic study*. 2018. p. <xocs:firstpage xmlns:xocs=""/>.
9. Koo, C.H., S.H. Kim, and W. Shin, *Crystal structure of antiinflammatory sulindac*. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 1985. **6**(4): p. 222-224.
10. Gordon, J.M., et al., *The composition dependence of glass transition properties*. *The Journal of Chemical Physics*, 1977. **66**(11): p. 4971-4976.
11. Faizan, M., M.J. Alam, and S. Ahmad, *Study of molecular structure, anharmonic vibrational dynamic and electronic properties of sulindac using spectroscopic techniques integrated with quantum chemical calculations*. *Journal of Molecular Structure*, 2017. **1147**: p. 603-615.
12. Sekikawa, H., M. Nakano, and T. Arita, *Inhibitory Effect of Polyvinylpyrrolidone on the Crystallization of Drugs*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1978. **26**(1): p. 118.
13. Taylor, L. and G. Zografis, *Spectroscopic Characterization of Interactions Between PVP and Indomethacin in Amorphous Molecular Dispersions*. *Pharmaceutical Research*, 1997. **14**(12): p. 1691-1698.
14. Hédoux, A., Y. Guinet, and M. Descamps, *The contribution of Raman spectroscopy to the analysis of phase transformations in pharmaceutical compounds*. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011. **417**(1): p. 17-31.

15. Hirota, N., Y. Hattori, and M. Otsuka, *Effect of organic solvent vapors on the crystallization rate of amorphous indomethacin*. *Advanced Powder Technology*, 2016. **27**(3): p. 808-811.
16. Andronis, V., M. Yoshioka, and G. Zografi, *Effects of sorbed water on the crystallization of indomethacin from the amorphous state*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1997. **86**(3): p. 346-351.
17. Latreche, M., et al., *Using Milling to Explore Physical States: The Amorphous and Polymorphic Forms of Sulindac*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019.
18. Sun, Y., et al., *Solubilities of crystalline drugs in polymers: An improved analytical method and comparison of solubilities of indomethacin and nifedipine in PVP, PVP/VA, and PVAc*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010. **99**(9): p. 4023-4031.

Chapitre V

Méthode de re-dissolution : application au système PVP/paracétamol

Sommaire

I.	Effets du broyage mécanique sur les propriétés structurales du paracétamol	168
A.	Propriétés structurales du paracétamol.....	168
B.	Effets du broyage mécanique sur les propriétés structurales du paracétamol..	173
II.	Courbe de solubilité PVP/paracétamol	177
A.	Formation de solutions vitreuses par fusion-trempe	177
B.	Courbe de Gordon Taylor du mélange PVP/paracétamol	179
C.	Étude des liaisons hydrogène dans le système PVP/paracétamol	181
1)	Paracétamol amorphe pur.....	182
2)	Solution vitreuse du PVP/paracétamol	183
D.	Formation de Dispersions Moléculaires et Cristallines (DMC) par vieillissement de solutions vitreuses sous atmosphère plastifiante	186
1)	DMC avec cristallites de forme II : DMC(II)	186
2)	DMC avec cristallites de forme I : DMC(I).....	188
E.	Détermination des courbes de solubilité des formes I et II du paracétamol dans le PVP	189
III.	Détermination directe des courbes de solubilité par spectroscopie Raman basse fréquence : application au système PVP/paracétamol	195
A.	Caractérisation du paracétamol et du PVP par spectroscopie Raman.....	196
B.	Obtention des états saturés d'équilibre	198
C.	Détermination de la courbe de solubilité.....	199
IV.	Conclusion	202
V.	Référence	204

Dans ce chapitre, nous allons appliquer la méthode de "re-dissolution" mise au point au chapitre IV, pour déterminer la courbe de solubilité des formes polymorphiques I et II du paracétamol (para) dans le PVP. Nous montrerons aussi que l'utilisation de la spectroscopie Raman dans le domaine basse fréquence permet de déterminer ces courbes de solubilité de manière directe au cours du recuit d'une DMC (Dispersion Moléculaire et Cristalline). Ces études seront précédées par une analyse des propriétés physico-chimiques du paracétamol. Nous déterminerons en particulier l'influence du broyage mécanique sur les propriétés structurales du paracétamol et sur la stabilité physique des différents polymorphes.

I. Effets du broyage mécanique sur les propriétés structurales du paracétamol

A. Propriétés structurales du paracétamol

Le paracétamol (encore appelé acétaminophène) ou N-(4-hydroxyphényl) acétamide est un principe actif aux propriétés antipyrétiques et antalgiques appartenant à la famille des dérivés acétanilide et p-aminophénol. La formule chimique brute du paracétamol est $C_8H_9NO_2$ et sa structure chimique développée est représentée sur la figure 1- V. Sa masse molaire est 151,165 g/mol.

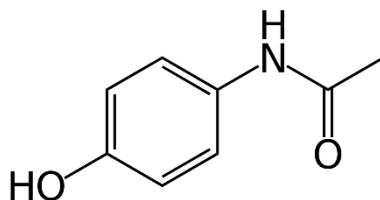


Figure 1-V : Représentation de la molécule de paracétamol.

Trois polymorphes cristallins ont déjà été reportés dans la littérature :

- La forme I (figure 2c-V) de groupe d'espace $P2_1/n$ [1] fond à $T_f^I = 169^\circ\text{C}$ avec une enthalpie de fusion $\Delta H_f^I = 182 \text{ J/g}$ [2].
- La forme II (figure 2b-V) de groupe d'espace $Pbca$ [3] fond à $T_f^{II} = 156^\circ\text{C}$ avec une enthalpie de fusion $\Delta H_f^{II} = 176 \text{ J/g}$ [2].
- La forme III de groupe d'espace $Pca2_1$ [4, 5]. Sa température de fusion et son enthalpie de fusion restent indéterminées.

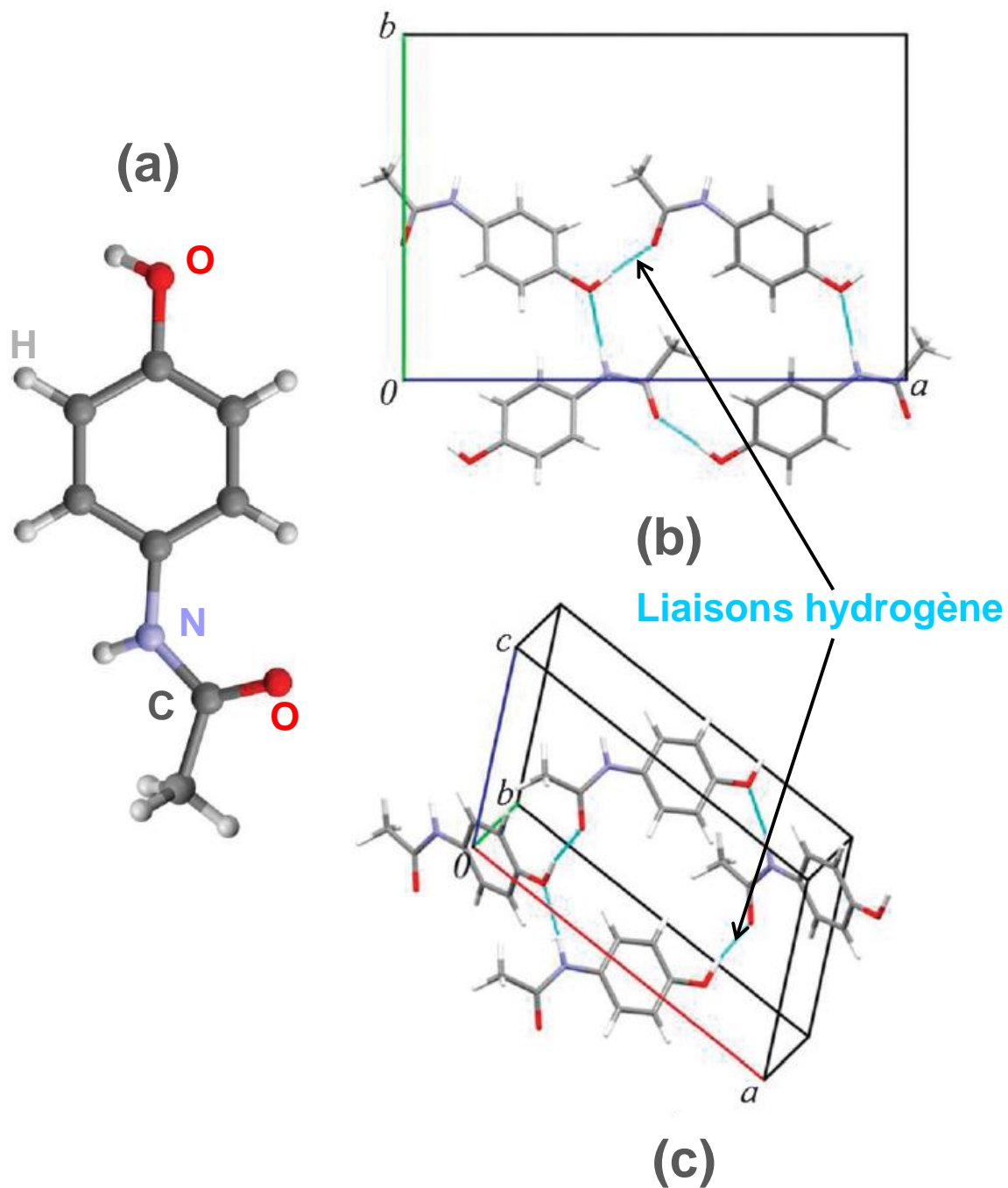


Figure 2-V : Représentation (a) de la structure chimique du paracétamol et des structures cristallines (b) de la forme orthorhombique (forme II) et (c) de la forme monoclinique (forme I) [6].

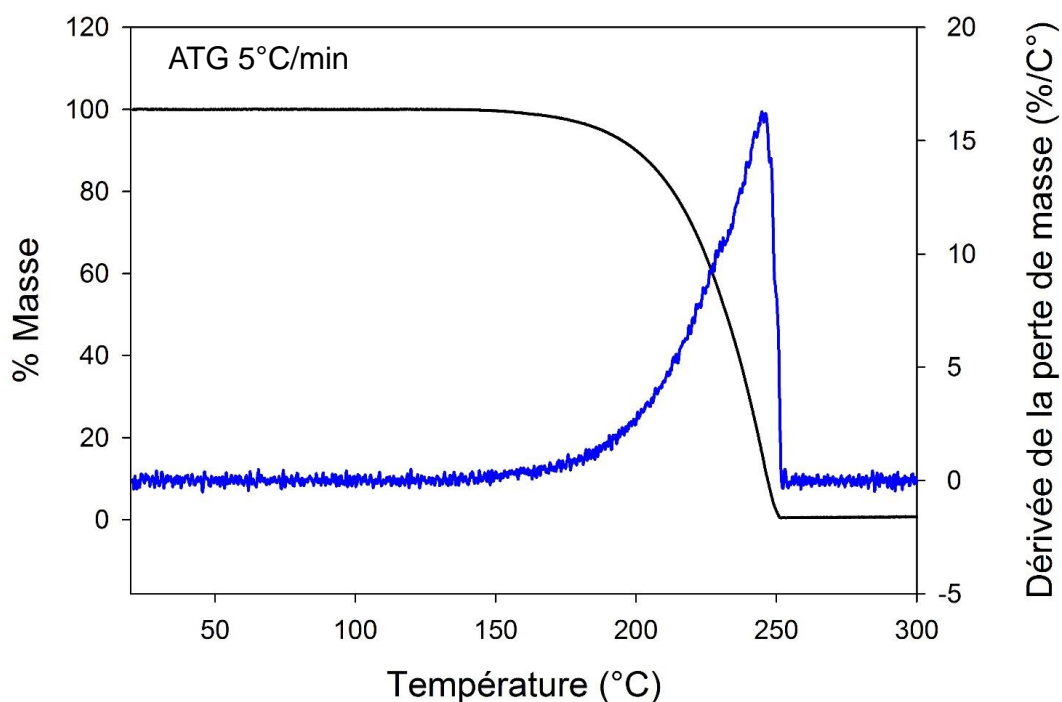


Figure 3-V : Courbe d'analyse thermogravimétrique (ATG) du paracétamol commercial enregistrée lors d'un chauffage à 5°C/min.

La figure 3-V montre le scan ATG (5°C/min) du paracétamol commercial (forme I). On observe une perte de masse très forte au-delà de 175°C correspondant à la sublimation et à la dégradation thermique du matériau. D'après Gilpin et *al.*, au-dessous de 190°C, aucune dégradation chimique n'a été révélée pendant le chauffage [7]. La perte de masse observée sur le scan ATG, au-dessous de 190°C, est liée à la sublimation.

La figure 4-V montre le diffractogramme du paracétamol commercial enregistré à température ambiante (TA). Il présente de nombreuses raies de Bragg indiquant le caractère cristallin de la forme commerciale. Les raies s'indexent avec les paramètres de maille de la forme I du paracétamol de groupe d'espace monoclinique $P2_1/n$ [1].

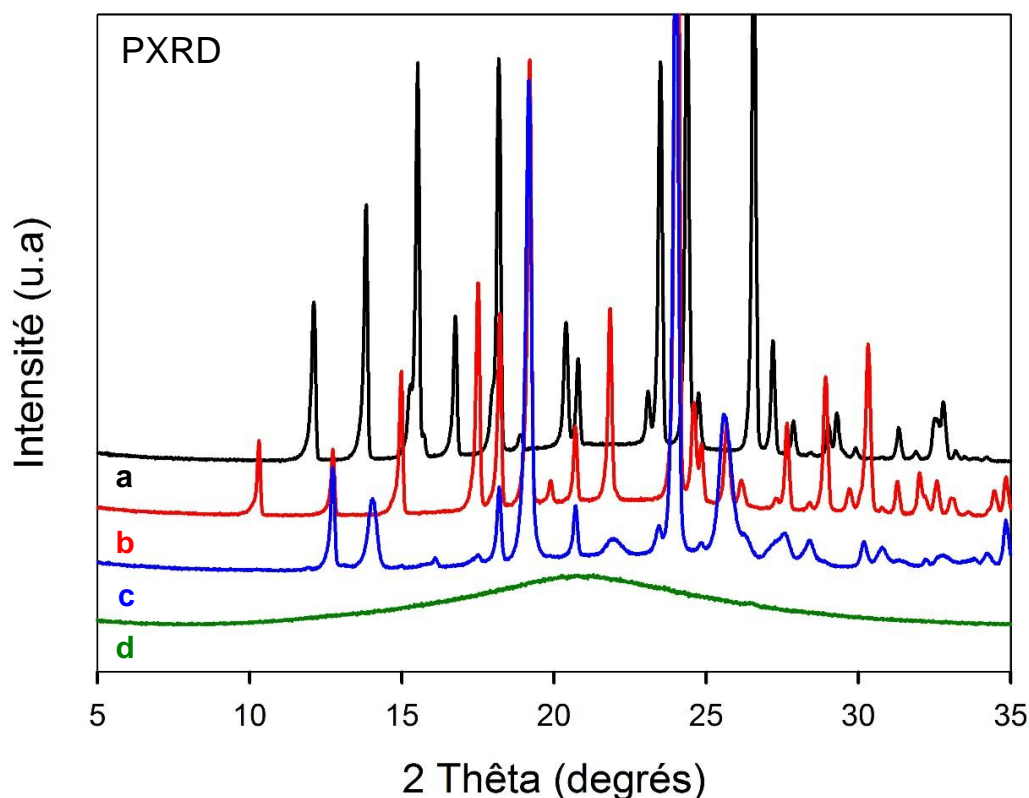


Figure 4-V : Diagrammes de diffraction du paracétamol enregistrés à TA :

a) *Forme commerciale.*

b) *Liquide trempé, chauffé (5°C/min) à 85°C puis refroidi (20°C/min) à -20°C.*

c) *Liquide trempé, chauffé (5°C/min) à 140°C puis refroidi (20°C/min) à -20°C.*

d) *Liquide trempé.*

La figure 5-V montre des scans DSC du paracétamol enregistrés au chauffage (5°C/min). Le run 1 correspond au produit commercial (forme I). Il montre un pic endothermique à haute température correspondant à la fusion de la forme I. La température et l'enthalpie de fusion sont respectivement $T_f^I = 169^\circ\text{C}$ et $\Delta H_f^I = 182 \text{ J/g}$. Ces valeurs sont en accord avec celles reportées dans la littérature [2]. Le run 2 correspond au refroidissement du paracétamol liquide issu de la fusion de la forme I (run 1). Il ne montre aucun pic exothermique qui pourrait correspondre à une cristallisation. Cela signifie que le paracétamol liquide peut être sous-refroidi dans la DSC à 5°C/min. Le diagramme de diffraction du liquide trempé obtenu par refroidissement (20°C/min) à température ambiante du paracétamol préalablement fondu à 190°C est reporté sur la figure 4-V. Il se caractérise par un halo de diffusion typique d'un état amorphe avec une absence totale de raies de Bragg indiquant le succès de la trempe.

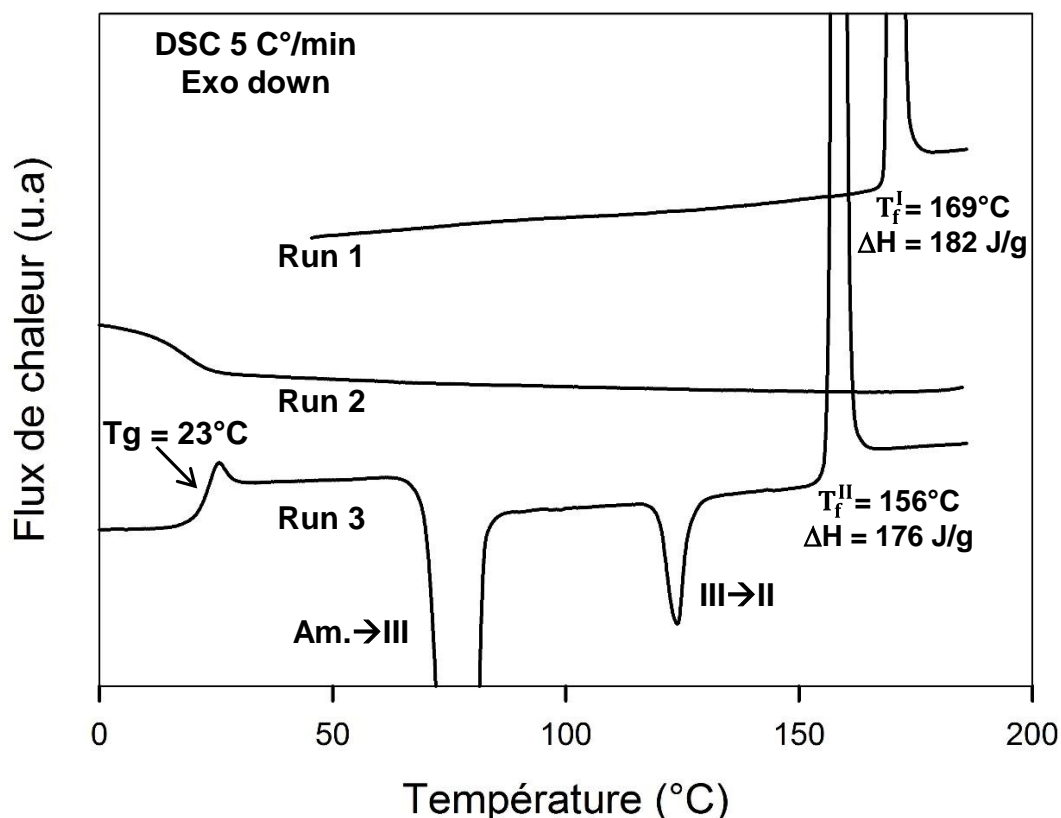


Figure 5-V : Scans DSC du paracétamol enregistrés à 5°C/min :

Run 1 : chauffage du paracétamol commercial.

Run 2 : refroidissement du liquide obtenu à l'issue du run 1.

Run 3 : chauffage du liquide sous-refroidi.

Le run 3 (figure 5-V) correspond au chauffage du liquide trempé précédent. Il montre un saut de chaleur spécifique d'amplitude $\Delta C_p = 0,63 \pm 0,02 \text{ J/g/}^\circ\text{C}$, caractéristique d'une transition vitreuse à $T_g = 23^\circ\text{C}$. À plus haute température, le scan DSC montre un pic exothermique situé entre 65 et 90°C qui correspond à la cristallisation du liquide trempé. Le diagramme de diffraction enregistré après cette recristallisation est reporté sur la figure 4-V. Il montre de nombreuses raies de Bragg caractéristiques de la forme III du paracétamol [5]. Le liquide trempé ne recristallise donc pas vers la forme I de départ mais vers la forme III. À plus haute température, l'exotherme de recristallisation est suivi d'un second exotherme qui s'étend de 115 à 135°C. Le diagramme de diffraction enregistré après cet exotherme est reporté sur la figure 4-V. On constate la disparition des raies de Bragg caractéristiques de la forme III et l'apparition de nombreuses raies de Bragg caractéristiques de la forme II du paracétamol. L'exotherme à haute température correspond donc clairement à une transformation polymorphique totale III→II. Ce comportement est cohérent avec la faible enthalpie et le faible saut de C_p qui caractérisent généralement les transformations polymorphiques. Le run 3 montre également la

fusion de la forme II qui survient vers 156°C, c'est-à-dire un peu en dessous de celle de la forme I.

B. Effets du broyage mécanique sur les propriétés structurales du paracétamol

La méthode de détermination des courbes de solubilité des principes actifs dans les polymères développée dans cette thèse (*cf* chapitre IV) met en jeu une étape de broyage à haute énergie susceptible de modifier l'état structural du paracétamol et la stabilité physique de ces différents polymorphes. Nous présentons donc ci-après une étude des effets du broyage sur les formes I et II du paracétamol.

La figure 6-V montre les diagrammes de diffraction d'un échantillon de paracétamol forme I (échantillon commercial) enregistrés à température ambiante, avant et après un broyage de 12h à -10°C. Les deux diagrammes présentent les mêmes raies de Bragg ce qui indique que la forme I n'a subi aucune transformation d'état physique lors du broyage.

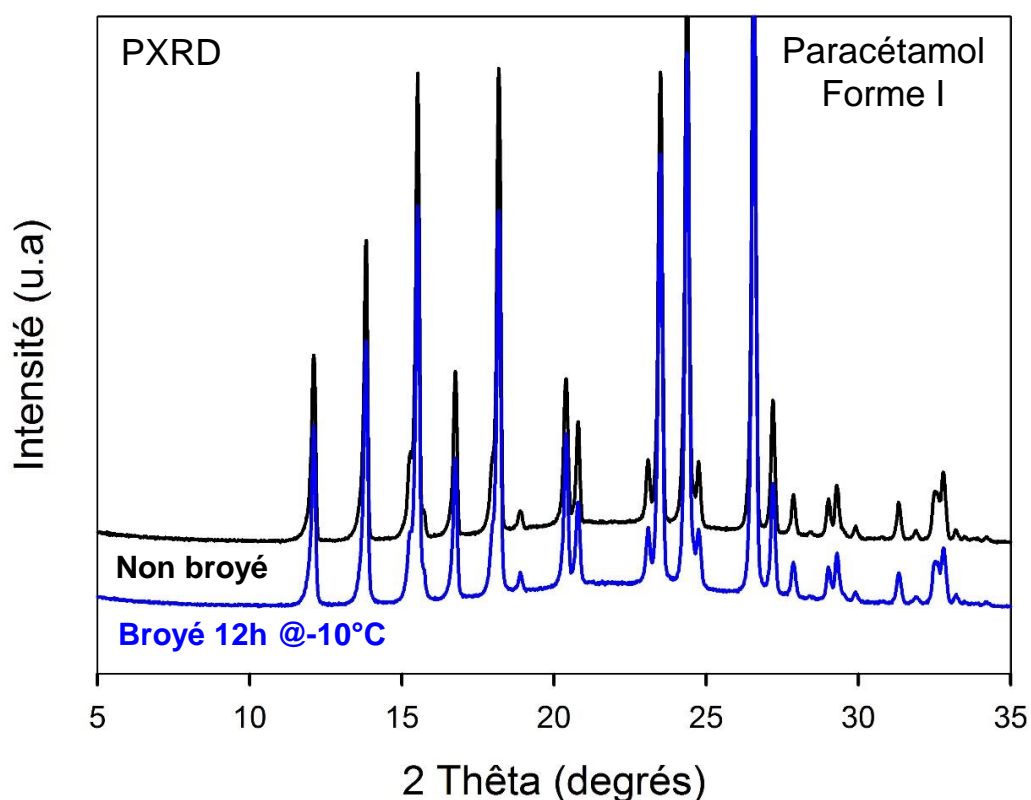


Figure 6-V : Diagrammes de diffraction enregistrés à TA du paracétamol non broyé et broyé 12h à -10°C.

Nous avons également étudié les effets du broyage sur la forme II. Quelques milligrammes de forme II ont été produits dans la DSC en suivant le traitement thermique schématisé sur la figure 7-V.

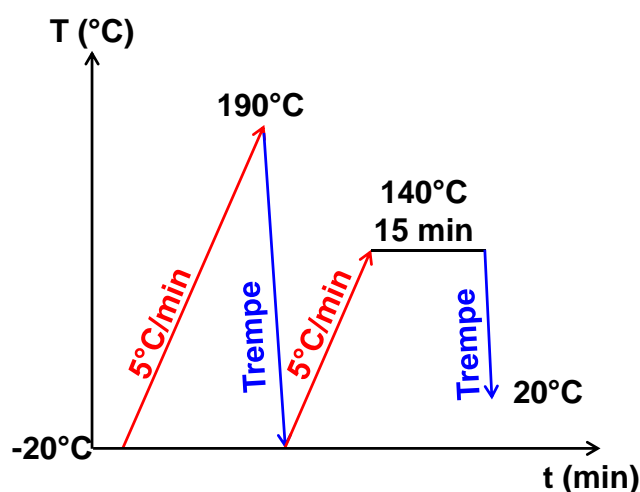


Figure 7-V : Traitement thermique utilisé pour produire la forme II

Ce traitement enchaîné : fusion de la forme I (chauffage à 5°C/min), trempe du liquide (20°C/min), et réchauffage du liquide trempé (5°C/min) jusqu'à 140°C. Le scan DSC correspondant à cette dernière étape est représenté sur la figure 8-V (run 1). Il montre la recristallisation du liquide trempé vers la forme III puis sa transformation vers la forme II. Le run 2 correspond au chauffage de la forme II obtenue à l'issue du run 1. Il ne montre qu'un endotherme vers 156°C, caractéristique de la fusion de la forme II, ce qui indique que la forme II – non broyée – ne subit aucune transformation polymorphique au chauffage.

La forme II obtenue à l'issue du run 1 a été broyée à la main dans un mortier et immédiatement analysée par DRX et par DSC. Le diagramme de diffraction (figure 9-V) est caractéristique de la forme II, indiquant que le broyage n'a induit aucun changement d'état physique. Le scan DSC correspondant (run 3, figure 8-V) montre, quant à lui, un endotherme vers 130°C suivi par un seul pic de fusion à 169°C. La température et l'enthalpie de fusion sont caractéristiques de la forme I. Aucune trace de fusion correspondant à la forme II n'est observée. Cela signifie que, au cours du chauffage, la forme II s'est totalement transformée vers la forme I. Cette transformation II→I est donc probablement à l'origine de l'endotherme situé vers 130°C.

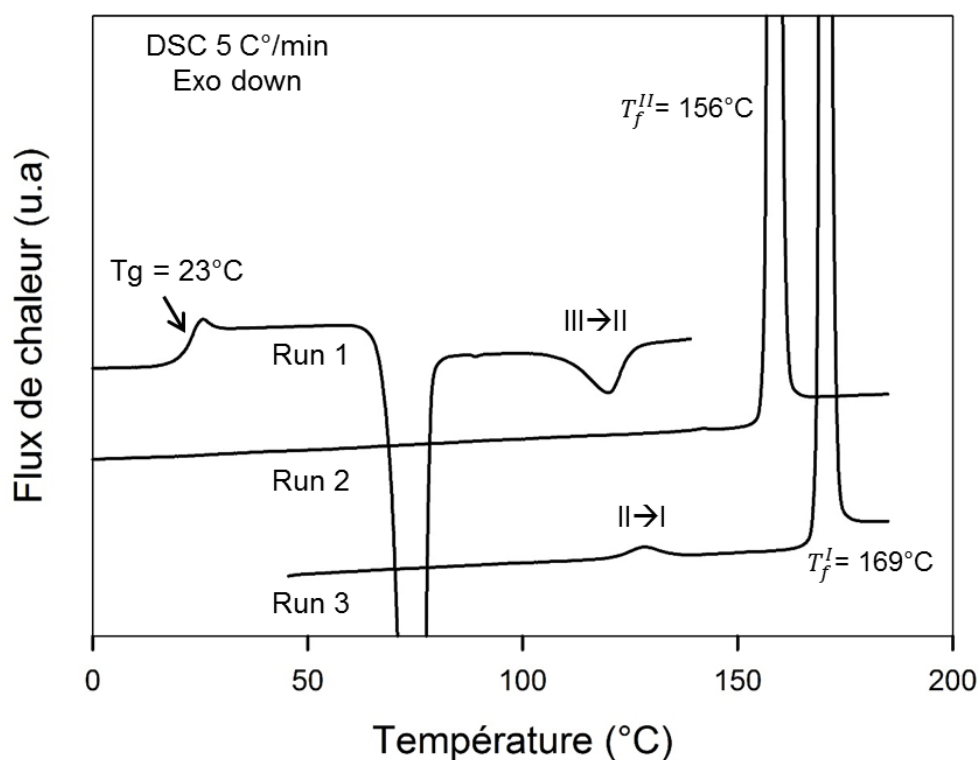


Figure 8-V : Scans DSC enregistrés au chauffage (5°C/min) du paracétamol :

Run 1 : liquide trempé.

Run 2 : forme II.

Run 3 : forme II broyée avec le mortier.

La figure 9-V montre le diffractogramme de la forme II broyée, enregistré après chauffage (5°C/min) à 145°C, *i.e.* après l'endotherme et refroidissement (20°C/min) à température ambiante. Il montre la présence de raies de Bragg intenses de la forme I ainsi que la présence résiduelle de raies de Bragg caractéristiques de la forme II. Cela prouve définitivement qu'un broyage léger de la forme II déclenche une transformation polymorphique quasi totale II → I au chauffage, qui n'est pas observée dans l'échantillon non broyé. Ce comportement est à mettre en parallèle avec celui observé au chapitre III lors du broyage de la forme II du sulindac (commercial). Il montre tout l'intérêt du broyage mécanique pour l'exploration des diagrammes de phases des matériaux moléculaires.

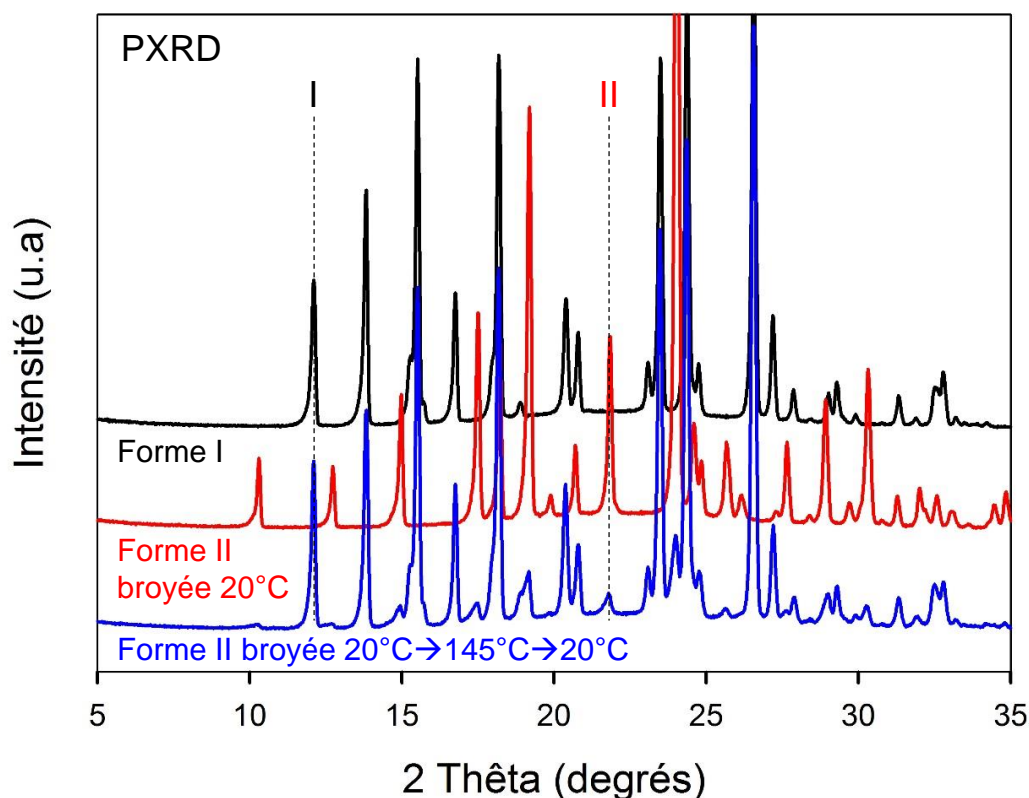


Figure 9-V : Diagrammes de diffraction de la forme II du paracétamol broyé avec le mortier enregistrés avant et après un recuit à 145°C. Le diffractogramme du paracétamol forme I est aussi reporté à titre de comparaison.

La transformation endothermique II→I révélée par le run 3 (figure 8-V) indique que les formes I et II du paracétamol forment un système énantiotrope. Ce résultat est en contradiction avec la règle de Burger [8, 9] qui prédit une relation de monotropisme puisque la forme I qui fond à plus haute température est aussi celle qui a l'enthalpie de fusion la plus grande. Il est par contre en accord avec les travaux de plusieurs auteurs [10-12] qui ont annoncé que les formes I et II forment effectivement un système énantiotrope avec une transition II→I qui serait située entre -165 et -120°C. Cette prédiction est fondée sur un croisement des courbes d'enthalpie libre des formes I et II estimées de manière précise en prenant en compte les températures de fusion, les enthalpies de fusion et les évolutions en température du C_p de ces deux formes [10]. La possibilité d'observer cette transition dans l'échantillon broyé est probablement due, comme dans le cas du sulindac (chapitre III), à l'introduction de défauts et à l'augmentation de la surface spécifique. De plus, cette transition survient à une température très supérieure à celle prédite par Sacchetti et *al.* [10] ce qui suggère que la conversion II→I est extrêmement lente comme cela est souvent le cas pour les transitions cristal-cristal.

II. Courbe de solubilité PVP/paracétamol

A. Formation de solutions vitreuses par fusion-trempe

Nous avons tenté de réaliser une solution vitreuse PVP/paracétamol par fusion-trempe (figure 10-V). Pour ce faire, un mélange physique PVP/paracétamol (I) [15%/85%] a été homogénéisé par un court cobroyage de 1 min, fondu dans la DSC par chauffage ($5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) jusqu'à 190°C , et refroidi à -20°C avec la vitesse de refroidissement maximale permise par la DSC (environ $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$).

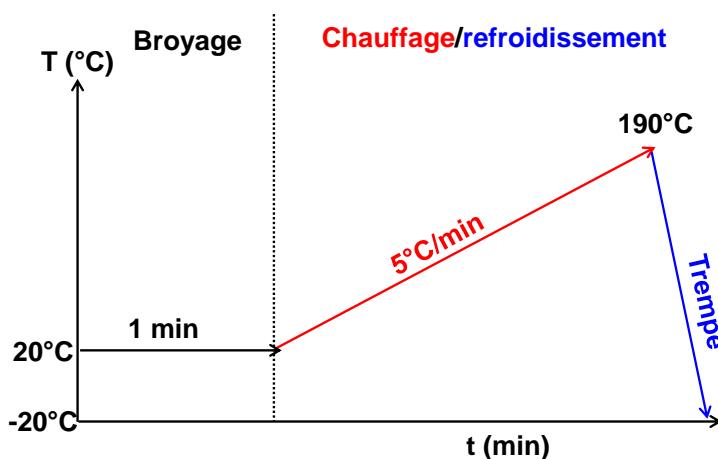


Figure 10-V : Traitements mécanique et thermique utilisés pour produire une solution vitreuse PVP/paracétamol à partir d'un mélange physique.

Le diagramme de diffraction de l'échantillon enregistré à température ambiante après ce traitement est représenté sur la figure 11-V. Il se caractérise par un halo de diffusion et une absence totale de raie de Bragg indiquant que l'échantillon est amorphe. Le scan DSC (run 2) de cet échantillon, enregistré au chauffage ($5^{\circ}\text{C}/\text{min}$), est représenté sur la figure 12-V. Les scans DSC du PVP (run 1) et du paracétamol liquide trempé (run 3) sont également reportés pour comparaison. Le run 2 montre un saut de C_p unique caractéristique d'une transition vitreuse située à $T_g = 27^{\circ}\text{C}$, c'est à dire entre celle du paracétamol pur ($T_g = 23^{\circ}\text{C}$) et celle du PVP pur ($T_g = 110^{\circ}\text{C}$). Il est à noter qu'il n'y a aucune trace de saut de C_p correspondant au PVP pur et au paracétamol pur. La présence d'un saut de C_p unique indique que la fusion-trempe du mélange physique initial a produit une solution vitreuse où les molécules de paracétamol sont dispersées de façon homogène dans le PVP. Le run 2 montre également un exotherme de recristallisation prononcé qui s'étale de 90 à 130°C . Cette recristallisation indique, qu'à température ambiante, la solution vitreuse initiale [15%/85%] est fortement sursaturée en paracétamol.

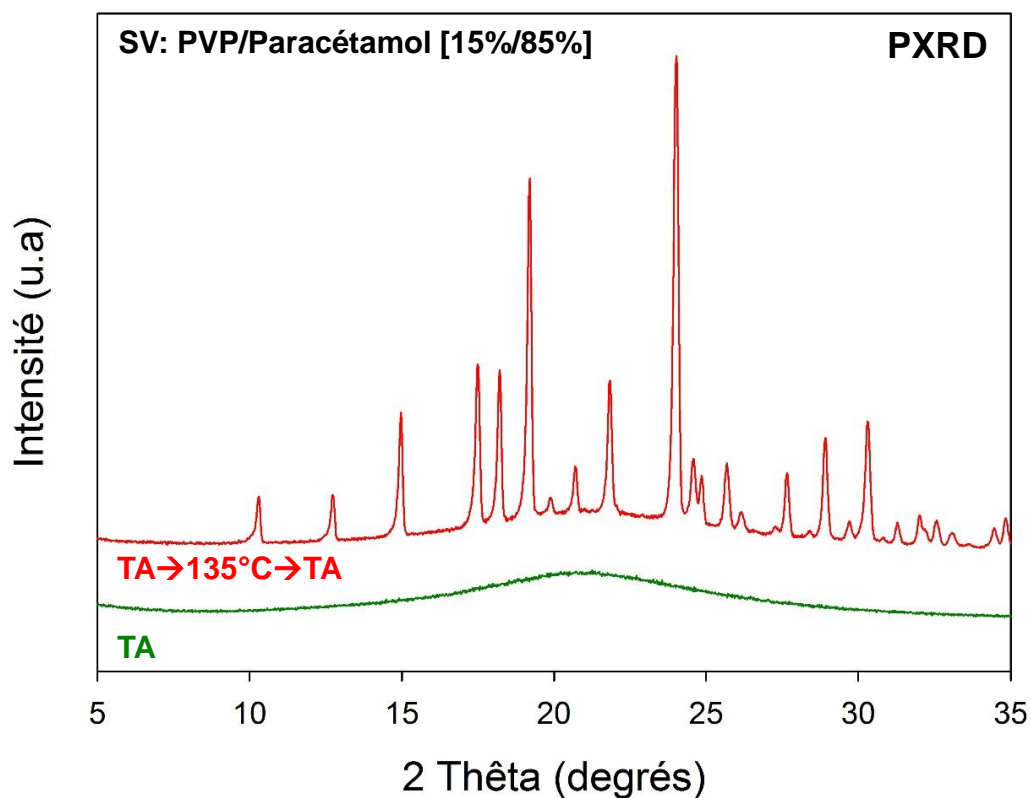


Figure 11-V : Diagrammes de diffraction des rayons X de la solution vitreuse (SV) du mélange PVP/paracétamol obtenu par trempe du liquide, enregistrés à TA avant et après un chauffage à 135°C.

Le diffractogramme de l'échantillon recristallisé est reporté sur la figure 11-V. Il présente de nombreuses raies de Bragg caractéristiques de la forme II du paracétamol. Ce comportement est donc différent de celui du paracétamol liquide trempé qui recristallise d'abord vers la forme III avant de subir une transformation vers la forme II à plus haute température (figure 12-V, run 3). Par ailleurs, la recristallisation vue sur le run 2 (figure 12-V) est immédiatement suivie d'un large endotherme débutant bien en dessous de la température de fusion de la forme II. Cet endotherme correspond à la dissolution de la forme II précédemment recristallisée. Cette inversion de comportement (exo/endo) indique qu'au cours du chauffage, l'échantillon coupe la courbe de solubilité, c'est-à-dire que le PVP passe d'un état sursaturé en paracétamol à un état sous saturé.

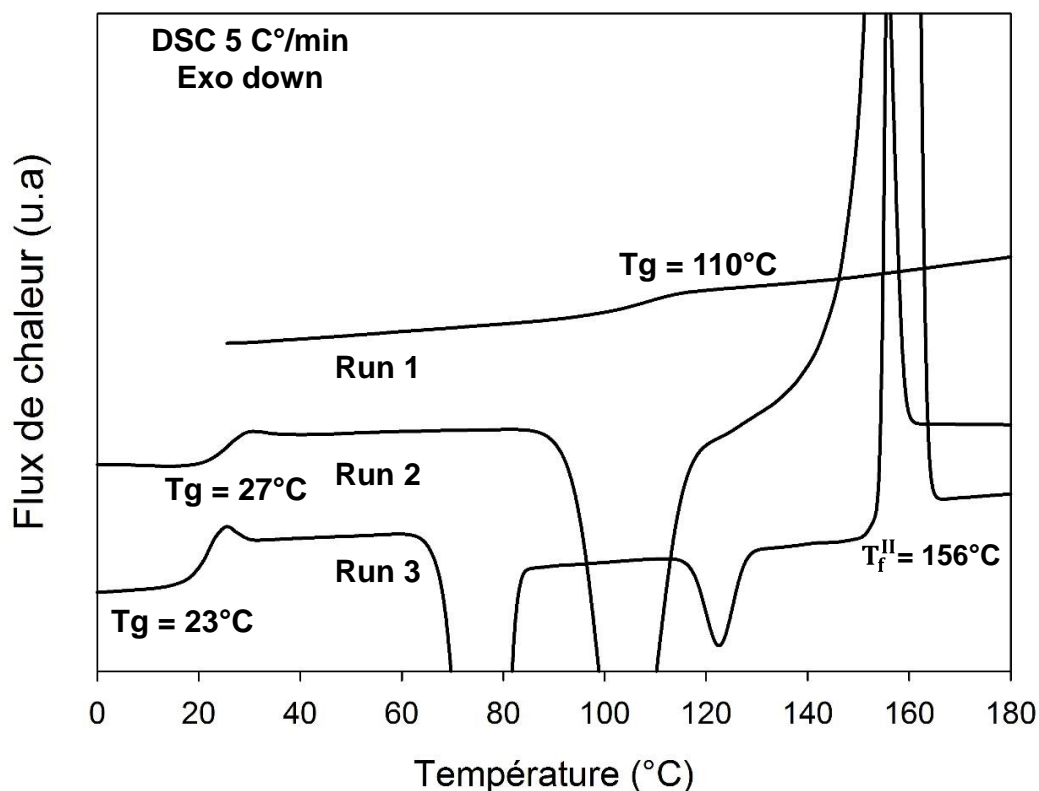


Figure 12-V : Thermogrammes enregistrés au chauffage (5°C/min) :

Run 1 : PVP pur.

Run 2 : solution vitreuse PVP/paracétamol.

Run 3 : paracétamol liquide trempé.

B. Courbe de Gordon Taylor du mélange PVP/paracétamol

Nous déterminons ici la courbe de Gordon Taylor du système PVP/paracétamol qui servira de courbe de calibration pour la détermination des courbes de solubilité dans la section II-E. Des mélanges physiques PVP/paracétamol de différentes compositions, ont été soumis au traitement thermique précédent (fusion-trempe, figure 10-V) et analysés par DSC. Les scans DSC correspondants (signal réversible) enregistrés au chauffage (5°C/min) sont reportés sur la figure 13a-V pour des fractions massiques en paracétamol variant de 0 à 1. On constate que chaque scan DSC présente une transition vitreuse unique indiquant que la fusion-trempe produit une solution vitreuse homogène quelle que soit la composition. On constate également que la transition vitreuse se décale vers les basses températures lorsque la concentration en paracétamol augmente. Cela montre que le paracétamol a un effet plastifiant sur le PVP.

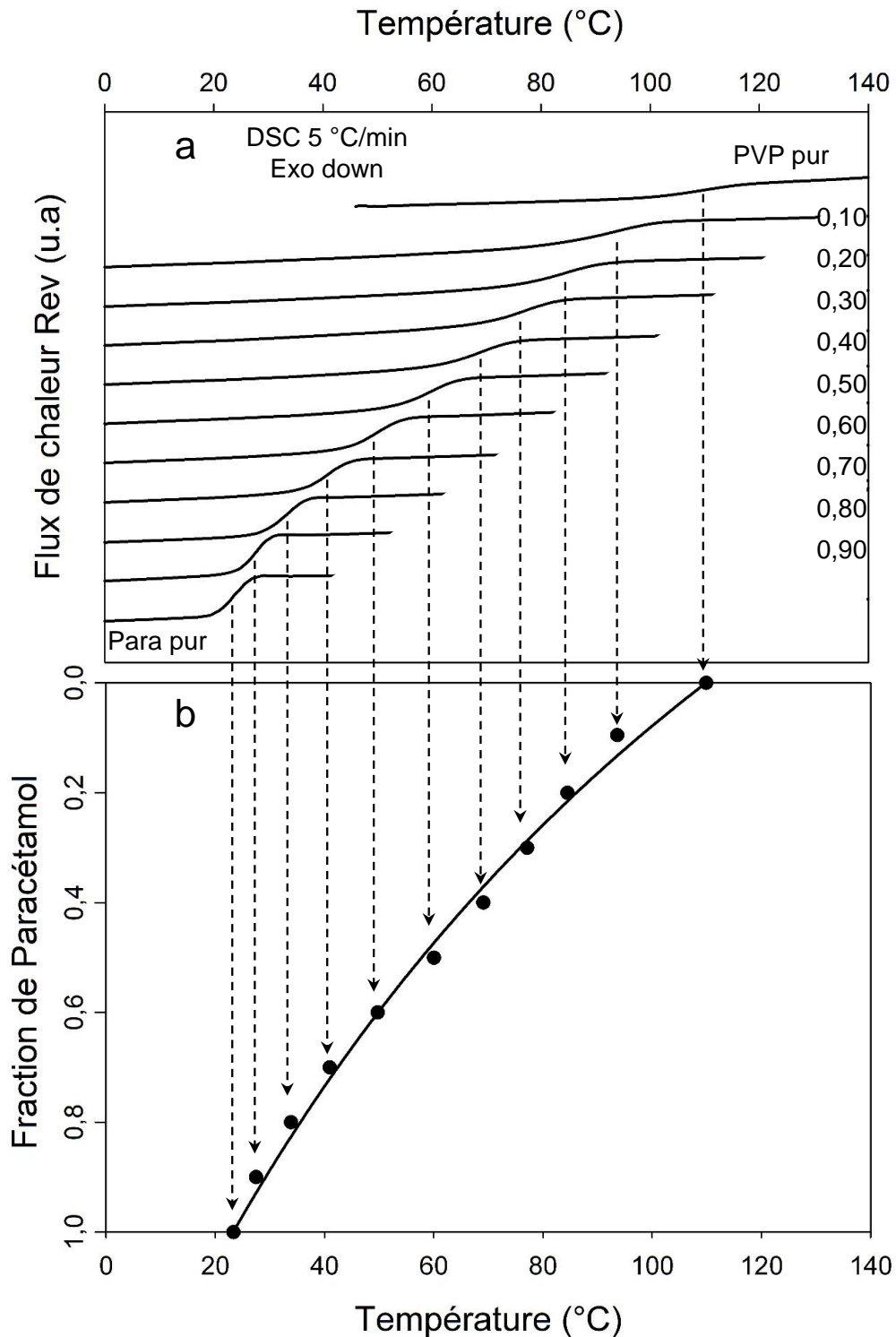


Figure 13-V : a) Scans DSC (signal réversible) enregistrés au chauffage (5°C/min) de mélanges physiques ayant été soumis à un traitement de fusion-trempe (figure 10-V). Les fractions massiques de paracétamol varient de 0 à 1 et sont reportées sur la partie droite du graphe. b) Evolution de la température de transition vitreuse des mélanges précédents en fonction de la fraction de paracétamol. La courbe noire en trait plein représente le meilleur ajustement de la loi de Gordon Taylor [13] sur les données de la figure 13b-V.

L'évolution de la température de transition vitreuse avec la fraction massique de paracétamol est reportée sur la figure 13b-V. Cette évolution est habituellement décrite par la loi de Gordon Taylor [13]:

$$Tg = \frac{X_{para} * Tg_{para} + K(1 - X_{para}) * Tg_{PVP}}{X_{para} + K(1 - X_{para})} \quad \text{Eq 1. V}$$

Où, X_{para} est la fraction massique de paracétamol dans la solution vitreuse, Tg_{para} et Tg_{PVP} sont respectivement les températures de transition vitreuse du paracétamol amorphe pur et du PVP pur, et K est un paramètre d'ajustement qui traduit la courbure de l'évolution. Le meilleur ajustement de cette loi sur les données de la figure 13b-V est représenté par la courbe noire en trait plein. Il a été obtenu pour un paramètre d'ajustement $K = 0,66$.

Dans le cas d'un mélange idéal, c'est-à-dire sans interaction entre les deux espèces chimiques, la théorie de Gordon Taylor [13] prédit que le paramètre K est donné par le rapport des sauts de C_p à Tg des deux composés purs :

$$K = \frac{\Delta C_p(PVP)}{\Delta C_p(para)} = \frac{0,35 \pm 0,02}{0,63 \pm 0,02} = 0,55 \pm 0,03 \quad \text{Eq 2. V}$$

Le fait que la valeur de K déduite de l'ajustement soit proche de celle attendue pour un mélange idéal suggère que les interactions entre le paracétamol et le PVP sont très faibles. Pour confirmer ce point, nous avons réalisé une étude détaillée par spectroscopie Raman des interactions entre le PVP et le paracétamol dans les solutions vitreuses.

C. Étude des liaisons hydrogène dans le système PVP/paracétamol

Afin d'explorer les liaisons hydrogène qui peuvent exister entre le PVP et le paracétamol dans une solution vitreuse, des investigations Raman ont été menées en température. L'analyse des structures moléculaires du PVP et du paracétamol permet de suggérer que :

- Le PVP peut se lier à un atome d'hydrogène du paracétamol par l'intermédiaire de l'oxygène de la fonction carbonyle C=O ou de l'azote du cycle γ -lactame.
- Le paracétamol peut se lier à un atome d'hydrogène du PVP par l'intermédiaire de l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle C=O ou de la fonction amide.
- Le paracétamol peut former une liaison hydrogène avec le PVP par l'intermédiaire de son hydrogène de la fonction hydroxylique OH.

Dans cette partie, nous allons étudier:

- Le paracétamol pur : pour identifier les liaisons hydrogène qui pourraient exister entre les molécules du paracétamol à l'état amorphe.
- La solution vitreuse du mélange PVP/paracétamol : pour identifier les liaisons hydrogène qui pourraient exister entre les molécules du PVP et les molécules de paracétamol.

Pour rappel, le PVP pur ne forme aucune liaison hydrogène intermoléculaire entre les monomères du polymère (*cf* chapitre IV).

1) Paracétamol amorphe pur

Le paracétamol amorphe pur est obtenu par trempe du liquide. La figure 14-V montre les spectres Raman du paracétamol vitreux enregistrés à différentes températures (de -100 à +20°C). On ne constate aucune évolution des modes de vibration sur tout le spectre avec la température. La bande de vibration située à 1655 cm^{-1} (à 20°C) correspond au mode de vibration d'étirement de la liaison chimique C = O [14]. On constate que la fréquence du mode de vibration de la liaison chimique C = O ne change pas avec la température.

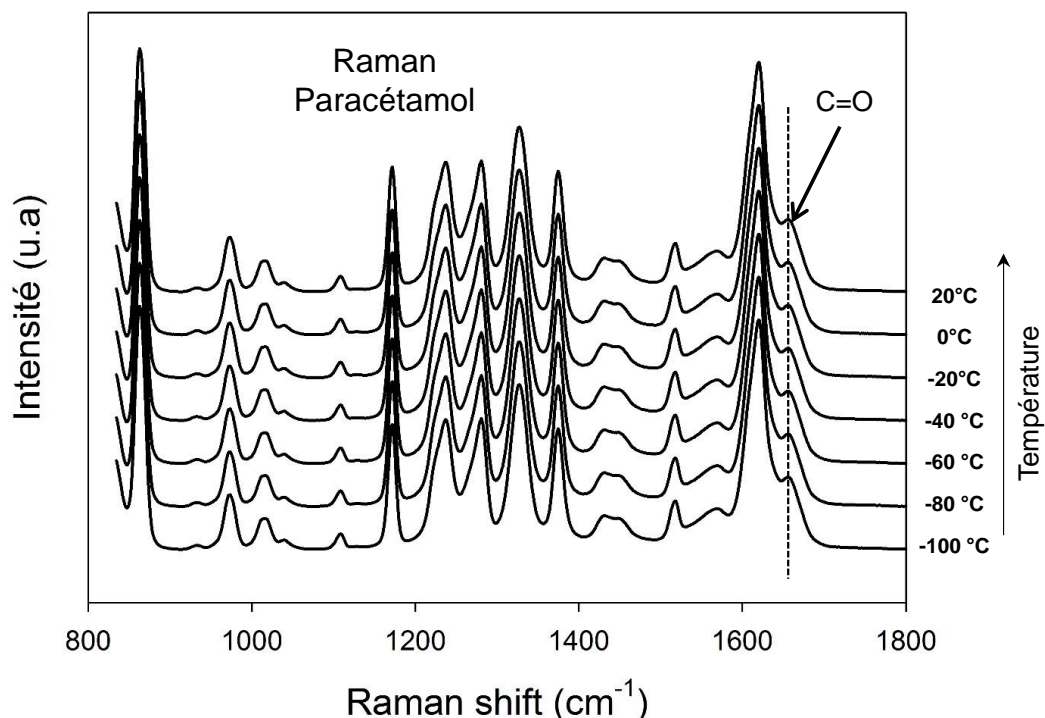


Figure 14-V : Spectres Raman du paracétamol amorphe enregistrés à différentes températures entre -100 et +20°C. Les spectres montrent les bandes de vibration d'étirement de la liaison chimique C = O.

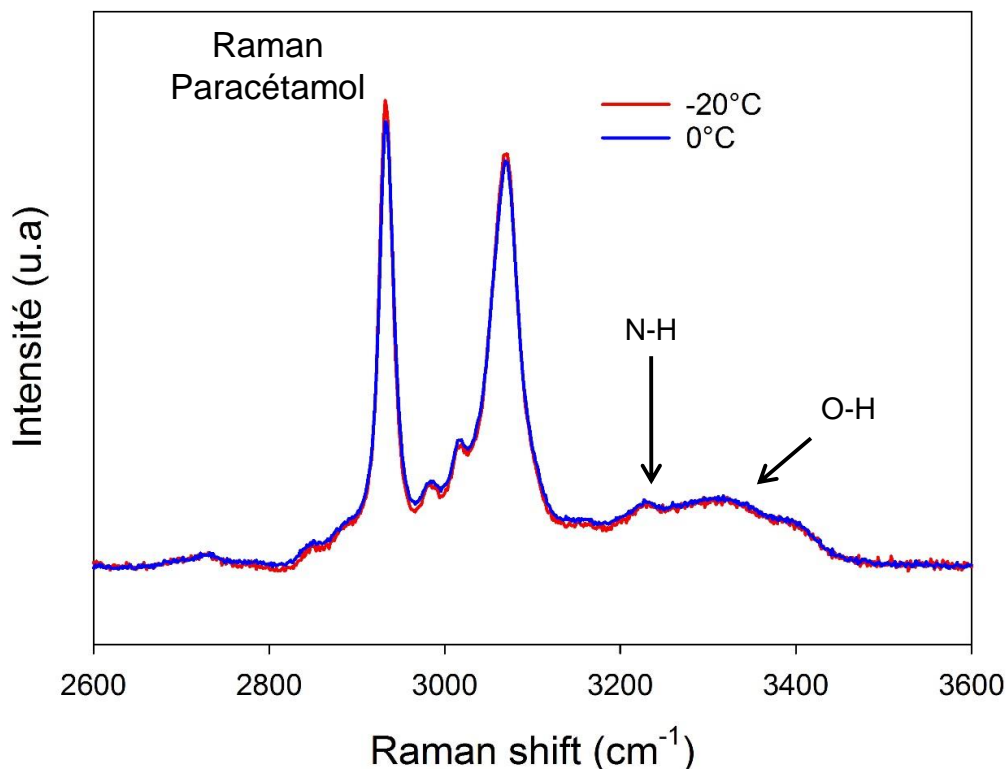


Figure 15-V : Spectres Raman du paracétamol amorphe enregistrés à 0°C et à -20°C. Les spectres montrent les bandes de vibration d'étirement de la liaison chimique O – H et N – H.

La figure 15-V montre les spectres Raman enregistrés entre 2600 et 3600 cm^{-1} . Le domaine de fréquence entre 3200 et 3500 cm^{-1} est composé des bandes correspondant aux mouvements d'étirement des liaisons C – H, N – H et O – H. Les deux spectres sont quasi superposables, ne montrant aucune signature d'association moléculaire via des liaisons hydrogène, impliquant les trois types de liaison C – H, N – H et O – H.

Les investigations Raman moyenne et haute fréquence suggèrent qu'il n'existe pas d'association moléculaire via des liaisons hydrogène dans le paracétamol vitreux pur obtenu par la trempe du liquide dans le domaine de températures étudié.

2) Solution vitreuse du PVP/paracétamol

Nous avons étudié la solution vitreuse PVP/paracétamol obtenue par trempe du mélange liquide. Un mélange physique du système PVP/paracétamol [70%/30%] a été préparé, fondu à 190°C et trempé à température ambiante. L'échantillon est ensuite récupéré et analysé en température par spectroscopie Raman.

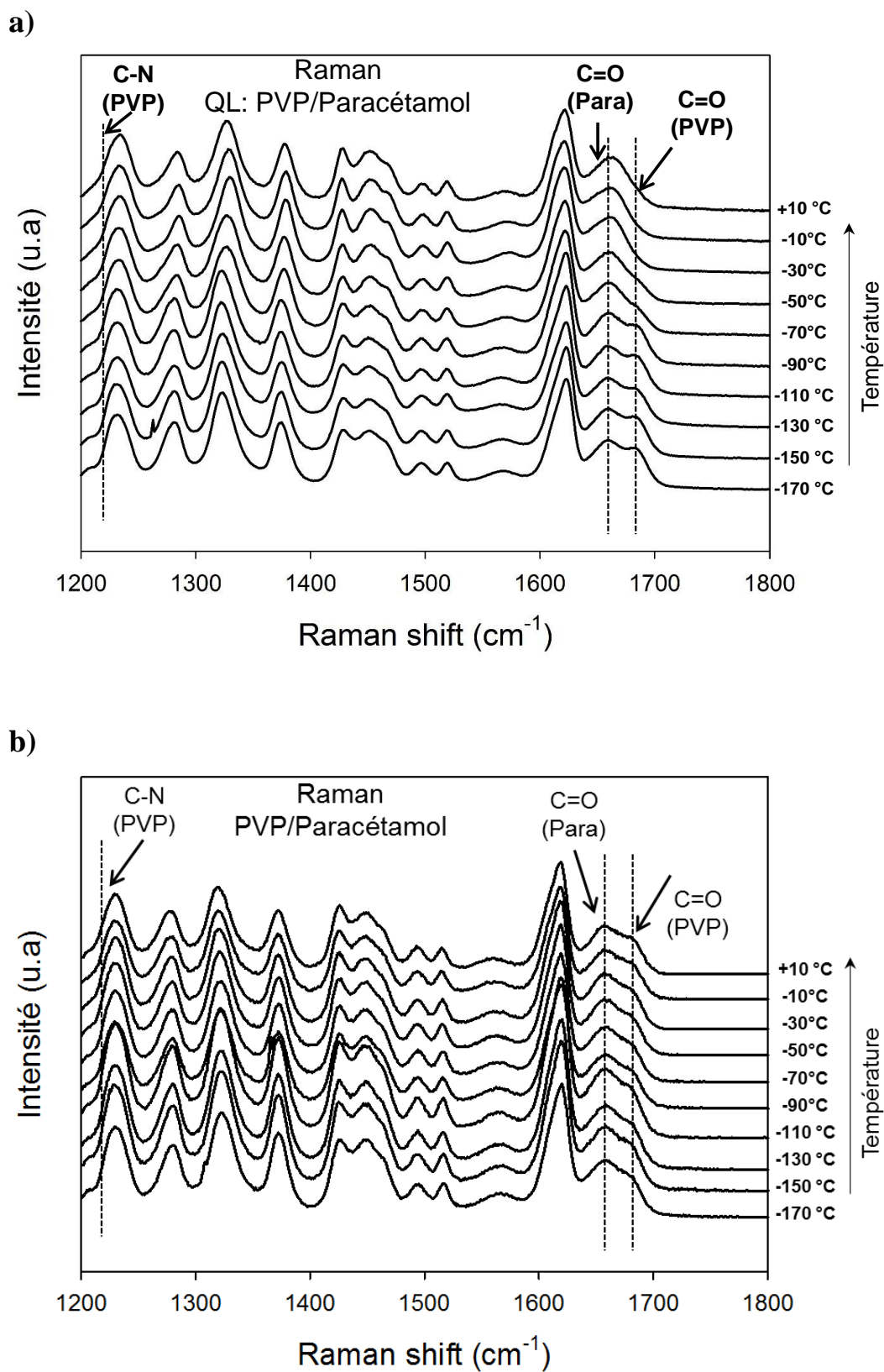


Figure 16-V : Spectres Raman enregistrés à différentes températures entre -170 et $+10^\circ\text{C}$ de la solution vitreuse PVP/paracétamol obtenue par trempe du liquide : QL (a) et par cobroyage (b). Les spectres montrent les bandes de vibration d'étirement des liaisons chimiques $\text{C} = \text{O}$ et $\text{C} - \text{N}$ du PVP et $\text{C} = \text{O}$ du paracétamol.

Les figures 16a-V et 17-V montrent respectivement les spectres Raman de la solution vitreuse PVP/paracétamol enregistrés à moyenne et à haute fréquence à différentes températures. On ne constate aucune évolution avec la température, des fréquences des modes de vibration des liaisons chimiques C = O et C – N du PVP ainsi que des liaisons chimiques C – OH, N – H et O – H du paracétamol. L'absence de modification spectrale en fonction de la température est un argument fort pour considérer qu'il n'y a pas de formation de liaisons hydrogène entre les molécules de paracétamol et les monomères du PVP dans le domaine de températures étudié.

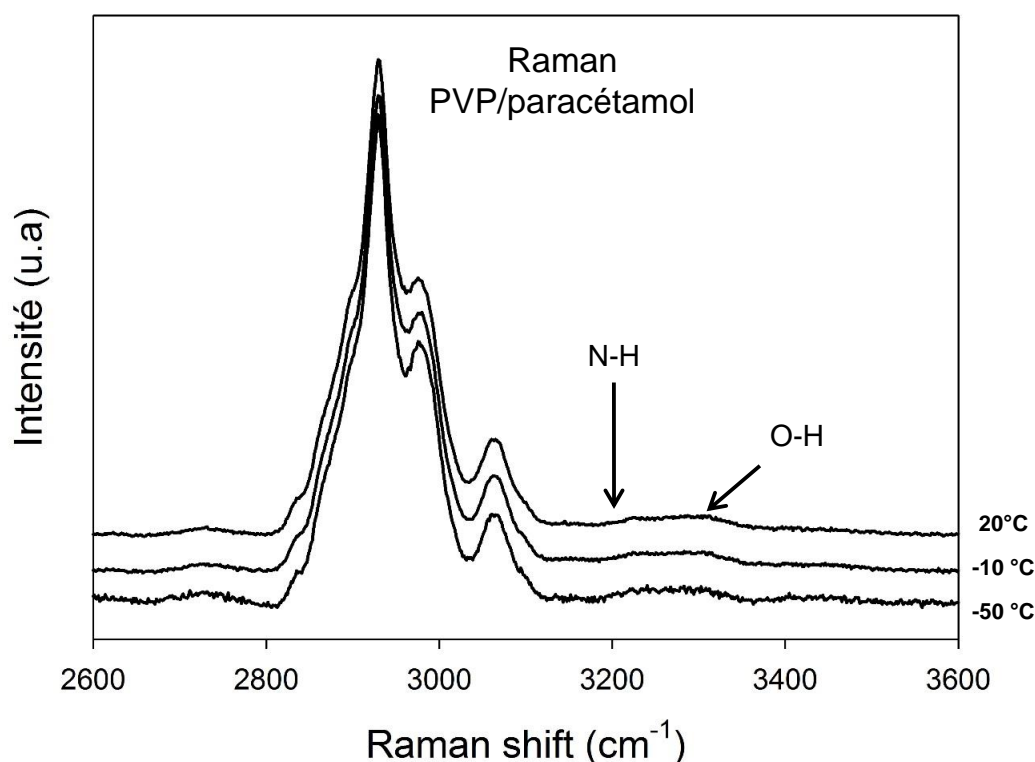


Figure 17-V : Spectres Raman enregistrés à différentes températures entre -50 et +20°C de la solution vitreuse PVP/paracétamol obtenue par la trempe du liquide. Les spectres montrent les bandes de vibration d'étirement des liaisons chimiques N – H et O – H du paracétamol.

La même étude a été réalisée sur une solution vitreuse PVP/paracétamol [70%/30%] obtenue par cobroyage (figure 16b-V). Aucune évolution spectrale en fonction de la température n'a été détectée. De ce fait, on considère qu'il n'y a pas de formation de liaisons hydrogène entre les molécules de paracétamol et les monomères du PVP.

En conclusion, les investigations Raman réalisées en température indiquent qu'il n'y a pas de formation de liaisons hydrogène entre les molécules de paracétamol et les monomères du PVP dans la solution vitreuse, qu'elle soit obtenue par cobroyage ou par trempe du liquide.

D. Formation de Dispersions Moléculaires et Cristallines (DMC) par vieillissement de solutions vitreuses sous atmosphère plastifiante

1) DMC avec cristallites de forme II : DMC(II)

Une solution vitreuse PVP/paracétamol [15%/85%] sursaturée en paracétamol a été obtenue par fusion-trempe (QL) du mélange physique correspondant. Le traitement thermique utilisé est identique à celui décrit sur le schéma de la figure 10-V. Cette solution vitreuse a ensuite été vieillie pendant 2h à 20°C sous atmosphère d'éthanol selon le protocole décrit au chapitre IV. L'objectif de ce vieillissement est de plastifier la solution vitreuse pour permettre la recristallisation de l'excès de paracétamol dispersé à l'échelle moléculaire. L'échantillon a finalement été séché sous vide à 80°C pendant 1h pour éliminer toute trace d'éthanol. L'absence d'éthanol dans l'échantillon a été vérifiée par un scan ATG (5°C/min) qui ne montre aucune perte de masse associée au départ de ce plastifiant.

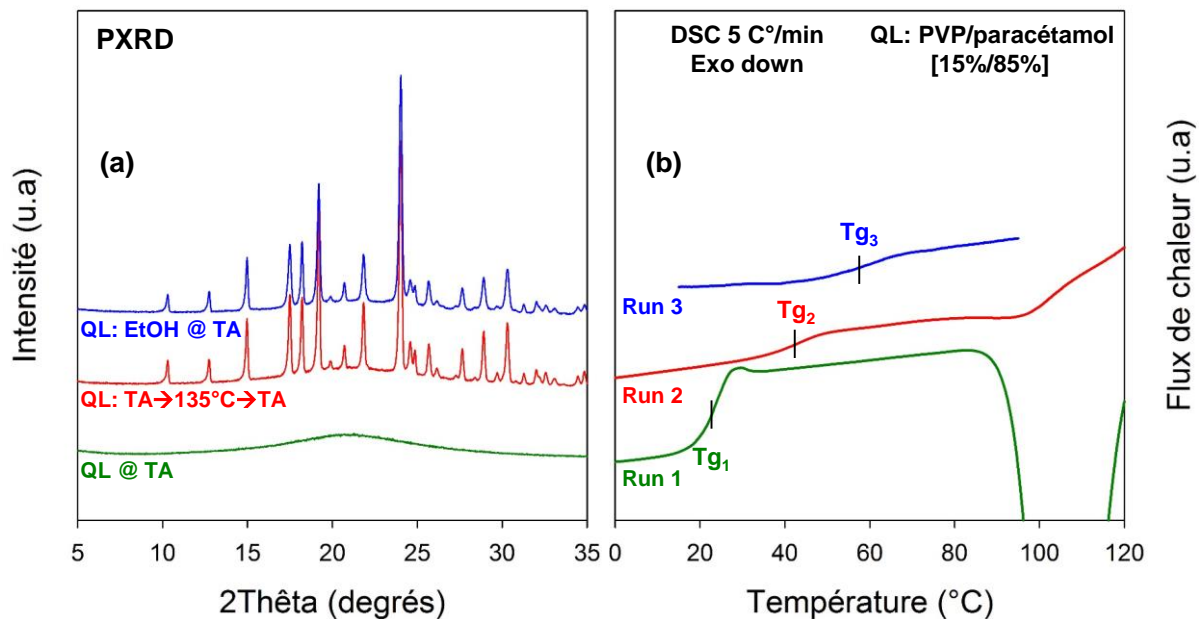


Figure 18-V : (a) Diagrammes de diffraction enregistrés à TA et (b) scans DSC de la solution vitreuse PVP/paracétamol obtenue par la trempe du liquide (QL) :

run 1:immédiatement après la trempe.

run 2 : après cristallisation à 135°C.

run 3 : après cristallisation sous vapeurs d'éthanol (EtOH) et séchage à 80°C sous vide.

La figure 18a-V montre les diagrammes de diffraction de la solution vitreuse enregistrés avant et après l'étape de vieillissement sous atmosphère d'éthanol. On constate le développement de raies de Bragg qui indiquent une recristallisation du paracétamol dispersé dans le PVP vers la forme II. La figure 18a-V montre également, pour comparaison, le diagramme de diffraction enregistré après recristallisation de la solution vitreuse lors d'un chauffage à 135°C. On constate que l'échantillon recristallise également vers la forme II. Cependant, il n'est pas possible de comparer les taux de cristallisation des deux échantillons car l'intensité des raies de Bragg dépend fortement du taux de remplissage des capillaires Lindemann.

La figure 18b-V présente les scans DSC (5°C/min) de la solution vitreuse enregistrés après recristallisation sous atmosphère plastifiante (run 3) et après chauffage à 135°C (run 2). Le scan de la solution vitreuse avant recristallisation (run 1) est également présenté pour comparaison. Le run 2 présente une transition vitreuse à $T_g = 43^\circ\text{C}$ et, à plus haute température, un exotherme faible correspondant à la recristallisation vers la forme II. Cela indique que, d'une part, la solution vitreuse de départ est sursaturée, et que d'autre part, sa recristallisation au chauffage produit une DMC(II). Le run 3 présente également un saut de C_p caractéristique de la transition vitreuse. Cependant, cette transition vitreuse se produit à une température un peu plus haute ($T_g = 63^\circ\text{C}$) ce qui indique que la fraction résiduelle de paracétamol dans la solution vitreuse est inférieure. Cela signifie que la recristallisation sous atmosphère plastifiante est plus profonde que celle se produisant au chauffage. Il en résulte que la fraction de paracétamol dispersé sous forme de cristallites dans la solution vitreuse est plus élevée. Ce résultat est confirmé par l'absence de recristallisation à plus haute température qui montre que l'échantillon recuit sous atmosphère plastifiante n'est que très faiblement (voire pas du tout) sursaturé. La comparaison des T_g des solutions vitreuses cristallisées à 135°C et sous vapeurs d'éthanol indique que la recristallisation de la solution vitreuse permise par l'atmosphère plastifiante est plus forte que celle induite par chauffage.

Cette différence est clairement due au fait que la solubilité du paracétamol dans le PVP diminue avec la température. La recristallisation attendue du paracétamol dispersé dans le PVP est donc potentiellement plus grande lors d'un vieillissement à température ambiante que celle se produisant à plus haute température (en l'occurrence à 135°C) lors d'un chauffage. Cette plus forte recristallisation est un avantage majeur pour la détermination des courbes de solubilité puisqu'elle augmente la quantité de paracétamol pouvant être re-dissoute au chauffage. Elle donne donc potentiellement accès à une plus grande portion de la courbe de solubilité.

En résumé, le vieillissement d'une solution vitreuse PVP/paracétamol sous atmosphère d'éthanol permet d'obtenir une Dispersion Moléculaire et Cristalline (DMC(II)) où le paracétamol est dispersé dans la matrice PVP, à la fois à l'échelle moléculaire et sous forme de petites cristallites de forme II. Cette DMC(II) sera utilisée dans la section suivante pour déterminer la courbe de solubilité de la forme II dans le PVP par la méthode de re-dissolution.

2) **DMC avec cristallites de forme I : DMC(I)**

Nous avons aussi testé la possibilité d'obtenir des solutions vitreuses PVP/paracétamol, directement à l'état solide, par broyage mécanique à haute énergie. À ce titre, la figure 19-V montre les diagrammes de diffraction d'un mélange physique PVP/paracétamol [15%/85%] enregistrés à température ambiante, avant et après un broyage de 10h à -10°C. Avant broyage, le diagramme apparaît comme la superposition d'un halo amorphe provenant du PVP et de raies de Bragg caractéristiques de la forme I du paracétamol. Après broyage, on constate un développement du halo diffus et une diminution de l'intensité des raies de Bragg. Cela indique qu'une fraction de paracétamol s'est coamorphisée avec le PVP alors que l'autre partie subsiste dans la forme I. Aucune évolution supplémentaire du diagramme de diffraction n'a été observée pour des temps de broyage supérieurs à 10h. Le mélange physique étudié ne peut donc être que partiellement coamorphisé par cobroyage. Il a été montré dans la littérature [15] que les mélanges physiques ne peuvent être totalement coamorphisés par broyage que si la T_g de la solution vitreuse attendue est notablement supérieure à la température de broyage. Cette condition n'est pas vérifiée ici puisqu'il a été montré (run 2, figure 11-V) que la transition vitreuse du mélange liquide trempé [15%/85%] se situe à 27°C. C'est la raison pour laquelle la coamorphisation sous broyage ne peut être totale. Le cobroyage du mélange physique [15%/85%] fournit donc une Dispersion Moléculaire et Cristalline (DMC(I)) où le paracétamol est dispersé dans le PVP, à la fois à l'échelle moléculaire et sous la forme de cristallites de forme I.

La figure 19-V montre également le diagramme de diffraction enregistré après un vieillissement de 2h sous atmosphère d'éthanol du mélange cobroyé. On observe un net développement des raies de Bragg associées à la forme I, révélant une recristallisation supplémentaire du paracétamol dispersé dans le PVP vers cette forme. Ce traitement supplémentaire permet donc d'augmenter la fraction cristalline de forme I dans la DMC(I), ce qui permet potentiellement de pouvoir déterminer une plus grande portion de la courbe de solubilité par la méthode de re-dissolution. Cette DMC(I) sera utilisée dans la section suivante pour déterminer la courbe de solubilité de la forme I dans le PVP.

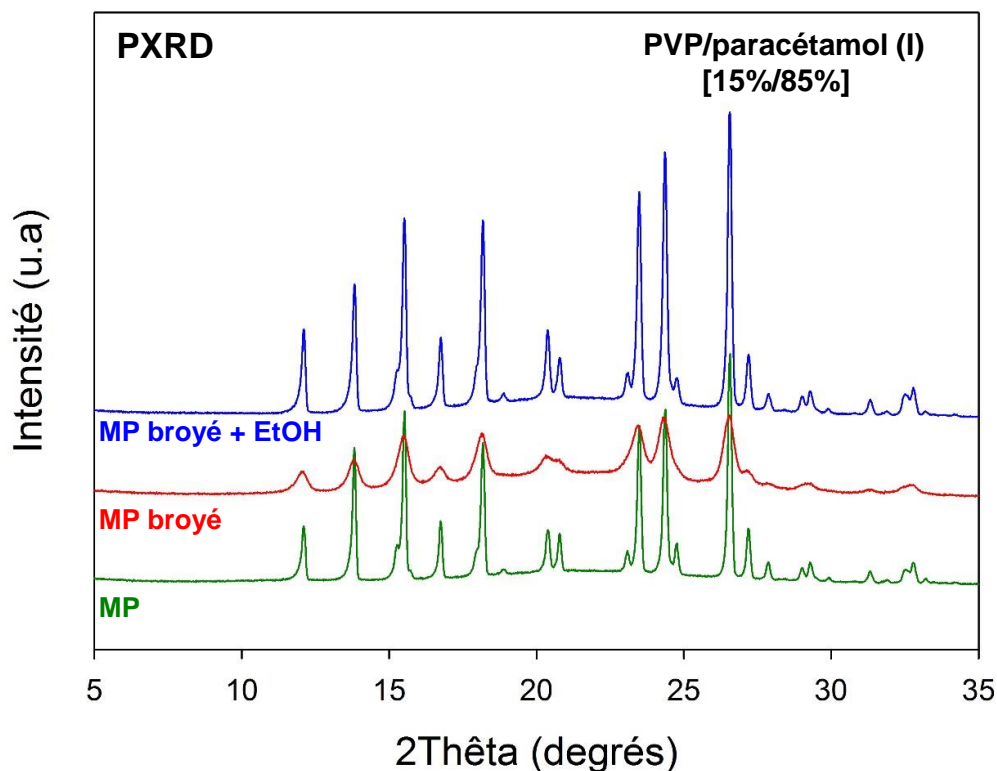


Figure 19-V : Diagrammes de diffraction de mélanges physiques (MP) PVP/paracétamol [15%/85%] broyés 10h à -10°C enregistrés à TA, avant et après 2h de vieillissement sous vapeurs d'éthanol (EtOH). Le diffractogramme du mélange physique non broyé est aussi reporté pour comparaison.

E. Détermination des courbes de solubilité des formes I et II du paracétamol dans le PVP

Les courbes de solubilité des formes I et II du paracétamol dans le PVP ont été déterminées en mettant en œuvre la méthode de "re-dissolution" présentée dans la section D. Elle consiste à étudier en détail la "re-dissolution" au chauffage de la fraction cristalline présente dans les DMCs. Pour cela, les DMC(I) et DMC(II) ont été scannées ($5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) par DSC de manière répétitive en augmentant régulièrement la température finale jusqu'à dissolution totale de la fraction cristalline. Ce traitement est schématisé sur la figure 20-V. Pour chaque nouveau scan, la température finale est augmentée de 10°C par rapport au scan précédent et un recuit d'une heure a été réalisé à la température de recuit finale (T_{r}) pour permettre aux DMCs d'atteindre leur concentration d'équilibre à cette température.

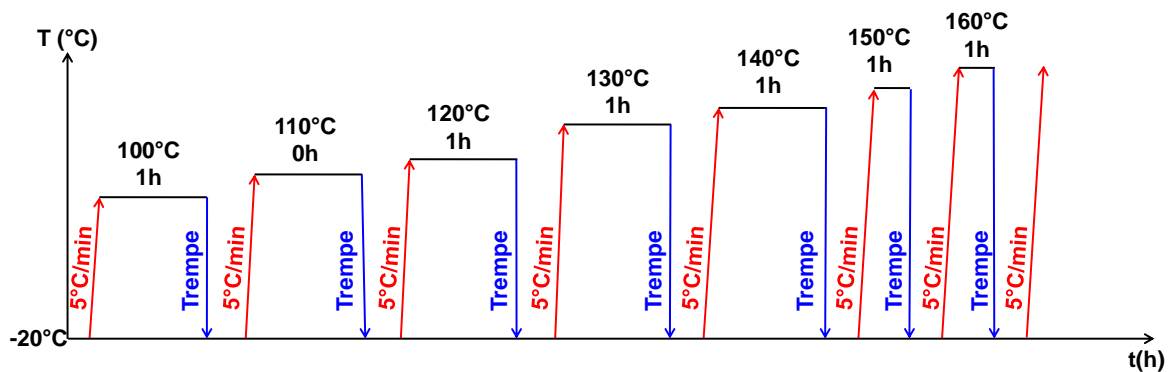


Figure 20-V : Représentation schématique du protocole DSC pour déterminer la courbe de solubilité.

La figure 21-V montre l'évolution temporelle du flux de chaleur enregistré au cours du recuit de la DMC(I) à 90°C. On observe un flux de chaleur endothermique décroissant correspondant à la dissolution d'une petite fraction de paracétamol dans le PVP. Cette évolution stoppe après 30 min de recuit, indiquant que l'état saturé d'équilibre à cette température de recuit est atteint. Pour les températures de recuit supérieures à 90°C, la cinétique de dissolution est bien sûr plus rapide, de sorte qu'un temps de recuit de 1h apparaît suffisant pour atteindre l'équilibre dans le domaine de températures étudié. Après chaque recuit, l'échantillon est brutalement refroidi à -20°C en le retirant de la DSC et en le plaçant directement sur une plaque froide à -20°C. Ce refroidissement rapide a été utilisé pour éviter toute recristallisation de la fraction de paracétamol préalablement dissoute dans la matrice polymère à T_r .

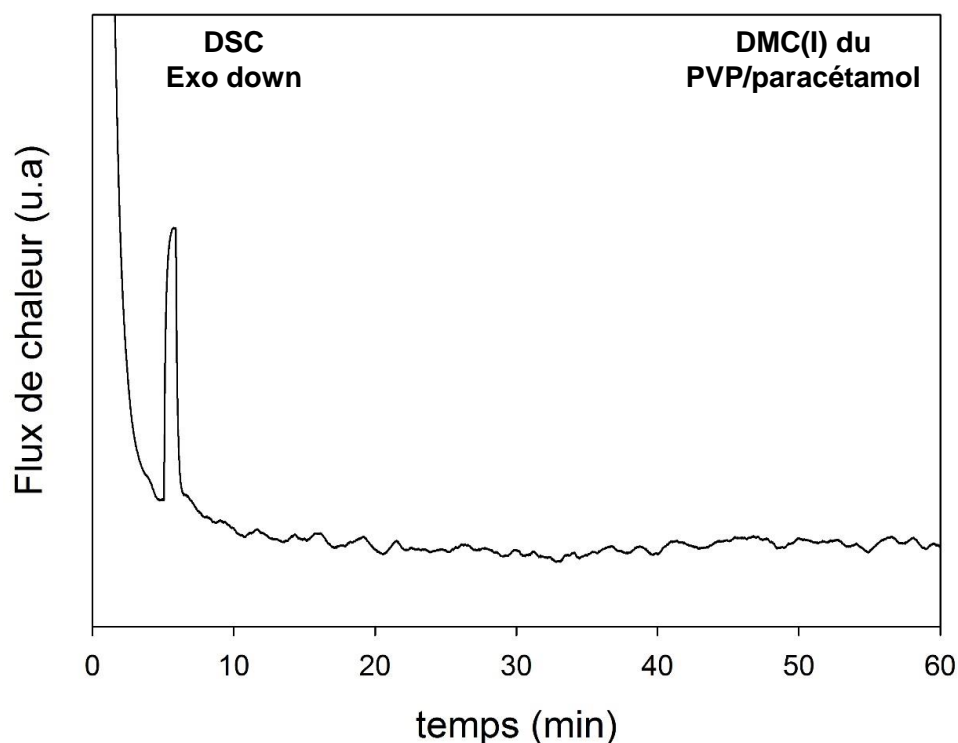
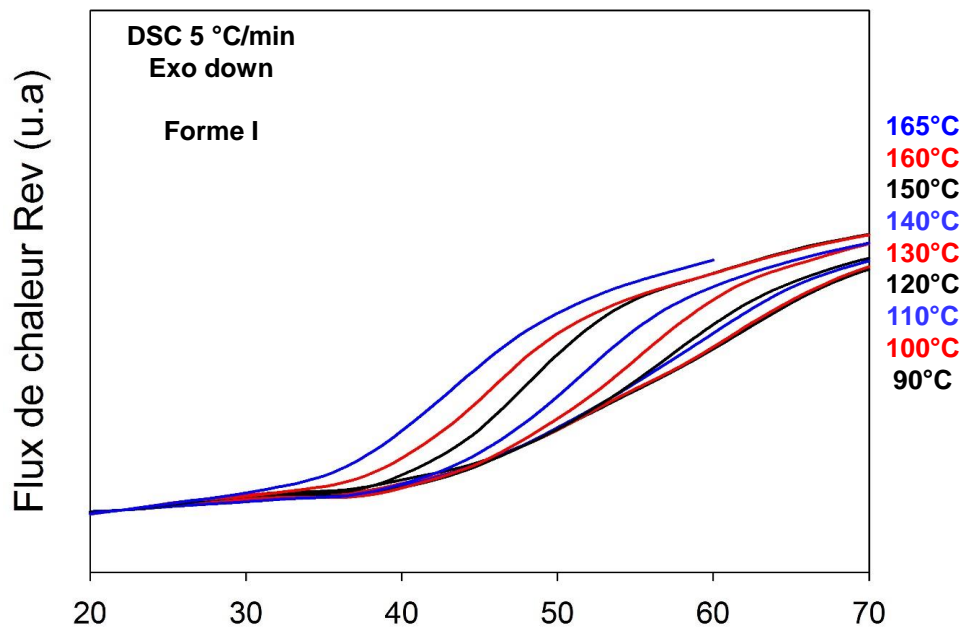
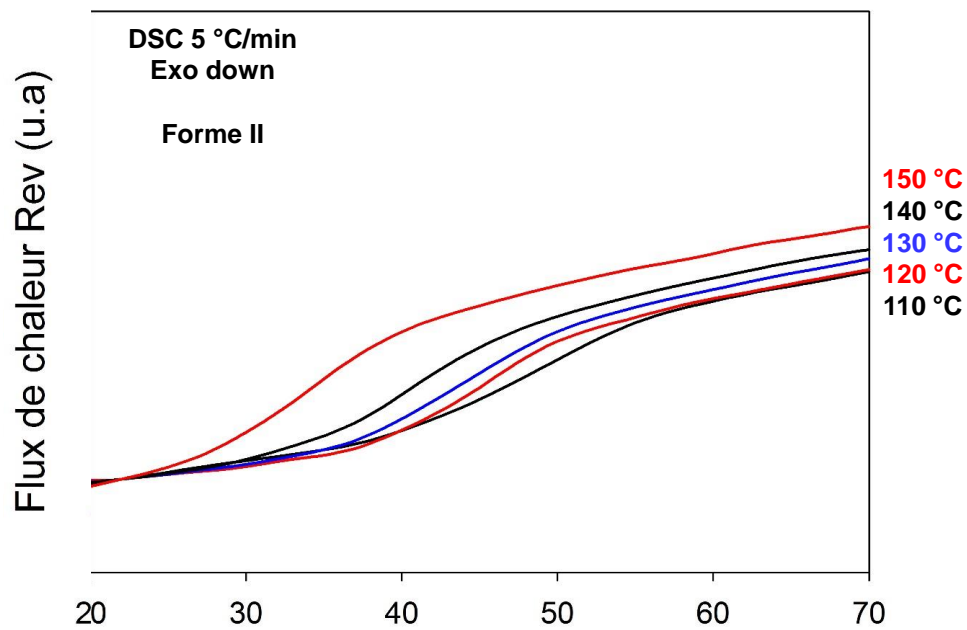


Figure 21-V : Scan DSC d'une DMC enregistré au cours d'une isotherme de 60 min à 90°C.

La figure 22-V montre les scans MDSC (flux de chaleur réversible) enregistrés après des recuits des DMC(I) et (II) effectués à différentes températures T_r comprises entre 90 et 165°C. Tous les scans DSC montrent un saut de C_p correspondant à la transition vitreuse de la matrice vitreuse. Ce saut de C_p se déplace clairement vers les basses températures et son amplitude augmente lorsque la température de recuit augmente. Ces évolutions résultent de la dissolution du paracétamol survenue au cours du cycle précédent (chauffage et recuit à T_r) qui augmente à la fois la plastification du polymère et la fraction de dispersion moléculaire amorphe. Le report de la température de transition vitreuse mesurée après chaque étape de recuit à T_r (figure 22-V) sur la courbe de Gordon Taylor (figure 13-V) donne la concentration d'équilibre correspondant à chaque température de recuit. Les évolutions de cette concentration avec T_r sont reportées à la figure 23-V à la fois pour la DMC(I) et pour la DMC(II). Elles donnent directement les courbes de solubilité des formes I et II du paracétamol dans le PVP entre 90 et 169°C. Il est à noter que les états saturés d'équilibre ne peuvent pas être obtenus au-dessus de 166°C car la concentration en paracétamol attendue à cette température est supérieure à la concentration totale de paracétamol dans l'échantillon. De même, les états saturés d'équilibre ne peuvent pas être atteints en dessous de 90°C car la vitesse de dissolution est trop faible pour atteindre la saturation pendant l'heure de recuit. Par ailleurs, des recuits plus longs à ces hautes températures sont susceptibles d'engendrer une dégradation thermique des différents composants. Ils peuvent aussi entraîner une sublimation du paracétamol et ainsi modifier la composition des échantillons de manière non contrôlée.



Température (°C)

Figure 22-V: Scans DSC (flux de chaleur réversible) des DMC(II) et DMC(I) du système PVP/paracétamol enregistrés après 1h de recuit à différentes températures allant de 90 à 165°C comme indiqué à droite des graphes. Les scans DSC ont été enregistrés à 5°C/min en utilisant une amplitude de modulation de $\pm 0,663^\circ\text{C}$ et une période de modulation de 50 sec.

La figure 23-V montre que la courbe de solubilité de la forme II se situe en dessous de celle de la forme I. Cela indique que la solubilité de la forme II est systématiquement supérieure à celle de la forme I. Ce comportement est cohérent avec le fait que la forme II est métastable dans le domaine de températures étudié. On constate également que la courbure de la courbe de solubilité de la forme I est supérieure à celle de la courbe de solubilité de la forme II, ce qui laisse penser que ces deux courbes se croisent à basse température. Ce croisement suggère une inversion de la stabilité relative des formes I et II (*i.e.* une transition de phase) à basse température. Ce comportement est cohérent avec le caractère énantiotrope des formes I et II révélé dans la section I et prédit par plusieurs auteurs [8-11]. Sacchetti a notamment prédit une transition d'équilibre II→I vers -120°C [10].

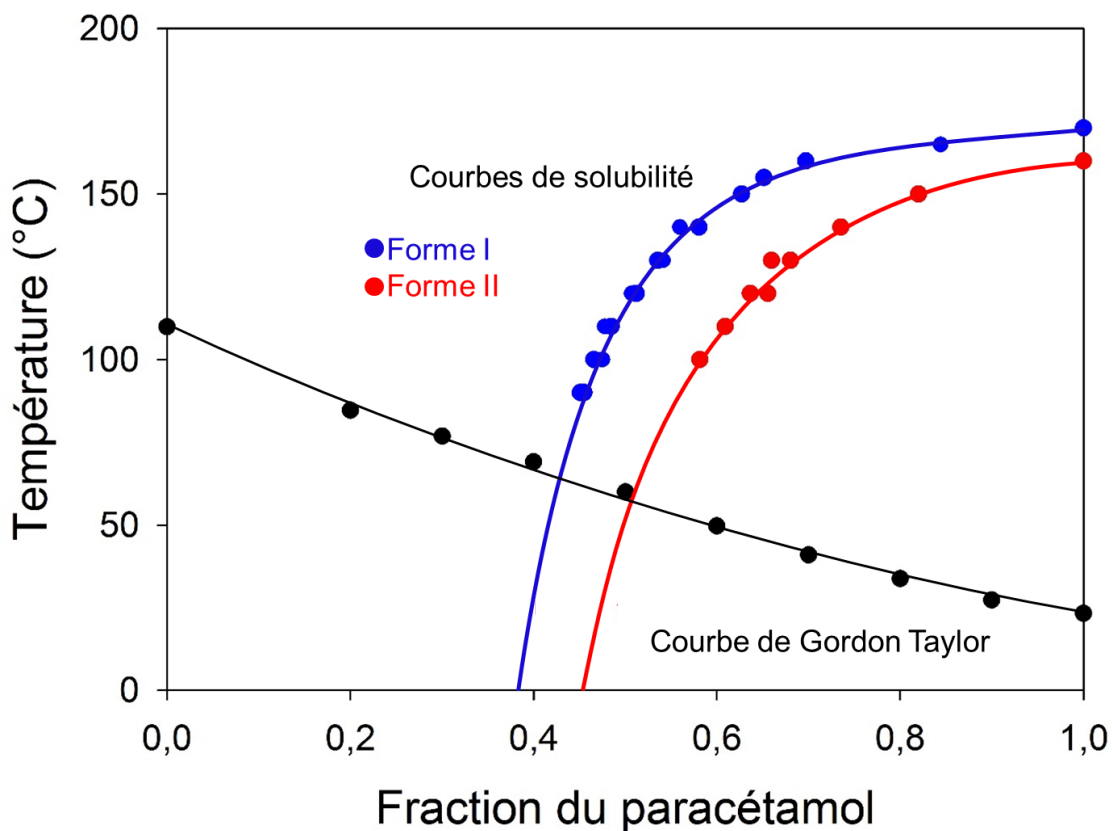


Figure 23-V : Diagramme d'état du système PVP/paracétamol. En noir (●) : courbe de Gordon Taylor du mélange PVP/paracétamol (la ligne noire correspond au meilleur ajustement de la loi de Gordon Taylor Eq 1.V). En bleu et rouge : courbes de solubilité des formes I (●) et II (●) du paracétamol dans le PVP (les lignes rouge et verte sont des guides pour l'œil).

a)

temps (min)	T _r (°C)	T _g (°C)	Solubilité (%) DMC(II)
60	100	51,6	58,15
60	110	49,5	60,91
60	120	46,0	65,57
60	130	44,13	68,05
60	140	40,2	73,54
60	150	34,5	82,00
ND	157	ND	100

b)

temps (min)	T _r (°C)	T _g (°C)	Solubilité (%) DMC(I)
180	90	62,0	45,49
60	100	61,1	46,57
60	110	59,5	48,46
60	120	57,2	51,22
60	130	55,3	53,55
60	140	51,7	58,05
60	150	48,1	62,70
60	155	46,3	69,71
60	160	42,9	69,71
60	165	32,9	84,43
ND	169	ND	100

Tableau I-V : Pour chaque température de recuit : valeur de la température de transition vitreuse (T_g) et de la concentration en paracétamol correspondante (obtenue à partir de la courbe de Gordon Taylor) de (a) la DMC(II) et (b) la DMC(I), obtenues après avoir atteint l'état de saturation d'équilibre par dissolution.

III. Détermination directe des courbes de solubilité par spectroscopie Raman basse fréquence : application au système PVP/paracétamol

Pour rappel, les trois principales étapes pour déterminer la solubilité d'un principe actif dans un polymère par la méthode de re-dissolution (*cf* chapitre IV et V) sont :

- (i) Formation d'une dispersion moléculaire et cristalline (DMC).
- (ii) Obtention d'une solution polymère/principe actif saturée à une température donnée, par vieillissement de la DMC à cette température.
- (iii) Détermination de la concentration en principe actif de la solution saturée.

L'étape (iii) s'effectue en re-scannant l'échantillon vieilli dans la DSC pour déterminer la température de transition vitreuse de la solution. Le report de la T_g obtenue sur la courbe de Gordon Taylor du mélange polymère/principe actif donne alors directement la concentration à saturation. Ce protocole présente cependant plusieurs inconvénients :

- Il nécessite la détermination préalable de la courbe de Gordon Taylor.
- Il devient très imprécis lorsque les T_g du polymère et du principe actif sont proches, voire inutilisable lorsqu'ils sont identiques puisque, dans ce cas, la T_g de la solution ne varie quasiment plus avec la composition.
- Il nécessite le refroidissement des échantillons saturés qui deviennent alors sursaturés et peuvent potentiellement recristalliser de manière non contrôlée.
- Le re-scan de chaque échantillon saturé est très chronophage et représente environ la moitié du temps nécessaire à la détermination d'une courbe de solubilité.

Nous allons montrer ici comment la spectroscopie Raman basse fréquence permet de s'affranchir des différents problèmes de l'étape (iii). Nous montrerons en particulier que cette technique d'analyse permet de déterminer, en temps réel, la concentration du polymère en principe actif au cours du chauffage d'une DMC. Elle sera utilisée ici pour déterminer la courbe de solubilité du paracétamol dans le PVP.

A. Caractérisation du paracétamol et du PVP par spectroscopie Raman

L'étude a été menée avec une DMC(I) PVP/paracétamol (I) [15%/85%]. Elle a été obtenue en combinant des étapes de cobroyage et de recristallisation sous atmosphère plastifiante conformément au protocole décrit au chapitre V (section II-D). L'échantillon résultant est donc une DMC(I) où les cristallites de paracétamol dispersées dans la matrice PVP se trouvent dans la forme I.

La figure 24-V montre les spectres Raman basse fréquence du PVP pur et du paracétamol commercial (forme I) pur enregistrés entre 5 et 350 cm^{-1} . Les deux spectres ont été enregistrés dans les mêmes conditions (30 sec d'exposition au laser à température ambiante) et sont exprimés en intensité Raman. Le spectre Raman de la forme I du paracétamol montre des phonons correspondant aux modes de vibration du réseau cristallin de la forme I du paracétamol. Le spectre Raman du PVP ne montre aucun phonon. Il présente clairement une densité d'états de vibration qui est caractéristique de l'état amorphe. L'intensité du spectre du PVP est très faible par rapport à celle du spectre du paracétamol, car la polarisabilité est exacerbée pour des matériaux riches en liaisons π (cas des principes actifs) par rapport à ceux riches en liaisons σ (cas des excipients). De ce fait, la signature du PVP sera indétectable par rapport à la signature du paracétamol dans les mélanges comprenant une forte proportion de paracétamol.

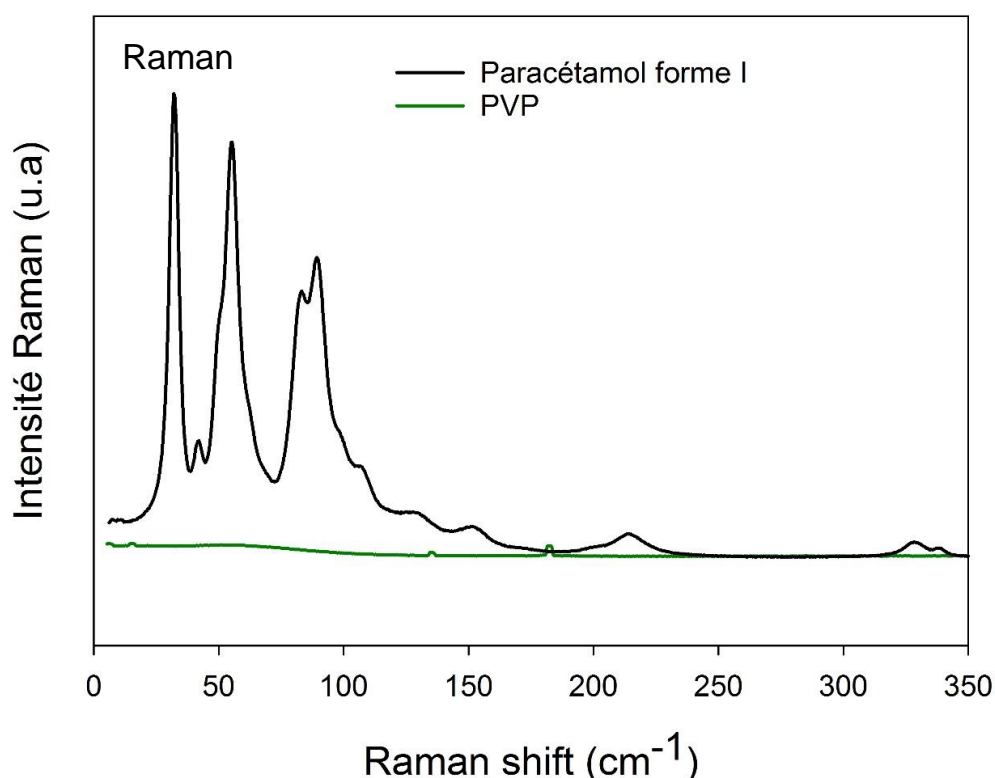


Figure 24-V : Spectres Raman de la forme I du paracétamol et du PVP enregistrés à TA.

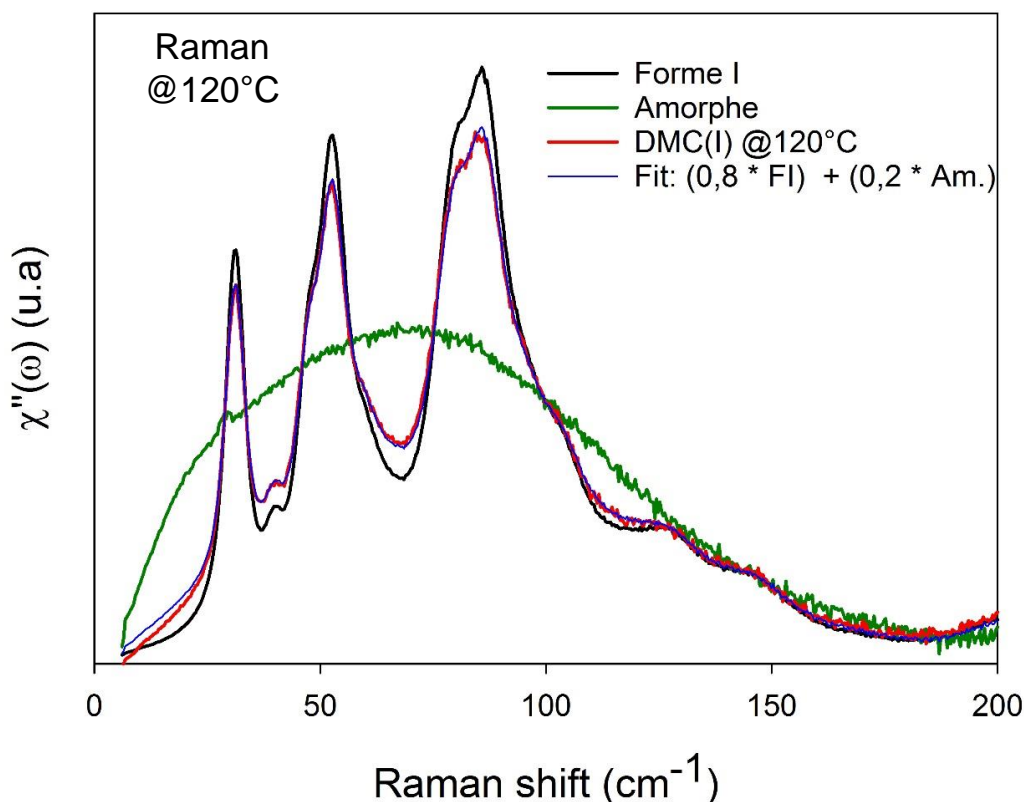


Figure 25-V : Spectres Raman exprimés en susceptibilité (χ'') enregistrés après 60 min de recuit à 120°C du paracétamol forme I, du paracétamol amorphe et de la DMC(I). La courbe bleue représente le meilleur ajustement d'une combinaison linéaire des spectres du paracétamol cristallin et du paracétamol amorphe sur le spectre de la DMC(I).

La spectroscopie Raman basse fréquence permet d'identifier facilement les différents états physiques du paracétamol. La figure 25-V montre les spectres Raman basse fréquence de la forme I et du paracétamol amorphe. L'intervalle de fréquence allant de 0 à 200 cm^{-1} est le domaine des modes collectifs de vibration, caractérisés par des potentiels de faible énergie de type Van der Waals ou Lennard-Jones. Les spectres ont été traités comme décrit dans le chapitre II et dans la littérature [16-18] afin de convertir l'intensité Raman en susceptibilité Raman (χ''), ne représentant que la contribution vibrationnelle représentative de l'organisation structurale des états cristallins ou amorphes. Le spectre Raman basse fréquence de cette DMC(I) est également représenté sur la figure 25-V. Ce spectre (représenté en rouge) est clairement différent du spectre du cristal pur (représenté en noir) et encore plus différent du spectre de l'amorphe pur (représenté en vert). Il correspond au spectre d'un mélange de paracétamol cristallin et de paracétamol amorphe. De manière qualitative, le spectre apparaît de toute évidence très majoritairement de l'état cristallin. De manière quantitative, la fraction cristalline

est estimée à 83 % en utilisant la méthode consistant à ajuster une combinaison linéaire des spectres des états amorphe et cristallin sur le spectre du mélange.

B. Obtention des états saturés d'équilibre

La courbe de solubilité du paracétamol dans le PVP a été obtenue en chauffant la DMC(I) de 120 à 165°C par palier de 10°C comme indiqué sur le schéma de la figure 26-V. La durée de chaque palier est de 60 min et l'étape de chauffage entre deux paliers successifs s'effectue à la vitesse de 6°C/min. Les spectres Raman de la DMC(I) ont été enregistrés au cours de chaque palier isotherme avec une résolution temporelle de 1 min. Aucune modification spectrale n'est observée sur les spectres Raman transformés en susceptibilité Raman enregistrés pendant l'isotherme. Cela indique que la dissolution du paracétamol est très rapide. À l'arrivée à T_r , la dissolution est soit terminée soit se termine à cette température en moins de 1 min.

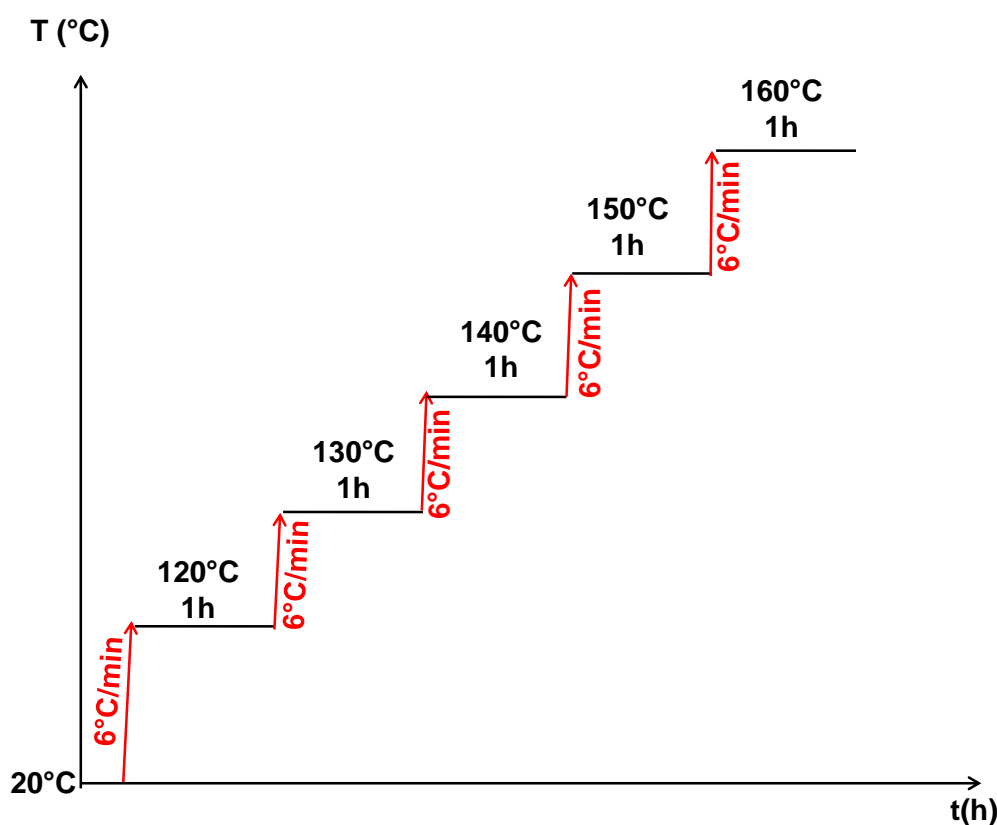


Figure 26-V : Représentation schématique du protocole Raman pour déterminer la courbe de solubilité.

Les spectres collectés à différentes températures sont représentés en susceptibilité sur la figure 27-V. On observe une diminution d'intensité des phonons relativement graduelle entre 120 et 160°C, alors qu'entre 160 et 165°C la diminution est plus importante. Elle est accompagnée par une augmentation d'intensité à très basse fréquence, repérée par la flèche sur

la figure 27-V, correspondant à un excès de densité d'états de vibration caractéristique de la fraction de matière amorphe du paracétamol et donnant une contribution au pic Boson.

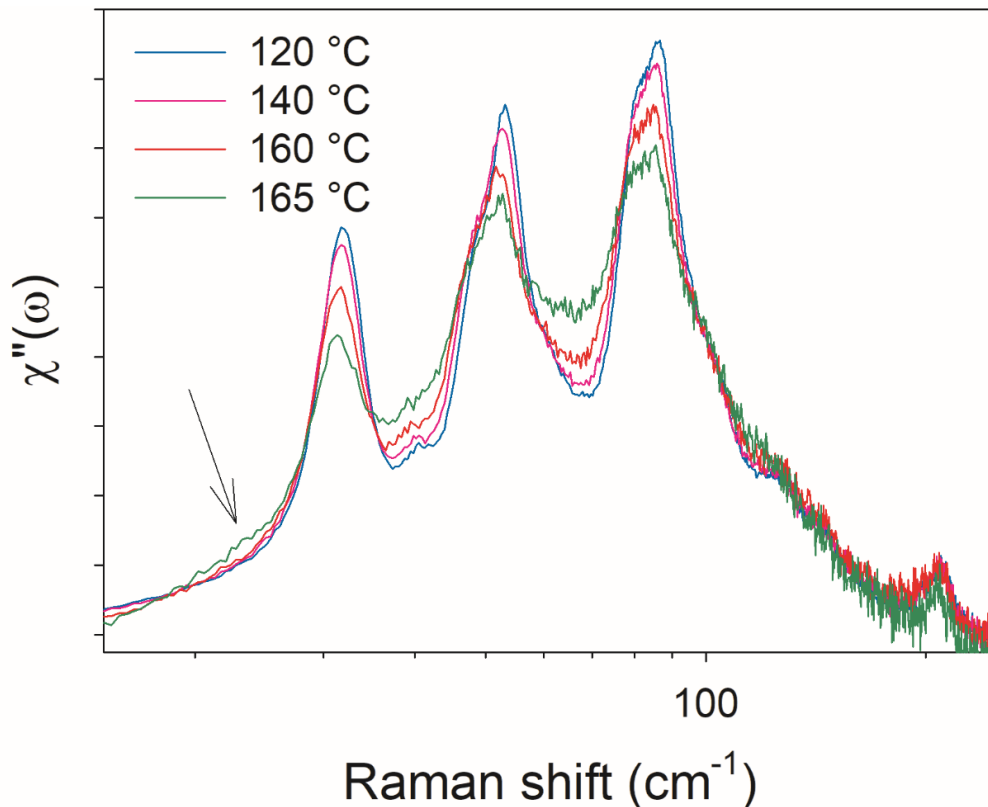


Figure 27-V : Spectres Raman exprimés en susceptibilité (χ'') de la DMC(I) PVP/paracétamol enregistrés après 60 min de recuit à différentes températures entre 120 et 165°C.

C. Détermination de la courbe de solubilité

La fraction de paracétamol se trouvant dans l'état cristallin ($X_{\text{para}}^{\text{Crist}}$) ainsi que la fraction de paracétamol se trouvant dispersée dans la solution vitreuse ($X_{\text{para}}^{\text{Am}} = 1 - X_{\text{para}}^{\text{Crist}}$) à la fin de chaque recuit, ont été quantifiées par une méthode consistant à ajuster le spectre de la DMC(I) par une combinaison linéaire des spectres des états cristallin et amorphe enregistrés dans les mêmes conditions de température. Pour cela, les spectres Raman collectés à chaque température ont été convertis en susceptibilité Raman (χ'') normalisée par l'intensité de la contribution des vibrations collectives entre 10 et 150 cm^{-1} . La figure 28-V montre la fraction résiduelle de forme I après recuit de 60 min à différentes températures. On constate que la fraction de cristal résiduel diminue avec la température. Ceci est dû au fait que la solubilité augmente avec la température.

Par exemple, pour 120°C il a été obtenu que $X_{\text{para}}^{\text{Am}} = 0,17$, ce qui signifie qu'à 120°C, la DMC(I) a atteint un état d'équilibre où 83% du paracétamol se trouve sous forme de cristallites

et 17% sont dissous dans le PVP. La solubilité du paracétamol dans le PVP est alors donnée par l'équation Eq 3.V:

$$Solubilité = \frac{X_{para} * X_{para}^{Am}}{(X_{para} * X_{para}^{Am}) + (1 - X_{para})} \quad \text{Eq 3. V}$$

Où : X_{para} est la fraction de paracétamol dans la DMC(I) et X_{para}^{Am} est la fraction du paracétamol se trouvant à l'état amorphe, *i.e.* dissous dans le PVP. Dans le cas présent, $X_{para} = 0,85$ et $X_{para}^{Am} = 0,17$. La solubilité du paracétamol dans le PVP à 120°C est donc de 49,07%.

La solubilité a été déterminée pour chaque température de recuit en utilisant les estimations (figure 28-V) obtenues par spectroscopie Raman des fractions amorphe et cristalline de paracétamol. Les résultats sont reportés dans le tableau 2-V et la courbe de solubilité correspondante est représentée sur la figure 29-V. La courbe de solubilité obtenue au chapitre V (section II-E) par mesure de la Tg des solutions saturées est également représentée pour comparaison. On constate qu'il y a un excellent accord entre les deux courbes de solubilité obtenues. Cette méthode de détermination de la courbe de solubilité présente plusieurs avantages par rapport à des méthodes de détermination indirectes, nécessitant d'utiliser un échantillon par mesure à une température donnée. De plus, la détermination préalable de la courbe de Gordon Taylor n'est pas nécessaire.

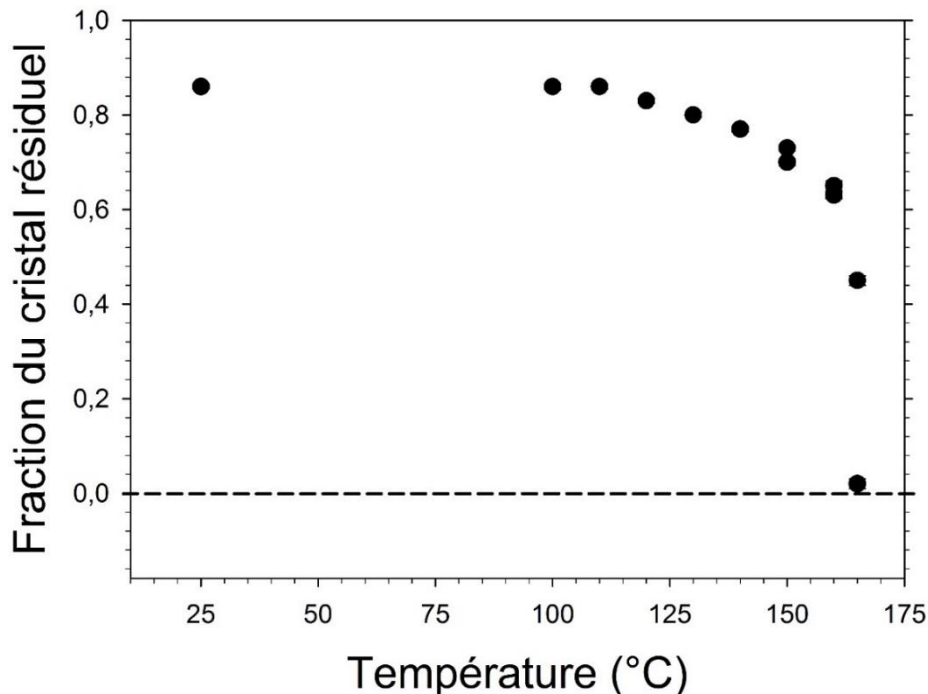


Figure 28-V : Évolution de la fraction résiduelle de la forme I du paracétamol en fonction de la température de recuit.

Température (°C)	Solubilité (%)
120	49,07
130	53,13
140	56,58
150	62,96
160	66,48
165	84,74

Tableau 2-V : Limites de solubilité de la forme I du paracétamol dans le PVP estimées par spectroscopie Raman à différentes températures.

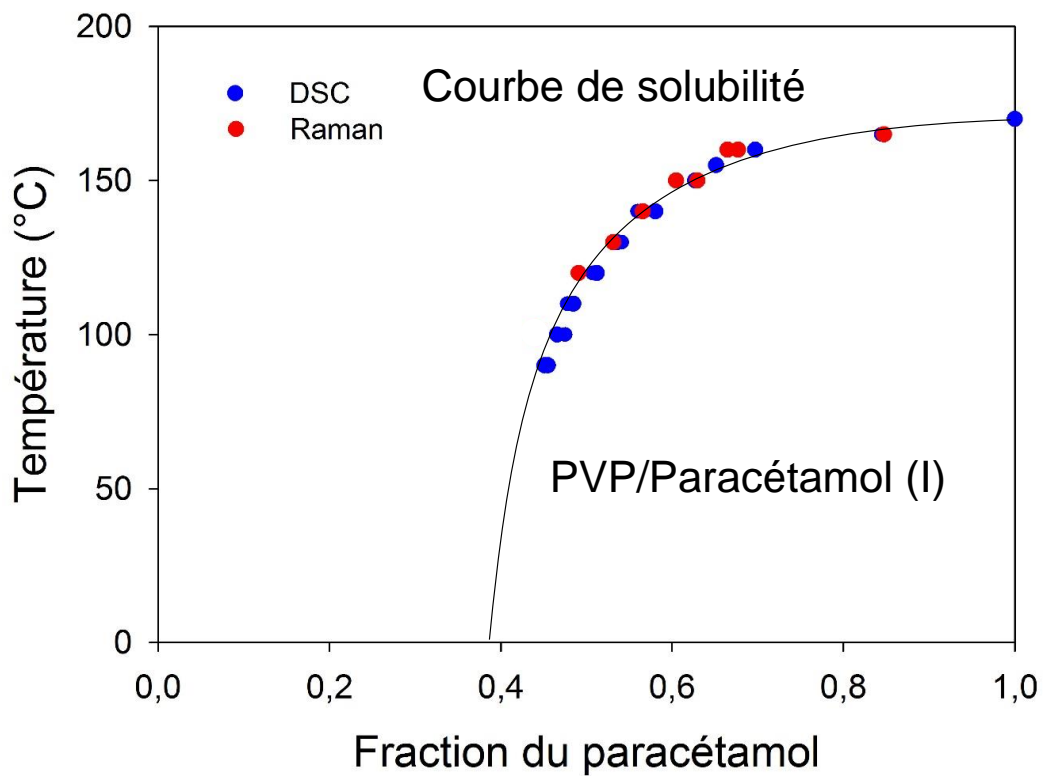


Figure 29-V : Limites de solubilité estimées par spectroscopie Raman (points rouges) et par DSC (points bleus) à différentes températures. La courbe noire est un guide pour l'oeil.

IV. Conclusion

Nous avons appliqué la méthode de re-dissolution développée au chapitre IV pour déterminer les courbes de solubilité des formes polymorphiques I et II du paracétamol dans le PVP. Cela a nécessité la création de dispersions moléculaires et cristallines (DMC) de ces deux formes. La DMC(I) a été obtenue par recristallisation sous atmosphère plastifiante d'une solution vitreuse obtenue par fusion-trempe. La DMC(II) a été obtenue, quant à elle, par vieillissement sous atmosphère plastifiante d'un mélange PVP/paracétamol (II) partiellement coamorphisé à l'état solide par cobroyage. Des états saturés à l'équilibre ont ensuite été atteints à différentes températures par recuit des DMC à ces températures. La fraction de principe actif dissous dans le PVP a été déduite directement de la Tg des états saturés, en utilisant la courbe de Gordon Taylor du mélange comme une courbe d'étalonnage.

Nous avons montré que la fraction de principe actif dissous dans le PVP pouvait aussi être déterminée par spectroscopie Raman basse fréquence. Cette possibilité, associée à l'efficacité de la dissolution de la fraction cristalline de la DMC dans le polymère, nous a permis de déterminer la courbe de solubilité du paracétamol dans le PVP, en temps réel, au cours d'une seule rampe en température. Cette procédure directe est beaucoup plus rapide et plus précise que celle consistant à scanner les états saturés d'équilibre pour en déterminer la Tg. De plus, elle ne nécessite pas la détermination préalable de la courbe de Gordon Taylor. Il est à noter que ces deux méthodes indépendantes conduisent à des courbes de solubilité identiques ce qui renforce leur validité.

Par ailleurs, les travaux menés pour établir le diagramme de solubilité du paracétamol dans le PVP nous ont également permis de préciser la relation de stabilité existant entre les formes I et II. Cette relation fait en effet débat dans la littérature. Les lois de Burger [8, 9] prédisent par exemple une relation de monotropisme car la forme I qui fond à plus haute température est aussi celle qui a l'enthalpie de fusion la plus grande. Par contre, plusieurs auteurs [10-12] ont annoncé que les formes I et II forment au contraire un système énantiotrope avec une transition II→I qui serait située entre -165°C et -120°C. Cette prédiction est fondée sur un croisement des courbes d'enthalpie libre des formes I et II estimées de manière précise en prenant en compte les températures de fusion, les enthalpies de fusion et les évolutions en température du C_p de ces deux formes [10]. Nos études montrent que les courbes de solubilité des deux polymorphes dans le PVP ne se croisent pas dans le domaine de température étudié. Cependant, la forme des courbes laisse penser que leur extrapolation conduirait à un croisement à basse température. Cela signifie que les formes I et II seraient énantiotropes avec

un point de transition situé très en dessous de la température ambiante en cohérence avec les prédictions de Sacchetti [10]. De plus, ce caractère énantiotrope est cohérent avec l'observation d'une transition endothermique $II \rightarrow I$ lors du chauffage d'un échantillon de forme II rendu légèrement défectueux par un faible broyage.

Les comportements ci-dessus sont très semblables à ceux observés avec le sulindac aux chapitres III et IV. Ils montrent comment le broyage mécanique d'une part, et l'étude des dispersions moléculaires d'autre part, peuvent aider à clarifier le polymorphisme cristallin des matériaux pharmaceutiques.

V. Référence

1. Haisa, M., et al., *The Monoclinic Form of p -Hydroxyacetanilide*. Acta Crystallographica Section B, 1976. **32**(4): p. 1283-1285.
2. Perlovich, G.L., T.V. Volkova, and A. Bauer-Brandl, *Polymorphism of paracetamol : RRRelative stability of the monoclinic and orthorhombic phase revisited by sublimation and solution calorimetry*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2007. **89**(3): p. 767-774.
3. Nichols, G. and C.S. Frampton, *Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1998. **87**(6): p. 684-693.
4. Reiss, C.A., et al., *Reassessment of paracetamol orthorhombic Form III and determination of a novel low-temperature monoclinic Form III-m from powder diffraction data*. Acta Crystallographica Section C, 2018. **74**(3): p. 392-399.
5. Perrin, M.-a., et al., *Crystal structure determination of the elusive paracetamol Form III*. Chemical Communications, 2009(22): p. 3181-3183.
6. Kolesov, B.A., M.A. Mikhailenko, and E.V. Boldyreva, *Dynamics of the intermolecular hydrogen bonds in the polymorphs of paracetamol in relation to crystal packing and conformational transitions: a variable-temperature polarized Raman spectroscopy study*. Physical Chemistry Chemical Physics, 2011. **13**(31): p. 14243-14253.
7. Gilpin, R.K. and W. Zhou, *Studies of the Thermal Degradation of Acetaminophen Using a Conventional HPLC Approach and Electrospray Ionization-Mass Spectrometry*. Journal of Chromatographic Science, 2004. **42**(1): p. 15-20.
8. Burger, A. and R. Ramberger, *On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I*. Microchimica Acta, 1979. **72**(3): p. 259-271.
9. Burger, A. and R. Ramberger, *On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. II*. Microchimica Acta, 1979. **72**(3): p. 273-316.
10. Sacchetti, M., *Thermodynamic Analysis of DSC Data for Acetaminophen Polymorphs*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2000. **63**(2): p. 345-350.
11. Yu, L., *Inferring thermodynamic stability relationship of polymorphs from melting data*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1995. **84**(8): p. 966-974.
12. Myrick, M.L., M. Baranowski, and L.T.M. Profeta, *An Experiment in Physical Chemistry: Polymorphism and Phase Stability in Acetaminophen (Paracetamol)*. Journal of Chemical Education, 2010. **87**(8): p. 842-844.
13. Gordon, J.M., et al., *The composition dependence of glass transition properties*. The Journal of Chemical Physics, 1977. **66**(11): p. 4971-4976.
14. Kolesov, B.A., *Raman spectra of crystalline secondary amides*. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2017. **179**: p. 216-220.
15. Descamps, M., et al., *Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and comilling: The role of T g*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2007. **96**(5): p. 1398-1407.
16. Hédoux, A., et al., *Using the low-frequency Raman spectroscopy to analyze the crystallization of amorphous indomethacin*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009. **38**(2): p. 156-164.
17. Hédoux, A., Y. Guinet, and M. Descamps, *The contribution of Raman spectroscopy to the analysis of phase transformations in pharmaceutical compounds*. International Journal of Pharmaceutics, 2011. **417**(1): p. 17-31.
18. Hédoux, A., et al., *Raman spectroscopy of racemic ibuprofen: Evidence of molecular disorder in phase II*. International Journal of Pharmaceutics, 2011. **421**(1): p. 45-52.

Chapitre VI

Mécanisme de dissolution

Sommaire

I.	Analyse détaillée des pics de dissolution et de cristallisation par DSC à modulation de température (MDSC)	208
	A. Chauffage d'un échantillon hétérogène constitué d'une forte proportion de cristallites de sulindac dispersés dans une matrice polymère elle-même plastifiée par des molécules de sulindac	208
	B. Chauffage d'un échantillon hétérogène constitué d'une faible proportion de cristallites de sulindac dispersées dans une matrice de polymère	211
	C. Chauffage d'une solution amorphe homogène sursaturée en sulindac.	213
II.	Mécanisme de dissolution du sulindac dans le PVP	215
III.	Conclusion	219
IV.	Références.....	220

La dissolution d'un principe actif cristallin dans un polymère lors du chauffage d'un mélange physique se traduit en DSC par un large endotherme. La figure 1-VI montre, par exemple, le scan DSC enregistré au chauffage (5°C/min) d'une DMC(I) PVP/paracétamol [30%/70%]. Il montre un saut de C_p vers 62°C correspondant à la transition vitreuse de la fraction amorphe PVP/paracétamol et à plus haute température, un large endotherme correspondant à la dissolution du principe actif dans le polymère. Les mêmes évènements thermiques ont été observés lors d'un chauffage du mélange PVP/sulindac (figure 2-VI). L'endotherme correspondant à la dissolution est clairement structuré ce qui traduit une certaine complexité dans le mécanisme de dissolution. Cette structuration révèle en particulier des évolutions non-monotones de la vitesse de dissolution au cours du chauffage.

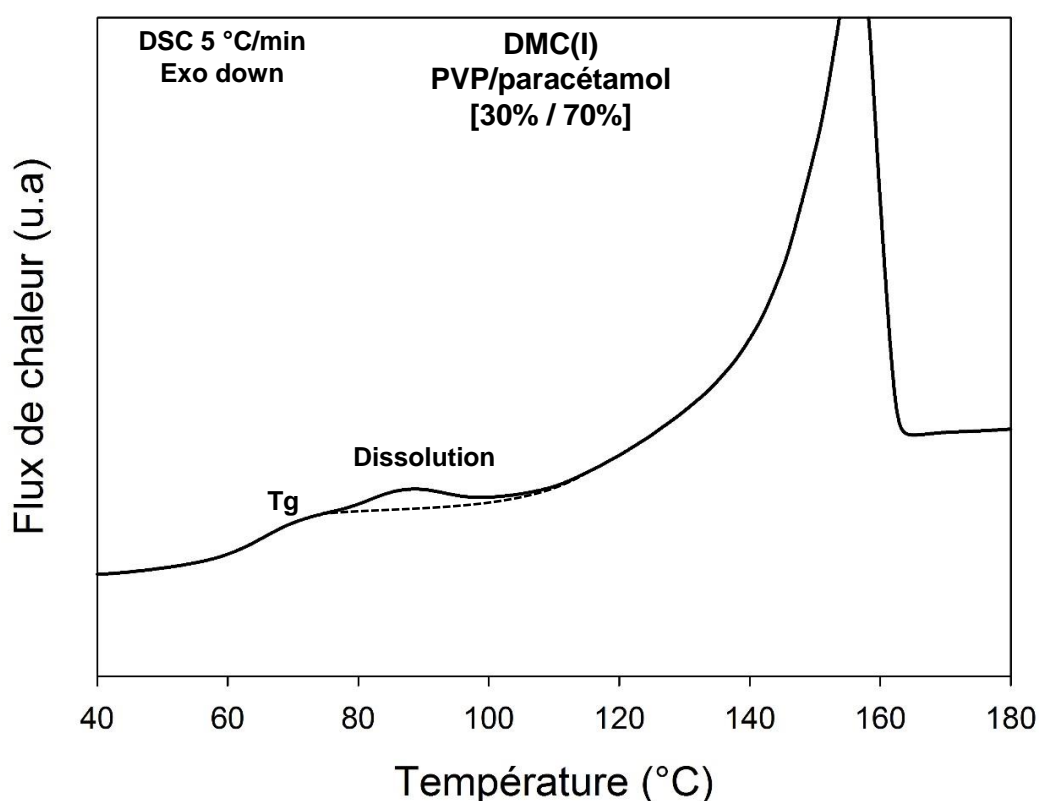


Figure 1-VI : Scan DSC enregistré au chauffage (5°C/min) de la DMC(I) PVP/paracétamol [30%/70%]. Le trait pointillé définit la structuration de l'endotherme correspondant à la dissolution.

L'objectif de ce chapitre est de montrer que cette complexité du flux de chaleur est engendrée par le déplacement spécifique du système dans son diagramme de solubilité. Nous montrerons en particulier que la dissolution met en jeu des étapes d'équilibre et de non-équilibre qui permettent de comprendre l'origine de la structuration des endothermes de dissolution. Les investigations seront menées par DSC à modulation de température (MDSC) en tirant parti des possibilités qu'offrent cette technique pour discriminer les phénomènes hors équilibre des

phénomènes se produisant à l'équilibre. L'étude sera menée sur le système PVP/sulindac (II) déjà caractérisé en détails dans le chapitre IV. Ce chapitre sera aussi l'occasion d'apporter quelques précisions concernant le mécanisme de diffusion du principe actif au sein du polymère lors du processus de dissolution.

I. Analyse détaillée des pics de dissolution et de cristallisation par DSC à modulation de température (MDSC)

Un des intérêts de la DSC à modulation de température (MDSC) est de pouvoir séparer le flux de chaleur total induit par le chauffage d'un échantillon, en un flux réversible et en un flux non réversible. Cela permet de distinguer les phénomènes réversibles des phénomènes non réversibles se produisant lors de changements d'état physique. Nous avons utilisé cette possibilité pour analyser en détails les mécanismes de dissolution et de recristallisation du sulindac (II) dans le PVP qui peuvent survenir au cours d'un chauffage. Trois situations ont été abordées:

A. Chauffage d'un échantillon hétérogène constitué d'une forte proportion de cristallites de sulindac dispersés dans une matrice polymère elle-même plastifiée par des molécules de sulindac

Une DMC (II) de sulindac dans le PVP a été obtenue en suivant le protocole décrit au chapitre IV. La composition globale de l'échantillon est de 15% de PVP et de 85% de sulindac. Les flux de chaleur total, réversible et non réversible enregistrés au chauffage (5°C/min) sont reportés sur la figure 2-VI. Le flux de chaleur total montre deux évènements:

- Un saut de C_p à $T_g = 96^\circ\text{C}$ (noté (a) sur la figure 2-VI) correspondant à la transition vitreuse du PVP plastifié par une partie du sulindac. La transition vitreuse de cette solution vitreuse PVP/sulindac est, bien sûr, détectée dans le signal réversible. Le report de la T_g sur la courbe de Gordon Taylor indique que la concentration de sulindac dans la solution vitreuse est d'environ 34%. Cela indique que 9% du sulindac est dispersé à l'échelle moléculaire dans le PVP et que les 91% restants sont dispersés sous forme de cristallites. Cette transition vitreuse est, bien sûr, détectée dans le signal réversible.
- Un large endotherme correspondant à la dissolution des cristallites de sulindac dans le PVP. Cet endotherme est clairement structuré en deux composantes (noté (b) et (c)). La première s'étale de 110 à 140°C et se retrouve intégralement dans le signal non-réversible. Cela indique que ce premier endotherme correspond à une dissolution se produisant dans des conditions de non équilibre. Elle correspond à l'étape (b) sur l'insert de la figure 2-VI, c'est-à-dire, à un enrichissement de la matrice PVP en

sulindac jusqu'à ce que la courbe de solubilité soit atteinte. La deuxième étape s'étale de 140 à 185°C et se retrouve cette fois intégralement dans le signal réversible. Cela indique que ce deuxième endotherme correspond à une dissolution se produisant dans des conditions de quasi-équilibre. Elle correspond à l'étape (c) sur l'insert de la figure 2-VI, c'est-à-dire que la dissolution s'effectue en suivant la courbe de solubilité jusqu'à la dissolution totale du sulindac présent dans l'échantillon.

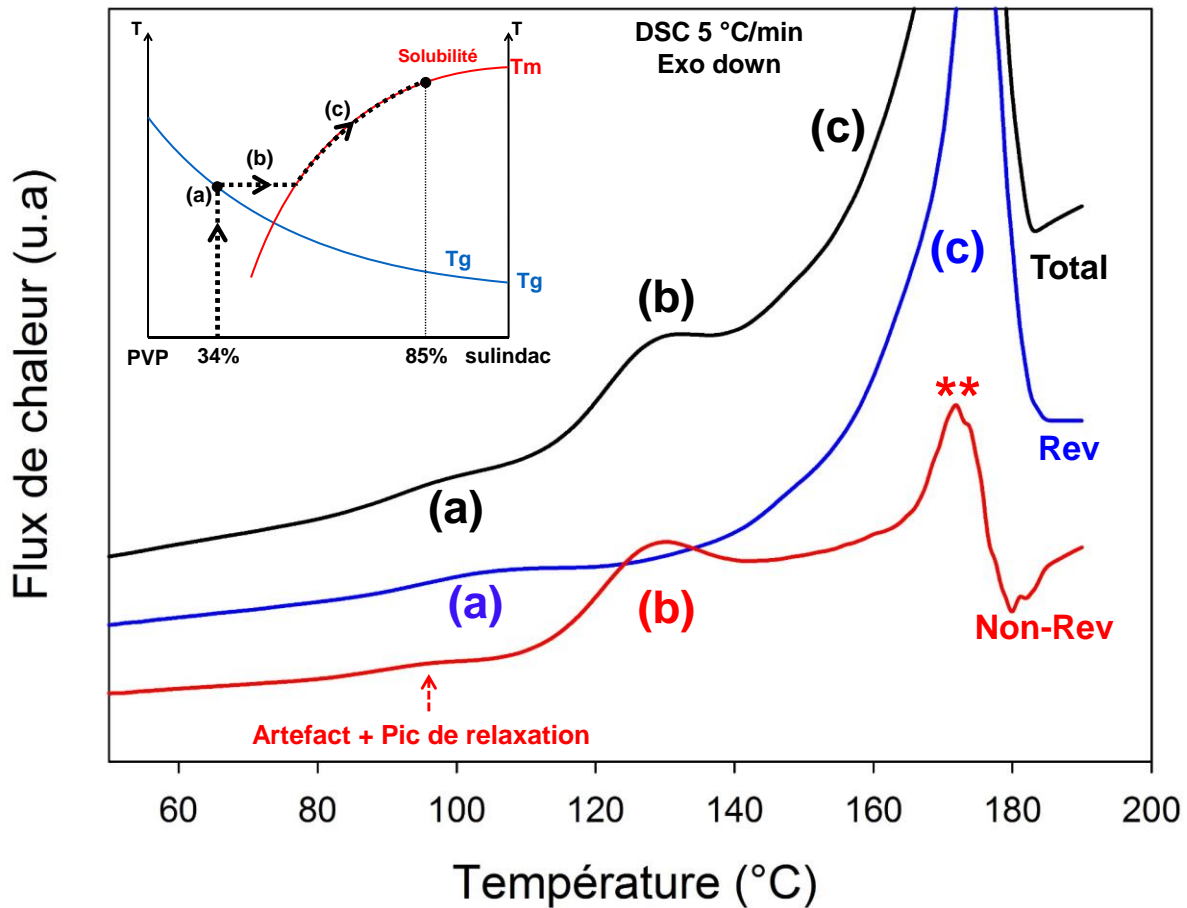


Figure 2-VI : Flux de chaleur total, réversible et non-réversible enregistrés en MDSC lors du chauffage (5°C/min) de la DMC(II) PVP/sulindac [15%/85%] :

- La courbe noire correspond au flux de chaleur total.
- La courbe bleue correspond au flux de chaleur réversible.
- La courbe rouge correspond au flux de chaleur non-réversible.

L'insert montre une représentation schématique du diagramme d'état du système PVP/sulindac. (a), (b) et (c) correspondent aux trajectoires parcourues par le système PVP/sulindac dans le diagramme d'état au cours du chauffage. (**) correspond à un artefact qui est dû au mode de modulation.

Le flux de chaleur non réversible montre aussi quelques évènements supplémentaires :

- Un endotherme au niveau de la transition vitreuse qui résulte de deux contributions simultanées. La première correspond au pic de relaxation de l'échantillon. Cet évènement bien connu [1, 2] est dû au rattrapage à la T_g , de l'enthalpie (H) perdue par l'échantillon lors de son séjour sous la T_g (chapitre I, figure 3-I). La deuxième contribution est un artefact intrinsèque au mode de calcul du signal non réversible [3]. En effet, le signal du flux de chaleur non réversible est obtenu simplement par la différence entre le flux de chaleur total et le 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 ($5^\circ\text{C}/\text{min}$ 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 C_p associé à la transition vitreuse ne survient pas exactement à la même température dans les deux signaux comme on le voit clairement sur les figures 2-VI et 4-VI. Quelques degrés d'écart sont généralement observés. La différence des deux signaux génère donc inévitablement un petit pic artificiel endothermique dans le signal non réversible qui vient s'ajouter à l'endotherme de relaxation.
- Des signaux parasites indiqués par des étoiles sur la figure 2-VI. Ils sont dus à une mauvaise déconvolution du flux de chaleur modulé dans les zones de températures où les transformations sont rapides et soudaines. C'est le cas à la fin de l'endotherme de re-dissolution qui se termine brutalement lorsqu'il n'y a plus de principe actif cristallin pouvant être dissous (**).

B. Chauffage d'un échantillon hétérogène constitué d'une faible proportion de cristallites de sulindac dispersées dans une matrice de polymère

Un échantillon hétérogène constitué d'une *faible* proportion de cristallites de sulindac (II) dispersées dans une matrice PVP a été obtenu en cobroyant un mélange physique PVP/sulindac (II) [80%/20%] dans un broyeur vibrant (figure 3-VI) pendant 10 sec à la fréquence de 30 Hz. Le PVP n'est pas plastifié par le sulindac de sorte que la dissolution au chauffage ne peut se produire qu'au-dessus de la T_g du PVP pur ($T_g = 110^\circ\text{C}$). À cette température, d'après la courbe de solubilité déterminée au chapitre IV (figure 29-IV), la solubilité du sulindac est de 33%. Dans ces conditions, l'échantillon ne peut atteindre la courbe de solubilité au chauffage.

La figure 3-VI montre les flux de chaleur total, réversible et non réversible enregistrés lors du chauffage ($5^\circ\text{C}/\text{min}$) de l'échantillon hétérogène PVP/sulindac [80%/20%]. Le flux de chaleur totale montre deux événements thermiques :

- Un saut de C_p (noté (a) sur la figure 3-VI) à $T_g = 110^\circ\text{C}$ correspondant à la transition vitreuse du PVP pur. Ce saut de C_p se trouve uniquement dans le signal réversible. Cependant, comme dans le cas précédent, la transition vitreuse engendre une légère contribution endothermique dans le signal non réversible. Elle provient du rattrapage enthalpique à T_g et de l'artefact engendré par le décalage des sauts de C_p dans les flux de chaleur total et réversible.
- Un endotherme, faible et large, commençant immédiatement après la transition vitreuse et s'étalant jusqu'à 155°C (noté (b) sur la figure 3-VI). Cet endotherme se retrouve intégralement dans le signal non réversible. Il reflète la dissolution hors équilibre des cristallites de sulindac dans le PVP. Sur le schéma de la figure 3-VI (insert), cette dissolution correspond à un glissement du système vers la courbe de solubilité. Cependant, la faible proportion de sulindac cristallin ne permet pas d'atteindre cette courbe au cours du chauffage. De ce fait, aucun phénomène de dissolution réversible ne peut être observé. On observe par contre un léger saut du signal réversible dans la zone de dissolution qui est une conséquence indirecte de la dissolution. Ce saut est dû à l'augmentation de la chaleur spécifique de l'échantillon, engendrée par le surcroît de matière amorphe générée par la dissolution.

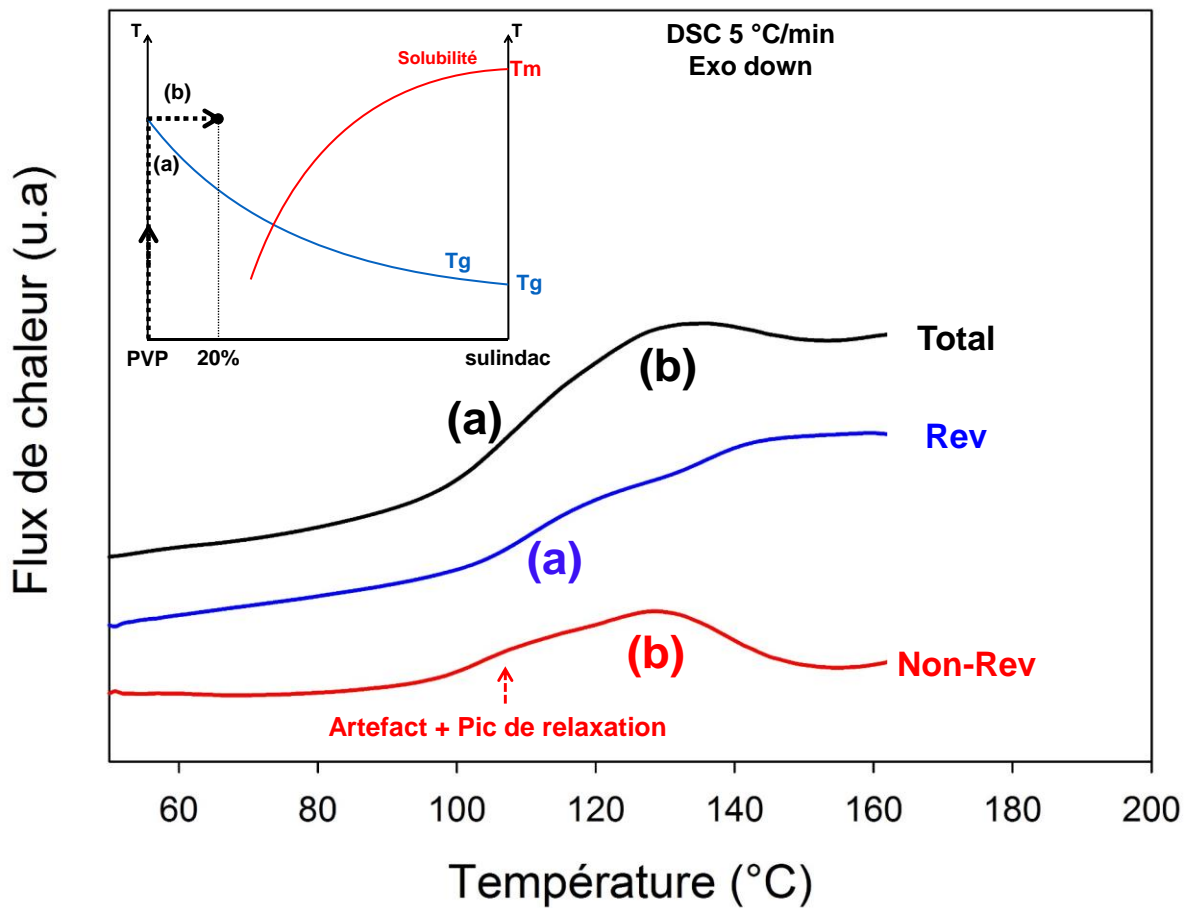


Figure 3-VI : Flux de chaleur total, réversible et non-réversible enregistrés en MDSC lors du chauffage (5°C/min) du mélange physique PVP/sulindac [80%/20%] :

- Courbe noire correspond au flux de chaleur total.
- Courbe bleue correspond au flux de chaleur réversible.
- Courbe rouge correspond au flux de chaleur non-réversible.

L'insert montre une représentation schématique du diagramme d'état du système PVP/sulindac. (a), (b) et (c) correspondent aux trajectoires parcourues par le système PVP/sulindac dans le diagramme d'état au cours du chauffage.

C. Chauffage d'une solution amorphe homogène sursaturée en sulindac

Une solution amorphe homogène PVP/sulindac riche en sulindac (85%) a été obtenue par cobroyage (10h) à température ambiante du mélange physique correspondant. Cet échantillon a été analysé en MDSC. La figure 4-VI montre les flux de chaleur total (noir), réversible (bleu) et non réversible (rouge) enregistrés au chauffage ($5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) en utilisant une amplitude de modulation de $\pm 0,663^{\circ}\text{C}$ et une période de modulation de 50 sec. Au cours du chauffage, le flux de chaleur montre trois principaux évènements :

- Un saut de C_p unique caractéristique d'une transition vitreuse à $T_g = 78^{\circ}\text{C}$ (noté (a) sur la figure 4-VI). Cette température de transition vitreuse est intermédiaire entre celle du sulindac pur (75°C) et celle du PVP pur (110°C). Cela confirme que l'échantillon est une dispersion moléculaire amorphe homogène qui possède un caractère vitreux à température ambiante. La transition vitreuse étant par essence un phénomène réversible, le saut de C_p qui lui est associé apparaît uniquement sur le signal réversible.
- Un exotherme correspondant à la cristallisation de l'excès de sulindac (noté (b) sur la figure 4-VI). Cet évènement correspond sur le schéma (insert de la figure 4-VI) à un appauvrissement de la dispersion moléculaire en sulindac. La cristallisation se produit jusqu'à ce que la solution vitreuse atteigne la courbe de solubilité. Cette évolution correspond à un trajet hors équilibre dans le diagramme d'état. On le trouve donc dans le signal non réversible. On peut noter que la recristallisation vue dans le signal non réversible s'accompagne d'une chute du flux de chaleur dans le signal réversible. Cette chute reflète la légère diminution de la chaleur spécifique de l'échantillon engendrée, principalement, par une diminution de la fraction amorphe au profit de la fraction de sulindac cristallin de C_p plus bas. Un endotherme large (noté (c) sur la figure 4-VI) correspondant à la re-dissolution de la fraction cristalline produite par le phénomène de cristallisation précédent. Cet endotherme se retrouve intégralement dans le signal réversible ce qui indique que la re-dissolution se produit dans un état de quasi équilibre. Cela signifie, qu'au cours de cette étape, la solution vitreuse suit la courbe de solubilité du sulindac (II) dans le PVP comme indiqué dans l'insert de la figure 4- VI.

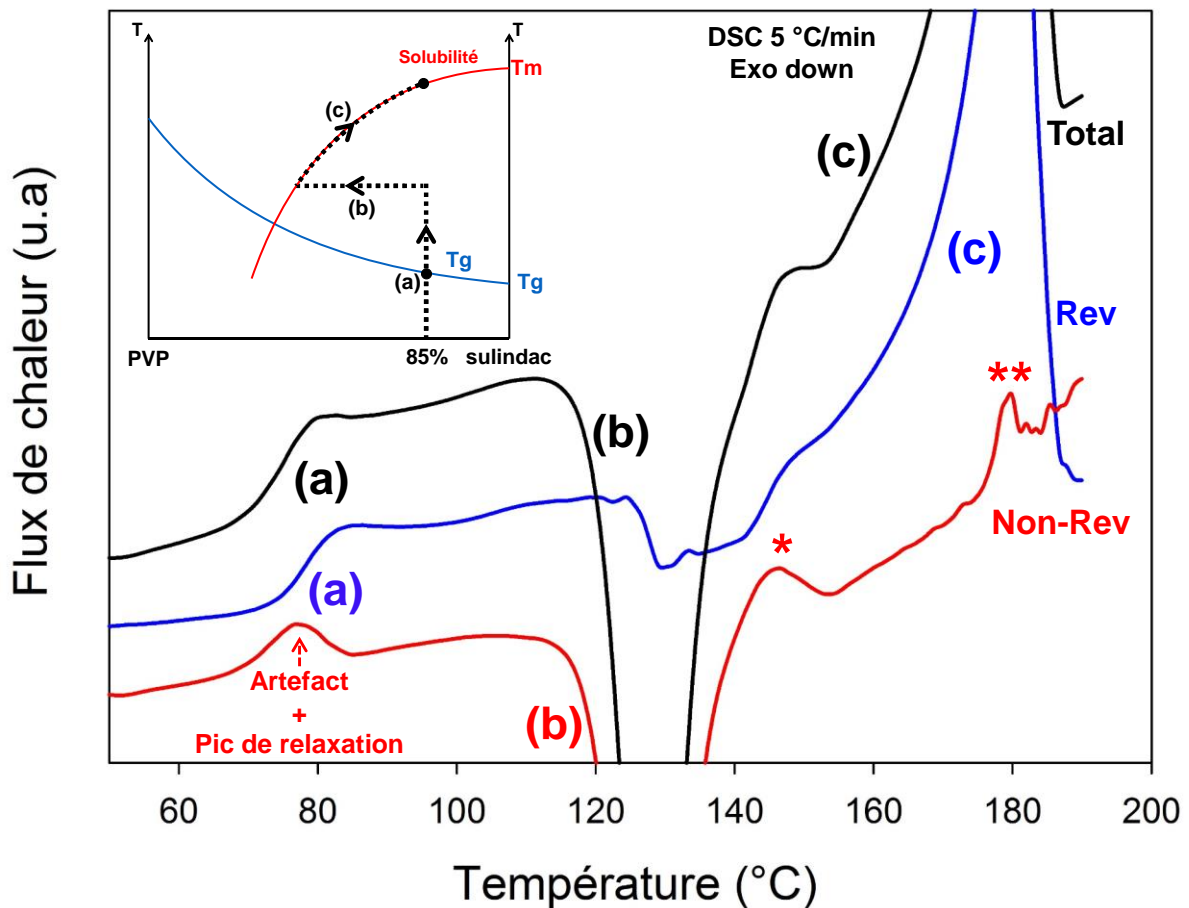


Figure 4-VI : Flux de chaleur total, réversible et non-réversible enregistrés en MDSC lors du chauffage (5°C/min) du PVP/sulindac [15%/85%] broyé 10h :

- La courbe noire correspond au flux de chaleur total.
- La courbe bleue correspond au flux de chaleur réversible.
- La courbe rouge correspond au flux de chaleur non-réversible.

L'insert montre une représentation schématique du diagramme d'état du système PVP/sulindac. (a), (b) et (c) correspondent aux trajectoires parcourues par le système dans le diagramme d'état au cours du chauffage. (*) et (**) correspondent à des artefacts liés à la modulation.

- Des signaux parasites indiqués par des étoiles sur la figure 4-VI. Ils sont dus à une mauvaise déconvolution du flux de chaleur modulé dans les zones de température où les transformations sont rapides et soudaines. C'est le cas à la fin de l'endotherme de re-dissolution qui se termine brutalement lorsqu'il n'y a plus de principe actif cristallin pouvant être dissous (**). C'est aussi le cas, par exemple, lors du passage de la recristallisation à la re-dissolution (*) où le flux de chaleur exothermique devient brutalement endothermique.

II. Mécanisme de dissolution du sulindac dans le PVP

Pour mieux comprendre le mécanisme de dissolution du sulindac au sein du PVP nous nous sommes attachés à déterminer le développement temporel des zones plastifiées ainsi que l'évolution de leur concentration en sulindac au cours d'une dissolution. Pour cela, un mélange physique PVP/sulindac [59%/41%] a été chauffé jusqu'à 130°C et recuit à cette température pendant 17h pour permettre la dissolution du sulindac dans la matrice PVP. La courbe de solubilité déterminée au chapitre IV indique qu'à la température de recuit (130°C), l'échantillon utilisé se situe juste en dessous de la courbe de solubilité. De ce fait, la dissolution du sulindac dans le PVP au cours du recuit va pouvoir être suivie jusqu'à la saturation. L'état structural de l'échantillon en cours de dissolution a été analysé par DSC. Pour ce faire, le recuit a été régulièrement interrompu en refroidissant rapidement (20°C/min) l'échantillon jusqu'à 20°C et en le re-scannant (5°C/min) jusqu'à 130°C où le recuit est poursuivi. Nous avons choisi cette température de recuit car elle est située juste au-dessus de la Tg du PVP (110°C), de sorte que la cinétique de dissolution attendue du sulindac est très lente. Dans ces conditions, les recristallisations et les dissolutions pouvant potentiellement se produire lors des étapes intermédiaires de refroidissement et de réchauffage sont extrêmement faibles et peuvent être négligées.

La figure 5-VI montre quelques scans DSC enregistrés après différents temps de recuit cumulés. Le run 1 correspond au premier chauffage du mélange physique PVP/sulindac. Il montre un saut de C_p caractéristique de la transition vitreuse du PVP pur à $T_g = 110^\circ\text{C}$. Le run 10 correspond au dernier chauffage du mélange qui totalise un temps de recuit cumulé à 130°C de 17h. Il montre un saut de C_p unique à $T_g = 89^\circ\text{C}$ (93°C sur le signal réversible) qui montre que le PVP a été plastifié par dissolution du sulindac. Le report de la Tg sur la courbe de Gordon Taylor (figure 10-IV – chapitre IV) indique que la concentration de sulindac dispersé à l'échelle moléculaire dans le PVP est de 41%, ce qui correspond à la saturation. De plus,

l'absence totale de transition vitreuse à 110°C associée au PVP pur indique que la totalité du PVP a été plastifié. Il apparaît donc, qu'après 17h de recuit à 130 °C, le sulindac s'est dissous dans l'ensemble de la matrice PVP pour donner une solution vitreuse homogène saturée. Pour les temps de recuit cumulés intermédiaires, une inspection minutieuse des thermogrammes révèle la présence de deux sauts de C_p consécutifs. Cette faible structuration des thermogrammes se voit beaucoup plus clairement sur les signaux dérivés, eux aussi reportés sur la figure 5-VI. On constate clairement la présence de deux pics signalant deux points d'inflexion dans les thermogrammes, c'est-à-dire deux transitions vitreuses. Le pic situé à plus haute température correspond à la transition vitreuse du PVP pur. Son intensité diminue progressivement lorsque le temps de recuit augmente, mais sa position reste fixe. Cela traduit une diminution progressive de la quantité de PVP n'ayant pas encore été envahi par les molécules de sulindac. Le pic situé à plus basse température correspond, quant à lui, à la transition vitreuse de la fraction de PVP déjà plastifiée par les molécules de sulindac. Sa croissance traduit le développement de zones de PVP plastifié par la dissolution du sulindac. La T_g associée à ces zones est quasi constante et se situe environ à 89°C (93°C sur le signal réversible). Le report de cette T_g sur la courbe de Gordon Taylor (figure 10-IV – chapitre IV) indique que la concentration en sulindac dans les zones plastifiées est de 41% ce qui correspond à la concentration à saturation à 130°C (figure 29-IV – chapitre IV). Cela indique que le développement des zones plastifiées s'opère avec une concentration en sulindac constante et très proche de la saturation.

En résumé, la dissolution du sulindac dans le PVP n'entraîne pas un glissement progressif de la transition vitreuse du polymère depuis la T_g du PVP pur jusqu'à celle du PVP saturé en sulindac. Elle se manifeste, au contraire, par la disparition progressive du saut de C_p caractéristique du PVP pur et le développement concomitant d'un saut de C_p caractéristique du PVP saturé en sulindac. Ces observations permettent de proposer le mécanisme de dissolution schématisé sur la figure 6-VI. Les molécules de sulindac diffusent dans le PVP en assurant une concentration caractéristique de la saturation dans les zones envahies. De ce fait, au cours de la dissolution, l'échantillon est constitué de cristallites de sulindac qui s'amenuisent, de zones de PVP pur en régression, et de zones de PVP saturé en sulindac qui se développent. On n'observe donc pas de gradient de concentration notable, ni de plastification homogène croissante du PVP.

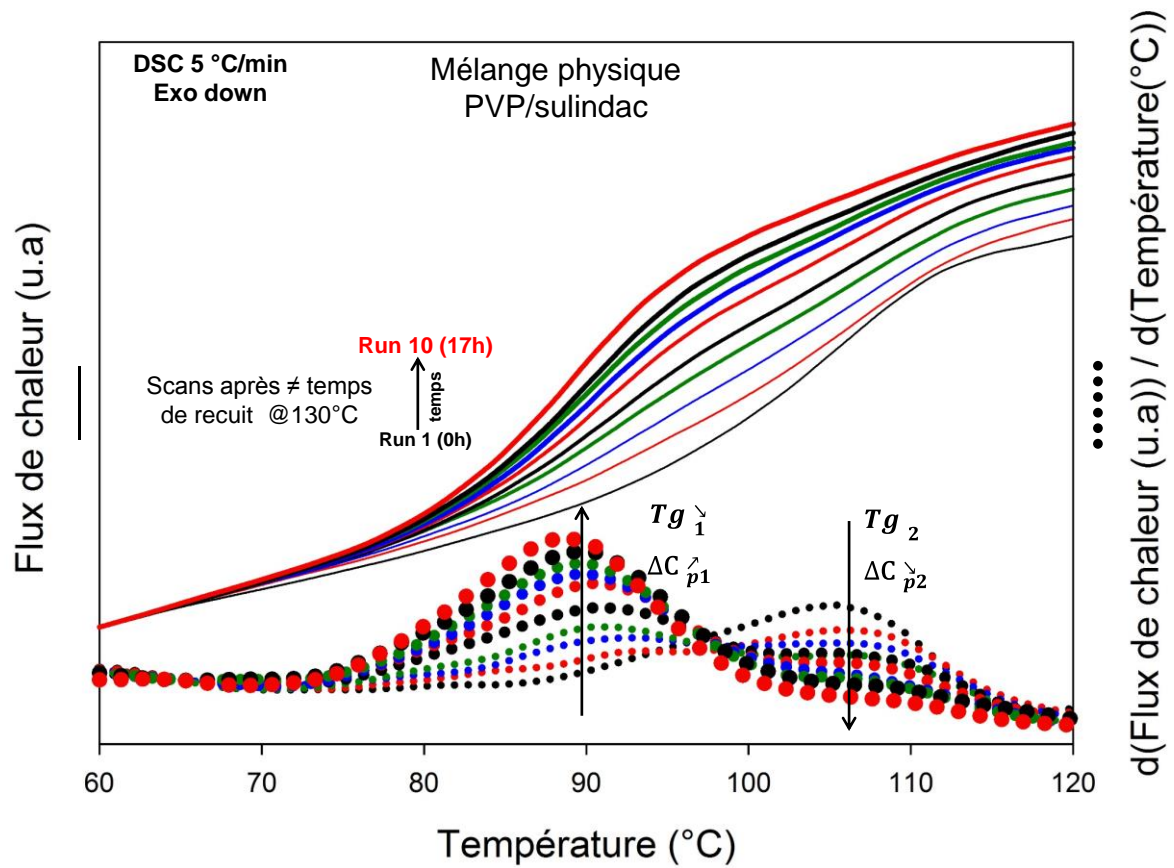


Figure 5-VI : Flux de chaleur total et sa dérivée par rapport à la température enregistrés en DSC après différents temps de recuit à 130°C lors du chauffage (5°C/min) du mélange physique PVP/sulindac [59%/41%] :

- La courbe trait plein correspond au flux de chaleur total.
- La courbe pointillée correspond à la dérivée du flux de chaleur total par rapport à la température.

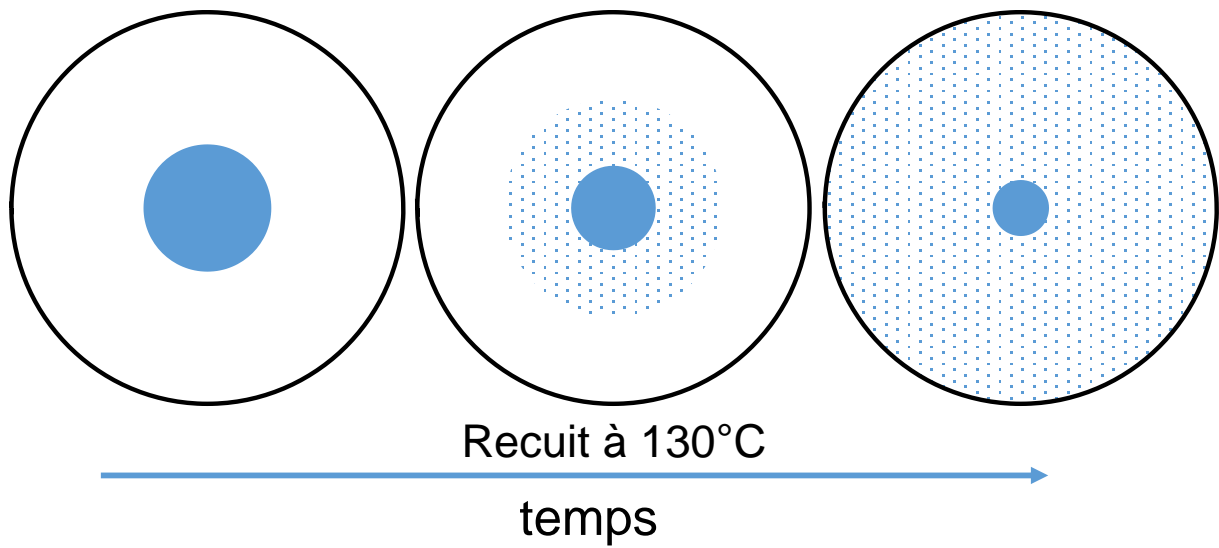


Figure 6-VI : Représentation schématique du processus de dissolution à 130°C (à titre d'exemple) au cours du temps. Cercles bleu et blanc représentent respectivement un grain de cristal du PA et un grain de polymère. Les points bleus représentent les molécules du PA.

III. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons pu préciser certains aspects du mécanisme de dissolution d'un principe actif dans un polymère.

Nous avons en particulier pu comprendre l'origine de la structuration de l'endotherme qui caractérise souvent la dissolution d'un principe actif dans un polymère lors d'une expérience de chauffage (figure 1-VI). Cette structuration révèle une certaine complexité du phénomène. Les investigations ont été réalisées sur une DMC PVP/sulindac. Elles ont été principalement menées par DSC à modulation de température qui présente l'avantage de pouvoir distinguer les phénomènes réversibles des phénomènes non-réversibles. L'analyse des résultats indiquent clairement que la structuration du flux de chaleur traduit le déplacement spécifique du système dans son diagramme de solubilité. Les résultats mettent en évidence que la dissolution résulte de la combinaison d'un processus hors équilibre qui permet d'atteindre la courbe de solubilité, suivi d'un processus d'équilibre qui permet de suivre cette courbe de solubilité au chauffage. Cette étude montre donc tout l'intérêt de la DSC à modulation de température pour analyser en détail le processus de dissolution d'un principe actif dans un polymère.

De plus, nous avons pu caractériser, de manière indirecte, l'évolution temporelle des zones de PVP plastifiées ainsi que l'évolution de leur concentration en sulindac au cours de la dissolution isotherme d'un mélange physique PVP/sulindac. Cette caractérisation a été possible en analysant l'évolution des transitions vitreuses associées aux différentes zones amorphes se développant ou disparaissant au cours de la dissolution isotherme. Elle montre notamment la disparition progressive du saut de C_p caractéristique de la transition vitreuse du polymère pur et le développement concomitant d'un saut de C_p caractéristique de la transition vitreuse du PVP saturé en sulindac. Ces évolutions antagonistes indiquent que les molécules de sulindac diffusent dans le PVP en assurant une concentration correspondant à la saturation dans les zones envahies. Ce mode de dissolution est schématisé sur la figure 6-VI.

IV. Références

1. Haque, M.K., K. Kawai, and T. Suzuki, *Glass transition and enthalpy relaxation of amorphous lactose glass*. Carbohydrate Research, 2006. **341**(11): p. 1884-1889.
2. Hay, J.N. and M.J. Jenkins, *Enthalpic relaxation and the glass transition in polymer blends*. Macromolecular Symposia, 1999. **143**(1): p. 121-148.
3. Salah, A.M., *Effets du broyage mécanique sur l'état physique des matériaux pharmaceutiques vitreux*. 2015.

Conclusion générale

Cette thèse a été réalisée dans le cadre du projet INTERREG IMODE (Innovative Multicomponent Drug Design) dont l'objectif général est l'amélioration de l'efficacité des médicaments par manipulation de leur état physique. Les travaux menés ici concernent plus particulièrement l'amélioration de la solubilité des principes actifs pharmaceutiques peu solubles par formulation à l'état amorphe sous forme de dispersions moléculaires dans des polymères. L'optimisation de ce type de formulation nécessite la détermination préalable de la courbe de solubilité du principe actif dans le polymère de manière à pouvoir prédire la quantité maximale de principe actif pouvant être chargée dans le polymère sans risque de recristallisation ultérieure. Cette détermination est cependant réputée difficile et complexe en raison de la forte viscosité des polymères qui gêne l'obtention des états saturés d'équilibre. Plusieurs méthodes de détermination des courbes de solubilité ont déjà été développées, mais elles sont assez peu précises, longues et laborieuses à mettre en œuvre.

Dans ce contexte, l'objectif principal de la thèse était de mettre au point une nouvelle méthode de détermination des courbes de solubilité qui soit plus efficace que les méthodes précédentes. Pour faciliter la détermination des courbes de solubilité, nous avons eu l'idée de concevoir et d'utiliser des Dispersions Moléculaires et Cristallines (DMC) où le principe actif est dispersé dans le polymère, en partie à l'échelle moléculaire et en partie sous forme de minuscules cristallites. Cette microstructure favorise fortement la vitesse de dissolution de la fraction cristalline au chauffage pour deux raisons principales : (1) La dispersion moléculaire a un effet plastifiant qui augmente considérablement la mobilité moléculaire dans la matrice amorphe. (2) La fine dispersion des cristallites dans la matrice réduit fortement les distances sur lesquelles les molécules de principe actif doivent diffuser pour envahir le polymère de manière homogène par dissolution.

Les DMC utilisées ont été obtenues par recristallisation, forte mais partielle, de solutions vitreuses polymère/principe actif sous atmosphère plastifiante. Ces solutions vitreuses ont été obtenues, soit par trempe du mélange cofondu, soit directement à l'état solide par cobroyage. Les états saturés d'équilibre ont finalement été atteints par de courts recuits isothermes à différentes températures. La concentration des états saturés a été déterminée par mesure de leur

température de transition vitreuse et en utilisant la courbe de Gordon Taylor du mélange comme une courbe d'étalonnage. Cette méthode a permis de déterminer les courbes de solubilité du paracétamol et du sulindac dans le PVP. Elle apparaît plus simple et plus rapide à mettre en œuvre que les techniques antérieures. De plus, la nature de la forme polymorphique présente dans la DMC a pu être maîtrisée par ensemencement ou par le choix de l'atmosphère plastifiante. Cela nous a permis de déterminer les courbes de solubilité de plusieurs formes polymorphiques des principes actifs étudiés ce qui, à notre connaissance, n'avait encore jamais été réalisé. C'est donc là un avantage supplémentaire de la méthode développée.

Une amélioration supplémentaire a pu être apportée à la méthode précédente en mesurant directement la concentration des états saturés par spectroscopie Raman basse fréquence au cours d'une simple rampe en température. Cette procédure directe apparaît encore plus rapide et plus précise que celle consistant à scanner les états saturés d'équilibre pour en déterminer la Tg. De plus, elle ne nécessite pas la détermination préalable de la courbe de Gordon Taylor.

De plus, des expériences de DSC à modulation de température sur le système PVP/sulindac nous ont permis de préciser les mécanismes de dissolution du principe actif au sein du polymère. Les résultats montrent notamment que la dissolution isotherme s'opère par le développement de zones plastifiées ayant une concentration en sulindac très proche de celle correspondant à la saturation (figure 5-VI). De ce fait, au cours de la dissolution, l'échantillon est constitué de cristallites de sulindac qui s'amenuisent, de zones de PVP pur en régression, et de zones de PVP saturé en sulindac qui se développent. De plus, lors d'une dissolution au chauffage, nous avons pu identifier clairement un processus de dissolution hors équilibre et un processus de dissolution d'équilibre. Le premier permet d'atteindre la courbe de solubilité alors que le second permet de suivre cette courbe de solubilité au chauffage.

Par ailleurs, l'étude des courbes de solubilité a été l'occasion de préciser le polymorphisme du sulindac et du paracétamol, et en particulier les relations de stabilité des polymorphes étudiés. Dans le cas du sulindac, le croisement des courbes de solubilité des formes I et II a permis de confirmer l'énantiotropisme du système et de localiser la température de transition II→I. Dans le cas du paracétamol, où la situation est controversée [1-6], l'extrapolation des courbes de solubilité prédit un croisement à basse température ce qui plaide pour un système énantiotrope. De plus, pour chacun des deux composés, le broyage de la forme la plus stable à basse température a permis d'observer au chauffage un endotherme correspondant à une

transformation polymorphique vers l'autre polymorphe. Cette observation directe permet d'entériner le caractère énantiotrope de ces systèmes [7].

Certaines transformations (polymorphique, recristallisation) ont été révélées (transformation réversible I – IV du sulindac) et analysées de manière quantitative (taux de cristallisation pendant l'amorphisation sous broyage du sulindac) par spectroscopie Raman basse fréquence. Ce domaine de fréquence est très sensible pour détecter et décrypter les mécanismes de transformation de phase, et de nombreuses avancées techniques concernant les sources laser et les filtres sont réalisées de manière à permettre l'accès à ce domaine sur des spectromètres de routine, visant une utilisation dans le domaine pharmaceutique. Ce travail met en lumière l'apport de la spectroscopie Raman dans le domaine pharmaceutique, en montrant la méthodologie à suivre pour accéder à une information originale, difficilement accessible voir inaccessible par d'autres techniques.

Référence

1. Myrick, M.L., M. Baranowski, and L.T.M. Profeta, *An Experiment in Physical Chemistry: Polymorphism and Phase Stability in Acetaminophen (Paracetamol)*. Journal of Chemical Education, 2010. **87**(8): p. 842-844.
2. Perlovich, G.L., T.V. Volkova, and A. Bauer-Brandl, *Polymorphism of paracetamol : RRRelative stability of the monoclinic and orthorhombic phase revisited by sublimation and solution calorimetry*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2007. **89**(3): p. 767-774.
3. Burger, A. and R. Ramberger, *On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I*. Microchimica Acta, 1979. **72**(3): p. 259-271.
4. Burger, A. and R. Ramberger, *On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. II*. Microchimica Acta, 1979. **72**(3): p. 273-316.
5. Sacchetti, M., *Thermodynamic Analysis of DSC Data for Acetaminophen Polymorphs*. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 2000. **63**(2): p. 345-350.
6. Yu, L., *Inferring thermodynamic stability relationship of polymorphs from melting data*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1995. **84**(8): p. 966-974.
7. Latreche, M., et al., *Using Milling to Explore Physical States: The Amorphous and Polymorphic Forms of Sulindac*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019.

Annexe 1

Using milling to explore physical states: The amorphous and polymorphic forms of sulindac

M. Latreche, J.F. Willart, M. Guerin, A. Hédoux, F. Danède

*Univ. Lille, CNRS, INRA, ENSCL, UMR 8207
UMET - Unité Matériaux et Transformations
F-59000 Lille, France*

Corresponding author: Jean-Francois.Willart@univ-lille1.fr

Abstract

This paper shows how milling can be used to explore the phase diagram of pharmaceuticals. This process has been applied to sulindac. A short milling has been found to trigger a polymorphic transformation between form II and form I upon heating which is not seen in the non-milled material. This possibility was clearly demonstrated to result from crystalline micro strains induced by the mechanical shocks. A long milling has been found to induce a total amorphization of the material. Moreover, the amorphous fraction produced during milling appears to have a complex recrystallization upon heating which depends on the milling time. The investigations have been mainly performed by differential scanning calorimetry and powder X-ray diffraction.

1. INTRODUCTION

Mechanical milling of powders is a usual process used in the course of drug formulation to reduce the particle size. However this process may also change the physical state of the end product^[1-3], leading sometimes to an amorphization^[4-10] and sometimes to a polymorphic transformation^[11-15]. It appears, that amorphizations mainly occur when milling is performed below the glass transition temperature (T_g) of the material while polymorphic transformations mainly occur when milling is performed above T_g ^[13, 16, 17]. These transformations are expected to be governed by a competition between a mechanical disordering process and a thermally activated recrystallization. This competition explain that most materials only amorphize when they are milled below T_g since it is in the glass transition temperature range that the molecular mobility - which drives the crystallization - decreases the most rapidly. In some cases, the milling does not induce any apparent structural changes, but the microstructural changes it induces (size of crystallites, crystalline defects and lattice distortions) can strongly modify the physical stability of the material. This can lead for instance to polymorphic transformations upon heating^[18] which do not occur in the non-milled crystal. Transformations induced by – or triggered by – milling have thus a strong repercussion on both the physical stability and the bioavailability of drugs^[24]. That's why they have to be fully understood to be perfectly controlled^[25, 26]. Moreover, they can also be used in a positive way to investigate further the phase diagram (polymorphism and relative stability of polymorphs) of pharmaceutical materials.

Sulindac ($C_{20} H_{17} F O_3 S$) is a nonsteroidal anti-inflammatory agent with a rich polymorphism. Three crystalline polymorphs were already reported: Forms I (CCDC number DOHREX01) and II (CCDC number DOHREX) which have respectively the space groups $P2_1/c$ ^[27] and $Pbca$ ^[28], and form III whose structure has not yet been determined. The melting temperature and the melting enthalpy of form I have been found to be $T_m^I = 187^\circ C$ and $\Delta H_m^I = 66 J/g$ and those of form II has been found to be

$T_m^{\text{II}} = 186^\circ\text{C}$ and $\Delta H_m^{\text{II}} = 85 \text{ J/g}$. According to burgers' laws^[29], since the highest melting point is associated to the lowest enthalpy of melting, form I and II are expected to form an enantiotropic system. This point, is also expected from the solubility curves of forms I and II in ethyl acetate which have been determined by Tung et al.^[30] in the temperature range $[6^\circ\text{C} ; 54^\circ\text{C}]$. By extrapolation to higher temperatures, these curves are expected to cross around 160°C which suggests an inversion of the physical stability of forms II and I at this temperature. However, up to now, the transition between these two forms was never directly observed in the solid state suggesting that form II can be easily overheated above its expected transition temperature toward form I.

The objective of this paper is to investigate further the phase diagram of sulindac using original thermo-mechanical treatments. We will show, in particular, how the transition $\text{II} \rightarrow \text{I}$ can be easily triggered by a short milling process of form II and the causes of this triggering will be discussed in details. It will also be shown that a long milling leads to a total solid state amorphization of sulindac, which then shows a complex recrystallization pattern upon heating.

2. EXPERIMENTALS

Crystalline sulindac was provided by SIGMA[®] life science and used without any further purification.

Amorphous sulindac (quenched liquid) was prepared by heating (5°C/min) the above crystalline form in a DSC furnace up to the melting point, and by cooling (20°C/min) the melt to 20°C immediately after melting to avoid any potential thermal degradation. 100 mg of quenched liquid were thus produced by cumulating DSC heating batches of about 10 mg.

Ball milling was performed with a high energy planetary mill (Pulverisette 7 – Fritsch) using ZrO₂ milling jars of 43 cm³ with seven balls (Ø=15 mm) of the same material. 1 g of sulindac powder was placed in the planetary mill corresponding to a ball:sample weight ratio of 75:1. The rotation speed of the solar disk was set to 400 rpm which corresponds to an average acceleration of the milling balls of 5 g ($g = 9.81 \text{ ms}^{-2}$ is the acceleration of gravity). We took care to alternate milling periods (typically 10 min) with pause periods (typically 5 min) in order to limit the mechanical heating of the sample.

Differential Scanning Calorimetry (DSC) experiments were performed with a Discovery micro calorimeter of TA Instruments. During all the measurements the calorimeter head was flushed with highly pure nitrogen gas. Temperature and enthalpy readings were calibrated using pure indium at the same scan rates used in the experiments. All DSC scans (heating and cooling) reported in the figures were performed at the rate of 5°C/min. The samples have been placed in open pans (pans with no lid) in order to allow any water absorbed during the milling process to evaporate upon heating. As recommended by the manufacturer small sample size (typically 4 mg) were used to achieve good resolution and good thermal conductivity.

Powder X-ray diffraction (PXRD) experiments were performed with a PanAlytical X'PERT PRO MPD diffractometer ($\lambda_{\text{CuK}\alpha} = 1.5418 \text{ \AA}$ for combined $\text{K}\alpha_1$ and $\text{K}\alpha_2$) equipped with an X'celerator detector (Almlo, The Netherlands). Samples were placed into Lindemann glass capillaries ($\text{\O} = 0.7\text{mm}$) and installed on a rotating sample holder to avoid any artifacts due to preferential orientations of crystallites. Thermal treatments at a given temperature have been systematically carried out in the DSC device, using heating parameters identical to those used for the DSC investigations. All samples were thus heated at $5^\circ\text{C}/\text{min}$ (or $0.5^\circ\text{C}/\text{min}$ when specified) at a given temperature, annealed at this temperature for 15 min to allow any transformation to reach completion, and then cooled to 20°C at $20^\circ\text{C}/\text{min}$. The samples were then removed from the DSC pan, placed in a Lindeman capillary and analysed by PXRD. This protocol guaranties a very accurate control of the sample temperature and a perfect coherence between DSC and PXRD data. All X-ray diffraction patterns have thus been recorded at room temperature (RT), which has the advantage of avoiding any shift of Bragg peaks due to temperature changes and makes it possible the direct comparison of all diffraction patterns of the paper.

Thermogravimetric analysis (TGA) were performed with a Q500 TGA from TA Instruments (Guyancourt, France). Samples were placed in open aluminum pans, and the furnace was flushed with a highly pure nitrogen gas ($50 \text{ mL}/\text{min}$). The temperature reading was calibrated using the Curie points of alumel and nickel, while the mass reading was calibrated using balance tare weights provided by TA Instruments. All TGA scans were performed at $5^\circ\text{C}/\text{min}$.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1 Amorphization by melt quenching

Figure 1 shows the X-ray diffraction pattern of commercial sulindac (black line). It shows many sharp Bragg peaks indicating the crystalline character of the material. The position of these Bragg peaks corresponds to the polymorphic form II of sulindac characterized by the *orthorhombic Pbc*a space group^[28] [Koo and *al.* CSD: refcode DOHREX (code CCDC: 1143612)]. Figure 2 shows DSC heating scans (5°C/min) of commercial sulindac. Run 1 corresponds to the heating of the crystal. It only shows a well-defined endotherm at high temperature corresponding to the melting of form II. The melting temperature and the melting enthalpy are respectively $T_m = 186^\circ\text{C}$ and $\Delta H_m = 85 \text{ J/g}$. These values are consistent with those already reported in the literature^[31]. The TGA scan (5°C/min) of the crystal is also reported in the insert of figure 2. It shows a noticeable loss of mass above 200°C corresponding to a chemical degradation of the material. This degradation occurs at least 10°C above the melting point so that sulindac can be safely melted provided that the melt be cooled immediately after the end of the melting process. Run 2 corresponds to the cooling (5°C/min) of the melt obtained after run 1. It does not show any signature of exothermic recrystallization which indicates that the liquid can be easily undercooled in the DSC at 5°C/min. Run 3 corresponds to the heating of the undercooled liquid. It shows a C_p jump ($\Delta C_p = 0.40 \text{ J/g}^\circ\text{C}$) characteristic of a glass transition at $T_g = 75^\circ\text{C}$. No exothermic recrystallization can be detected at higher temperatures. Sulindac thus appears to be a good glass former which is reluctant to recrystallization when heated with a moderate heating rate (5°C/min).

3.2 Amorphization by mechanical milling

The crystalline form II of sulindac has been milled in a planetary mill during 10 hours. The X-ray diffraction pattern of the milled material is reported in figure 1. It appears that the Bragg peaks characteristic of the initial crystalline form II have totally disappeared giving rise to a halo identical to that of the quenched liquid also reported in figure 1 for comparison. This strongly suggests that sulindac has undergone a solid state amorphization during the milling process. The heating DSC scan of the milled material is reported in figure 2 (run 4). It shows a Cp jump at Tg = 75°C characteristic of the glass transition of sulindac and at higher temperature a sharp recrystallization exotherm ranging from 95°C to 110°C. These two events indicate that a solid state amorphization of sulindac has occurred during the 10 hour milling and that the amorphous state thus obtained has a glassy character. Moreover, the amplitude of the Cp jump at Tg and the enthalpy of the recrystallization indicate that the amorphization is total. It must be noted that, for identical heating conditions, the amorphous state obtained upon milling recrystallizes unavoidably upon heating (run 4) while the quenched liquid does not (run 3). This reveals a greater physical stability of the quenched liquid over the amorphous state obtained by milling the crystal. The easier recrystallization of milling induced amorphous materials is a usual feature which can have different origins: (1) Remaining crystalline nuclei which have slipped through the milling^{8,9} can trigger the recrystallization process. (2) A different local order in the milled material can facilitate the recrystallization by changing the nucleation and growth properties of the crystalline form ¹⁰. (3) The larger specific surface of the milled material can also promote the crystallization as molecular mobility is higher at the surface than in the bulk ^[18-20]. The X-ray diffraction pattern of the milled sample, recorded at room temperature after its recrystallization at 115°C is reported in figure 1. The recrystallization was achieved in the DSC device by heating (5°C/min) the milled materials up to 115°C, annealing at this temperature for 15 min and cooling (20°C/min) to 20°C (see section 2 for details). The diffractogram shows many well defined Bragg

peaks which are characteristic of the polymorphic form I of sulindac^[27] (space group: monoclinic $P2_1/c$, CSD: refcode DOHREX01 (code CCDC: 637252)). No trace of the initial form II can be detected which indicates that the recrystallization of amorphous sulindac obtained by milling the crystal takes place entirely towards the form I.

The amorphization kinetics of sulindac upon milling has been investigated by PXRD and DSC. Figure 3a shows X-ray diffraction patterns recorded after different milling times, ranging from 0 to 10 hours. One can note a rapid decrease of the Bragg peak intensity accompanied by the development of an underlying broad halo which reflects the progressive amorphization of the material. The evolution is also marked by a strong broadening of the Bragg lines. This reflects a microstructural evolution of the remaining crystalline fraction which can be attributed to a strong crystallite size reduction and to the development of lattice strains upon milling. The disappearance of Bragg peaks is quite rapid so that after two hours of milling the milled material appears to be totally X-ray amorphous. No further modification of the PXRD pattern can be observed for longer milling times. Figure 3b presents the heating DSC scans ($5^\circ\text{C}/\text{min}$) of sulindac recorded after different milling times, ranging from 0 to 10 hours. It shows the progressive development of an exothermic recrystallization which reflects the increasing amorphization with milling time. This recrystallization slightly shifts towards the high temperatures. It ranges from 75°C to 95°C after 5 min of milling while it ranges from 90°C to 105°C after 10 hours of milling. This shift reveals an increasing physical stability of the amorphized fraction as milling progresses. It can be due to an evolution of the structural short range order in the amorphized fractions during milling. We may think, in particular, that the short range order of freshly amorphized fractions shows a reminiscence of the initial crystalline order which progressively vanishes upon further milling. Such an evolution would make the recrystallization upon heating increasingly difficult. The shift of the recrystallization could also be due to the decrease in the number of remaining crystallites as milling progresses. These crystallites are likely to

facilitate the recrystallization of the amorphous fraction through a seeding effect, so that their gradual disappearance makes recrystallization more and more difficult.

The thermograms also show a C_p jump around 75°C whose amplitude increases in parallel with that of the enthalpy of recrystallization. It corresponds to the glass transition of the amorphized fraction. However, for short milling times, the C_p jump is truncated by the recrystallization exotherm which starts before the end of the glass transition. This effect is particularly pronounced for short milling times so that the glass transition cannot be clearly detected for milling times shorter than 10 minutes.

3.3 Recrystallization of milling induced amorphous sulindac

Figure 4, compares the PXRD patterns of sulindac recorded at RT after different milling times (in black) to those recorded after recrystallization at 120°C of the fraction amorphized by the milling (in blue). The recrystallization was achieved in the DSC device by heating (5°C/min) the milled materials up to 120°C, annealing at this temperature for 15 min and cooling (20°C/min) to 20°C (see section 2 for details). For short milling times (e.g. 5 min), after recrystallization, we note a strong enhancement of the intensity of Bragg peaks characteristic of form II and the apparition of tiny peaks of form I indicating that this latter form only exists in the state of traces. On the contrary, for long milling times (e.g. 600 min), the PXRD pattern of the recrystallized sample only shows the Bragg peaks of form I while those characteristic of form II cannot be detected. For intermediate milling times (e.g. 20 min) the PXRD pattern of the recrystallized sample shows both a noticeable enhancement of Bragg peaks corresponding to the initial form II and the clear development of Bragg peaks characteristic of form I. It thus appears that the recrystallization of the amorphized fraction upon heating is complex as both form I and II can develop in proportions which depend on the milling time. This recrystallization occurs toward form II for short milling times, toward form I for long milling times and toward a mixture of the two forms for intermediate milling times.

The recrystallization toward form II for short milling times could be due to a seeding effect of the amorphized fractions by the initial form II not yet amorphized by the milling. The latter disappears progressively during the milling so that the recrystallization is expected to be less and less oriented by the seeding effect. When the sample is totally amorphized, there are no more crystallites of form II and the recrystallization occurs entirely towards form I. The recrystallization toward form II could also be due to an evolution of the short range order of the amorphous fraction during milling. It is possible that the crystallites that have just been amorphized have a local order which exhibits a reminiscence of the crystalline order of the initial phase (form II) which could facilitate the recrystallization toward this phase. This reminiscent order is expected to progressively disappear upon further milling so that the recrystallization occurs no longer toward form II.

3.4 Polymorphic transition II→I upon heating

Interestingly, the thermograms recorded after short milling times (figure 3) show transiently an additional endotherm around 160°C which is not observed in the non-milled sulindac. It develops between 0 and 5 minutes of milling and then decreases for longer milling times to finally totally disappear after 60 minutes of milling. The origin of this peak has been investigated on the sample milled for 5 minutes for which the endotherm is maximum. Figure 5 shows X-ray diffraction patterns of this sample recorded at RT, just after milling and after heating at 120°C and 160°C (see section 2 for details). The black diffractogram has been recorded just after milling. It shows small Bragg peaks characteristic of form II superimposed to a broad diffuse bump. This indicates that the sample is a mixture of amorphous sulindac produced by the milling and remaining crystallites of form II. The red diffractogram has been recorded after heating (5°C/min) the sample at 120°C - i.e. just above the recrystallization exotherm (figure 3b) – annealing at this temperature for 15 minutes and cooling (20°C/min) to

20°C. It shows the decrease of the diffuse bump and a strong enhancement of the intensity of Bragg peaks of form II. Some tiny Bragg peaks characteristic of form I can however also be detected (e.g. at $2\theta = 10.85^\circ$). The recrystallization thus appears to occur mainly toward form II. The blue diffractogram has been recorded after heating (5°C/min) the sample at 160°C, annealing at this temperature for 15 minutes and cooling (20°C/min) to 20°C. It shows a strong decrease of Bragg peaks characteristic of form II and a strong increase of those characteristic of form I. The endotherm around 160°C thus corresponds to a partial polymorphic transformation of form II toward form I. This is the first direct observation of this transition in sulindac, and its endothermic character definitely proves that forms I and II are enantiotropically related.

It must be noted that for milling longer than 5 minutes the endotherm at 160°C progressively disappears to finally vanishes after 60 minutes of milling. For this milling time, the sample is almost totally amorphous while the recrystallization upon heating still produces a significant amount of form II (figure 4). This indicates that the transition II → I upon heating mainly concerns the fraction of form II not yet amorphized by the milling, and not that resulting from the recrystallization of the milling induced amorphous fraction.

One can also wonder why the transformation II → I occurs in the very shortly milled material while it is not detected in the absence of milling. Two main features distinguishing the milled and non-milled materials can be responsible for this difference. Upon heating, just before the transformation II → I, the material milled for 5 minutes is made of defective crystallites of form II not yet amorphized, mixed with non-defective crystallites of form I and II arising from the recrystallization of the amorphous fraction previously generated by the milling. On the contrary, the non-milled material is free of form I and crystallites of form II are not defective. These two essential differences suggest two possible scenarios which can trigger the transformation II → I upon heating:

- In the scenario 1, we might think that the traces of form I developing during the recrystallization of the milling induced amorphous fraction could act as seeds to trigger the transformation II→I at higher temperature. This could explain that the transformation does not occur in the non-milled material which is free of form I.
- In the scenario 2, the polymorphic transformation could be facilitated by the presence of crystalline defects in the milled form II which increases its Gibbs energy. It could also be promoted by the crystallite size reduction which increases the specific surface of the powder where nucleation and growth phenomena are known to be much faster than in the bulk^[23].

To test the scenario 1, we have produced a sample made of non defective crystallites of form II seeded with crystallites of form I. This sample has been obtained in three steps: (1) Amorphous grains have been obtained by milling form II during 10 hours. (2) These amorphous grains have been mixed with non-milled crystallites of form II in the ratio [20:80]. (3) The mixture has then been heated (5°C/min) in the DSC device to induce both the wetting of form II by the amorphous fraction above T_g, and then the recrystallization of the amorphous fraction toward form I at higher temperature. Such a protocol makes the contact between forms I and II much better than in a simple physical mixture of the two crystalline forms. It is thus expected to enhance any potential seeding effect. The heating DSC scan of the seeded form II (run1) is reported in figure 6. It shows the effective recrystallization of the amorphous fraction between T_g and 110°C. Moreover, the diffractogram of the recrystallized sample recorded after heating the mixture up to 120°C is reported in figure 7a. It shows clearly the development of Bragg peaks characteristic of form I which confirms that the recrystallization has mainly occurred toward this form. At this point, the sample thus appears to be made of non-defective crystallites of form II seeded with crystallites of form I. However, upon further heating, the DSC run 1 of figure 6 does not reveal any sign of the polymorphic transformation around 160°C. Moreover, the X-ray diffraction

pattern recorded after heating the sample to 160°C (figure 7a) does not show any changes. These two results thus prove that a massive seeding of form II by form I does not trigger, by itself, the polymorphic transformation II→I.

To test the scenario 2, we have produced a sample made of strongly defective crystallites of form II without any crystallite of form I. Such a sample cannot be obtained simply by milling form II at RT as a noticeable amount of amorphous sulindac would be unavoidably produced. It has thus been obtained by milling the crystalline form II at high temperature (130°C) for 5 minutes. This high temperature milling has been performed by equilibrating the milling jar containing the sample at 130°C in an external oven and then by milling the material at RT for 1 minute using the hot milling jar. The two previous steps were repeated 5 times to reach an effective milling time of 5 minutes at high temperature. The decrease of the milling jar temperature during the one minute milling stage at RT has been followed using an infrared thermometer. It appears that the temperature drop within one minute is about 3-5°C so that it can be estimated that the material has been milled at a temperature ranging between 125°C and 130°C. The DSC run 3 in figure 6 has been recorded after the 5 minute milling at high temperature. It does not show any trace of glass transition or any sign of exothermic recrystallization which indicates that the material does not contain any amorphous fraction after the high temperature milling. This behavior contrasts with that observed after the 5 minutes milling at RT where noticeable amorphization was detected (figure 3b). The absence of amorphization in the case of the high temperature milling is due to the fact the milling has been performed above the glass transition temperature of sulindac ($T_g = 75^\circ\text{C}$). In this conditions, any amorphous fraction produced during the milling rapidly recrystallizes during the milling itself. Since this recrystallization involves tiny fractions of amorphized sulindac, it is expected to occur toward form II as it is the case for sulindac shortly milled at RT (figure 4). This behavior is confirmed by the X-ray diffraction patterns of figure 7c recorded at RT just after the hot milling stage, which does not show any trace of form I. Hot milling was thus able to produce defective form

II not contaminated by form I nor by an amorphous fraction which could recrystallize toward form I upon heating. The DSC scans of figure 6 (runs 2 and 3) recorded after 2 and 5 minutes of milling at 130°C also show that the hot milled form II undergoes the polymorphic transformation II→I around 160°C. Moreover, the endotherm signaling the transformation increases with the milling time at high temperature indicating that the longer the milling the more complete the transformation II → I upon heating. This behavior is confirmed by the X-ray diffraction patterns of figures 7b and 7c recorded at RT after heating (5°C/min) the hot milled samples at 160°C - i.e. just above the II→I transformation – annealing at this temperature for 15 minutes and cooling (20°C/min) to 20°C. They show a strong increase of Bragg peaks characteristic of form I to the detriment of those characteristic of form II and this behavior appears to be all the more pronounced that that milling time is long. This clearly proves that the transformation II→I upon heating is triggered by the defects generated by the milling process.

Since the transformation II→ I is triggered by the damages induced by the mechanical chocks, the evolution of the microstructure of form II upon both milling and heating has been analyzed in details. Figure 8 shows the X-ray diffraction patterns of sulindac form II recorded before milling (in black) and just after a 10 minutes milling at 130°C (in red). Clearly, the Bragg peaks characteristic of form II (e.g. at $2\theta = 9.67^\circ$) are broader after milling. This broadening generally reflects both a crystallite size reduction and / or the development of micro strains in the crystalline lattice. A detailed analysis of the diffractions lines by Rietveld refinement (comparison between a simulated diffraction pattern and the experimental one) has been performed using MAUD software^[37] on each whole PXRD pattern (see ref ^[38] for more details). The diffractometer set-up contribution to broadening of the diffraction peaks has been determined using a NAC ($\text{Na}_2\text{Ca}_3\text{Al}_2\text{F}_{14}$) references provided by NIST. Such calculations allows the determination of the crystallite size and micro strains (local fluctuations of interreticular distances d , which can be expressed by $\epsilon = \frac{\Delta d}{d}$) for each pattern. These data are reported in the insets of figure 8. They indicate that milling induces a strong decrease

of the average crystallite size d ($d = 580$ nm before milling and $d = 60$ nm after milling) and a strong increase of the lattice strains ε ($\varepsilon = 0.0017$ before milling and $\varepsilon = 0.0038$ after milling). Figure 8 also shows the X-ray diffraction patterns of milled sulindac recorded at RT after heating the milled sample at 160°C using a slow ($0.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) and a fast ($5^{\circ}\text{C}/\text{min}$) heating rate, annealing at this temperature for 15 minutes and cooling ($20^{\circ}\text{C}/\text{min}$) to 20°C . In both cases, we observe an increase of the Bragg peaks characteristic of form I to the detriment of those characteristic of form II which signals the transformation of form II toward form I. However, this transformation is much stronger after the fast heating than after the slow one: 86% against 25% as derived from the analysis of the diffraction lines. Moreover, the Bragg peaks characteristic of the remaining hot milled form II (green and blue lines) after heating at 160°C are found to be much narrower than those recorded just after the milling process (red line). The average crystallite size and the micro strains derived from the analysis of the diffraction lines are reported in the inset of figure 8. It appears that the narrowing of Bragg peak of form II is mainly due to a strong decrease of the micro strains while the crystallite size is almost unchanged. This indicates that the micro strains in the milled crystal decreases during the heating stage and that this decrease is all the more pronounced that the heating rate is small and that the time spent at high temperature is long. The more or less partial character of the transformation must thus be attributed to the healing of crystal defects upon heating.

4. CONCLUSION

In this paper, we have studied the effects of milling on the structure of the crystalline form II of sulindac and on its evolutions upon subsequent heating. We have shown that, during milling, the fraction of crystalline form II decreases while that of amorphous sulindac increases so that a total amorphization occurs in less than 10 h of milling. Upon heating, the amorphous fraction recrystallizes toward forms I and II, the proportion of each form depending strongly on the milling duration. The longer the milling time, the larger the recrystallization toward form I. Interestingly, the crystalline fraction of form II not yet amorphized during the milling, undergoes a polymorphic transformation toward form I upon heating. Up to now, this transformation was never detected as it does not occur in the non-milled form II. This difference of behaviour illustrates how milling can reveal polymorphic transitions and thus clarify the phase diagram of pharmaceutical compounds. In the case of sulindac it proves that form I and II are enantiotropically related. We have also shown that the transition II→I upon heating is essentially triggered by the defects induced by the milling process and not by a seeding effect by form I resulting from the recrystallization of the amorphous fraction of sulindac unavoidably generated by the milling. This was made possible by preparing defective crystalline form II free of any amorphous fraction by high energy milling at high temperature (130°C, i.e. well above T_g).

ACKNOWLEDGEMENTS

This project has received funding from the Interreg 2 Seas programme 2014-2020 co-funded by the European Regional Development Fund under subsidy contract 2S01-059_IMODE

DATA AVAILABILITY

The raw/processed data used in this paper are not available on line.

CAPTIONS:

Figure 1: X-ray diffraction patterns of sulindac recorded at RT:

- form II non milled (black)
- form II milled 10 hours (green) in a planetary mill
- quenched liquid (blue)
- form II milled 10 hours and recrystallized at 115°C (red)

N.B.: Recrystallized samples were prepared in the DSC device. The samples were heated (5°C/min) up to 115°C, annealed at these temperatures for 15 minutes and cooled down to 20°C (20°C/min). See "Experimentals" section for details.

Figure 2: DSC scans (5°C/min) of sulindac:

- run 1: heating of the initial crystalline form II
- run 2: cooling of the melt
- run 3: heating of the quenched melt
- run 4 : heating of form II recorded after 10 h of milling in a planetary mill.

Insert: TGA scan (5°C/min) of crystalline form II.

Figure 3: X-ray diffraction patterns recorded at RT (a) and heating (5°C/min) DSC scans (b) of sulindac recorded after different milling times ranging from 0 to 600 min. The milling times are reported on the left hand side of each thermogram.

Figure 4: X-ray diffraction patterns of sulindac recorded at RT after different milling times as indicated on the left hand side of figure. The black patterns were recorded just after milling. The blue ones were recorded after recrystallization of amorphized fractions at 120°C. The recrystallization was achieved by heating (5°C/min) milled samples to 120°C, annealing at this

temperature for 15 min, and cooling (20°C/min) to 20°C. This thermal treatment was performed in the DSC device as explained in the "Experimentals" section.

Figure 5: X-ray diffraction patterns of sulindac recorded at RT after a 5 minute milling. The black curve was recorded just after milling. The red and blue curves were recorded after heating (5°C/min) the milled material to respectively 120°C and 160°C, annealing at these temperatures for 15 min, and cooling (20°C/min) to 20°C. This thermal treatment was performed in the DSC device as explained in the "Experimentals" section.

Figure 6: DSC heating scans (5°C/min) of sulindac:

Run 1 corresponds to a physical mixture made of 80 % of non-milled commercial crystalline sulindac (form II) and 20 % of amorphous sulindac previously obtained by a 10 hour milling process.

Run 2 and 3 correspond to commercial crystalline sulindac (form II) recorded after respectively 2 and 5 minutes of milling at 130°C (see text for details).

Figure 7: X-ray diffraction patterns of sulindac recorded at RT:

a) physical mixture made of 80 % of non-milled commercial crystalline sulindac (form II) and 20 % of amorphous sulindac previously obtained by a 10 hour milling process. The sample has been analyzed just after mixing and after heating to 120°C and 160°C.

b) and c) commercial crystalline sulindac (form II) milled respectively for 2 and 5 minutes at 130°C (see text for details). Each sample has been analyzed just after milling and after heating the milled material to 160°C.

N.B.: Thermal treatments were performed in the DSC device. The samples were heated (5°C/min) up to 120°C or 160°C, annealed at these temperatures for 15 minutes and cooled down to 20°C (20°C/min). See "Experimentals" section for details.

Figure 8: X-ray diffraction patterns of sulindac form II recorded at RT :

- (—): non-milled
- (—): milled for 10 minutes at 130°C
- (—): milled for 10 minutes at 130°C, and then heated from 20°C to 160°C at 0.5°C/min and cooled to 20°C at 20°C/min in the DSC device
- (—): milled for 10 minutes at 130 °C, and then heated from 20°C to 160°C at 5°C/min and cooled to 20°C at 20°C/min in the DSC device

The insets show the average crystallite sizes (d) and the lattice deformations (ϵ) of each sample derived from the analysis of the X-ray diffraction lines.

Figure 1

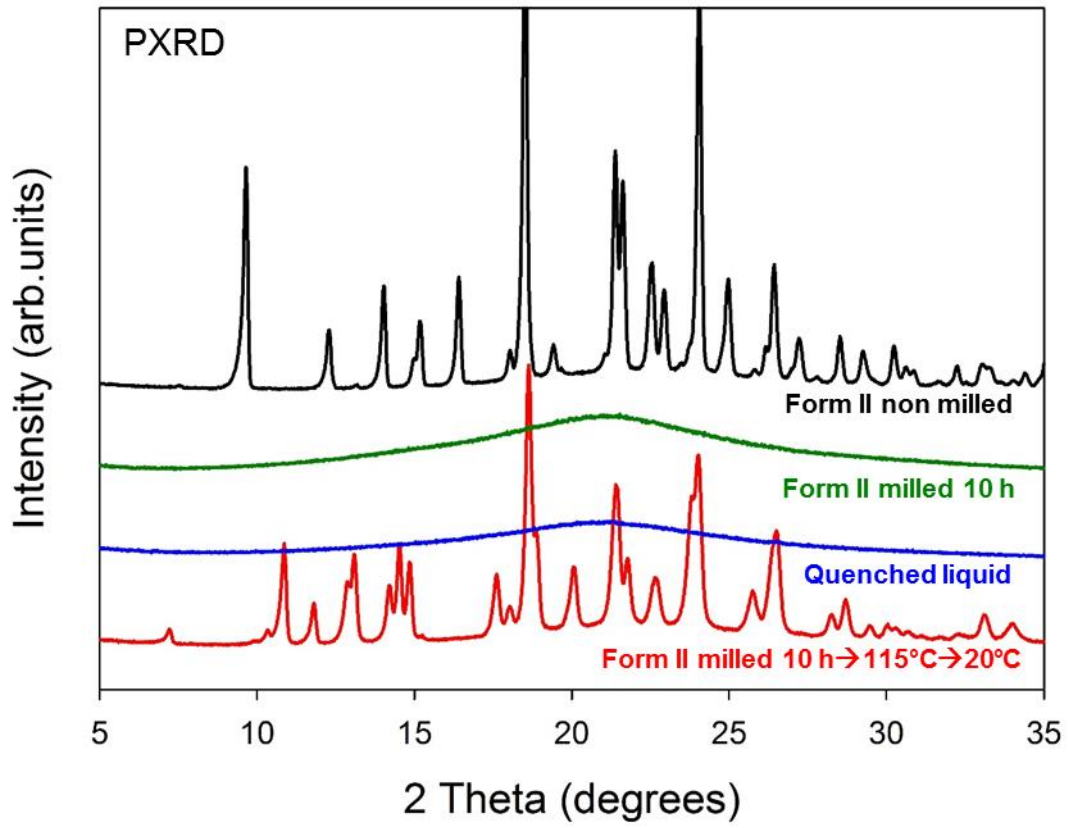


Figure 2

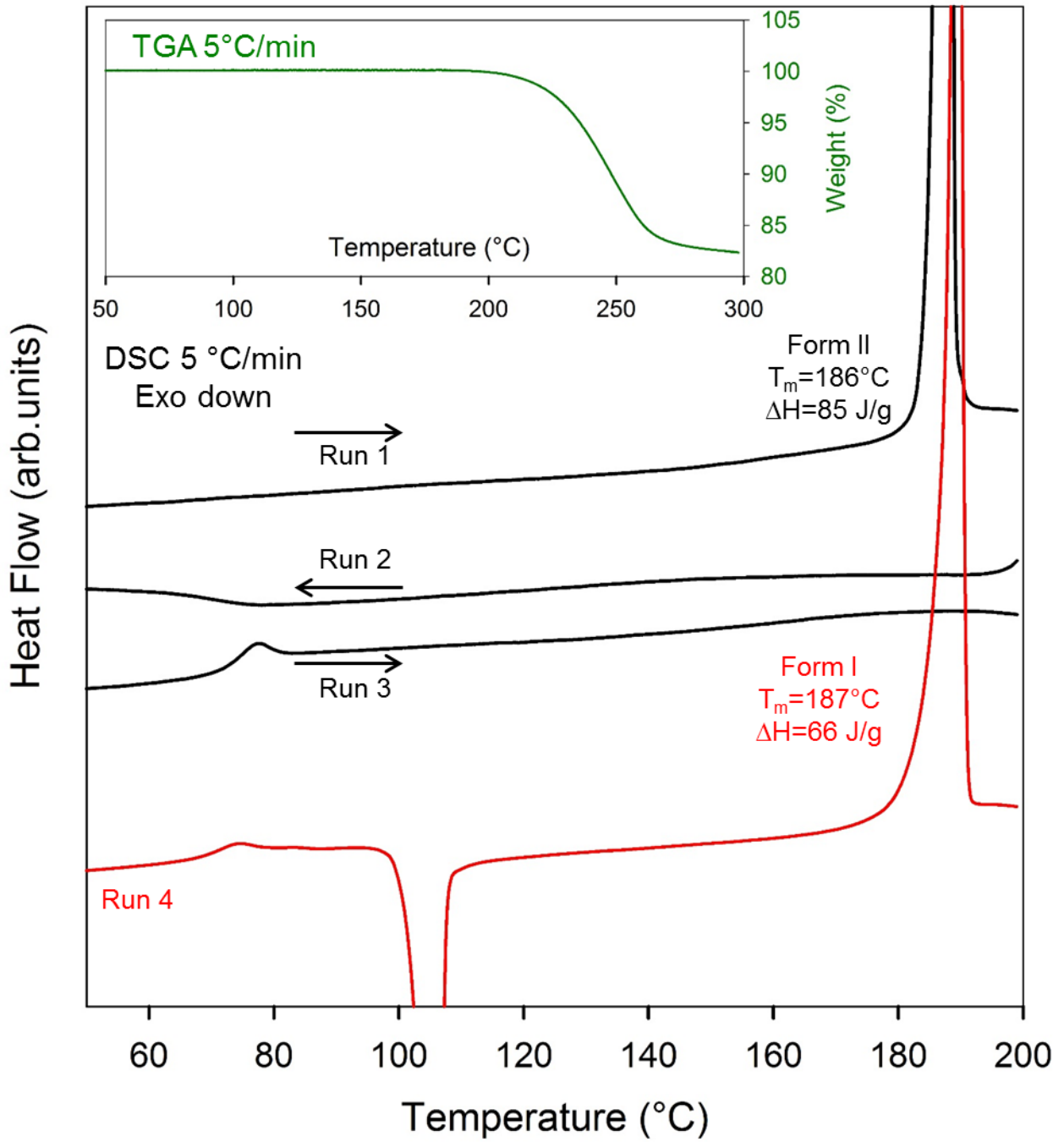


Figure 3

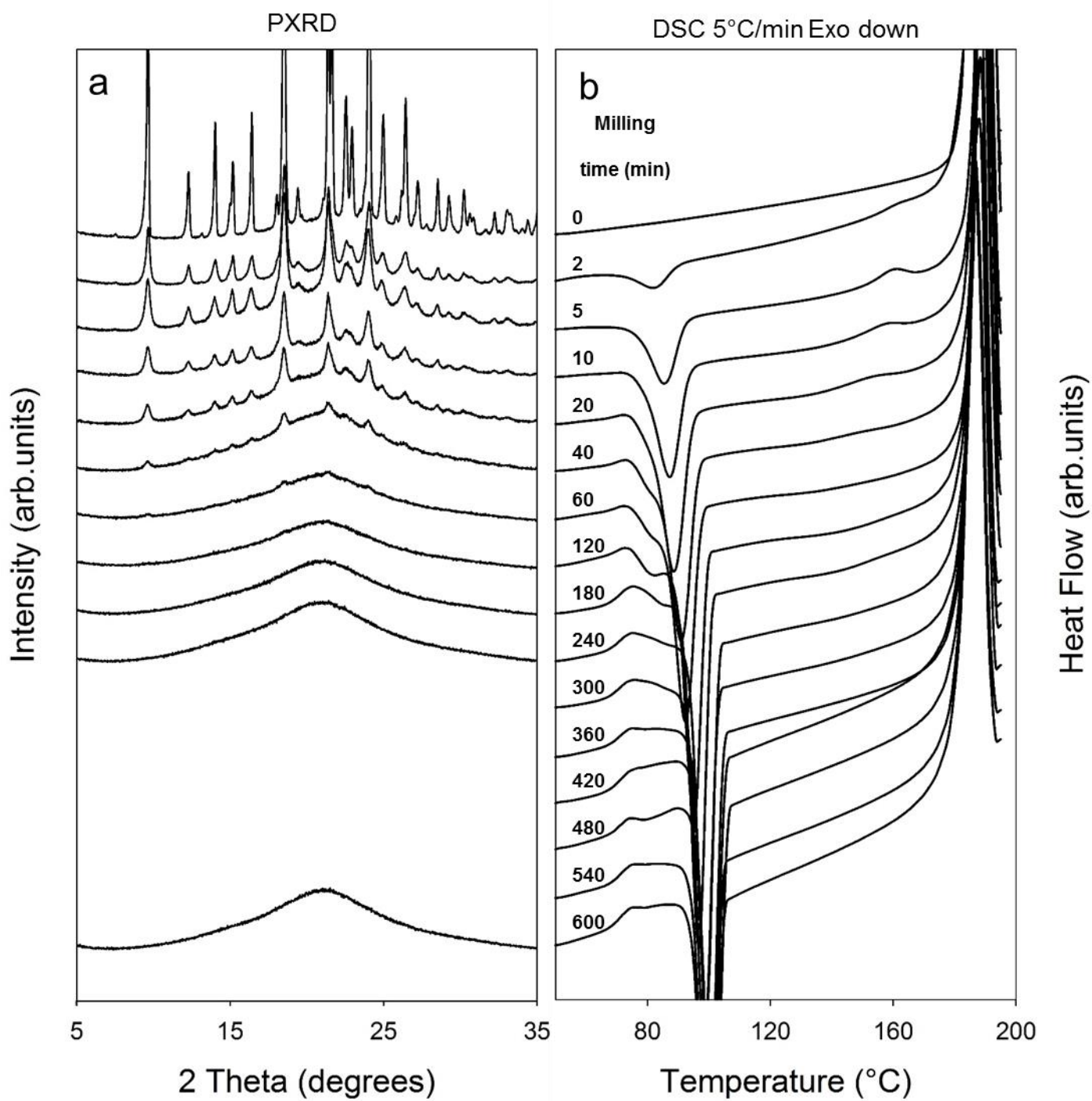


Figure 4

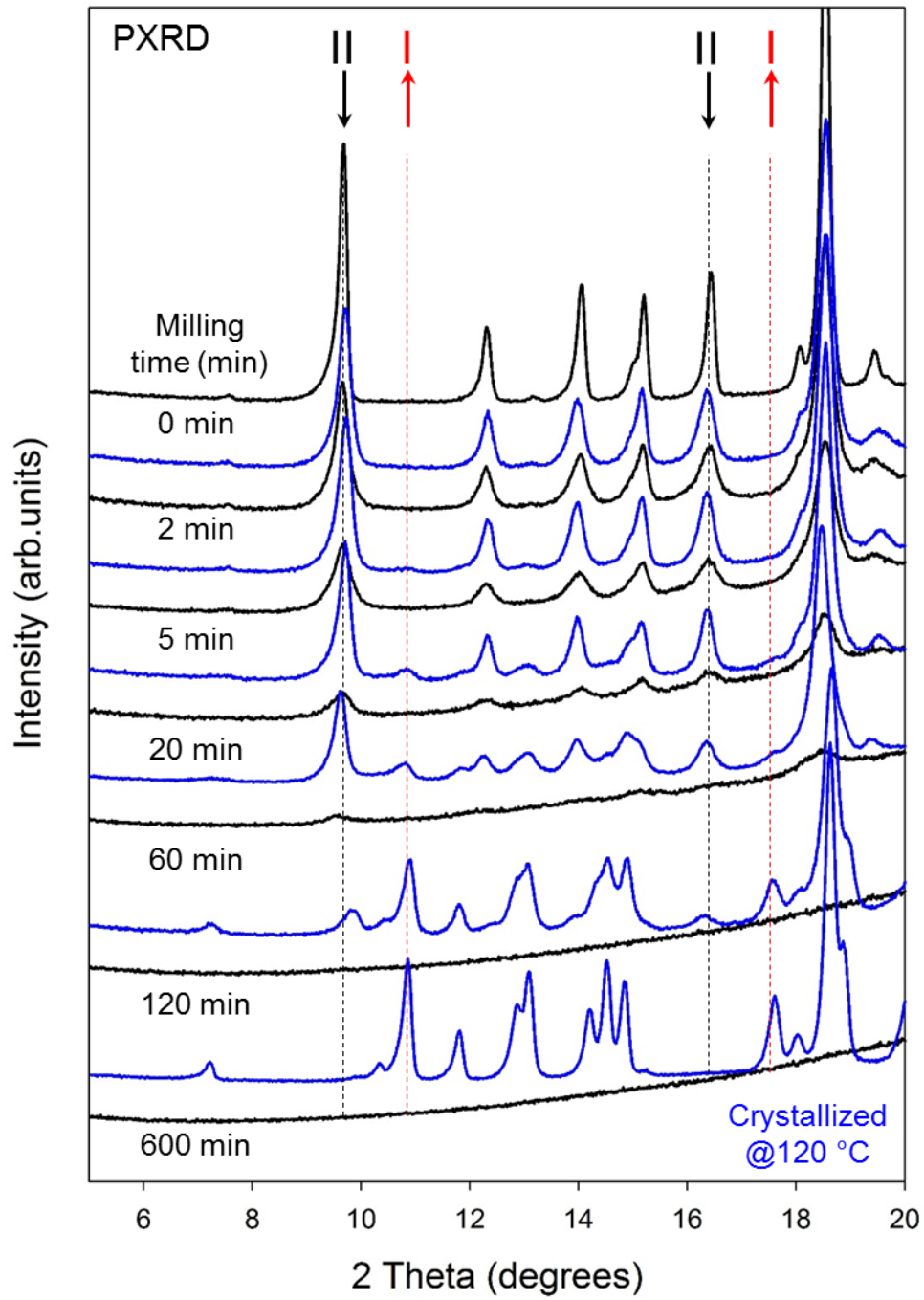


Figure 5

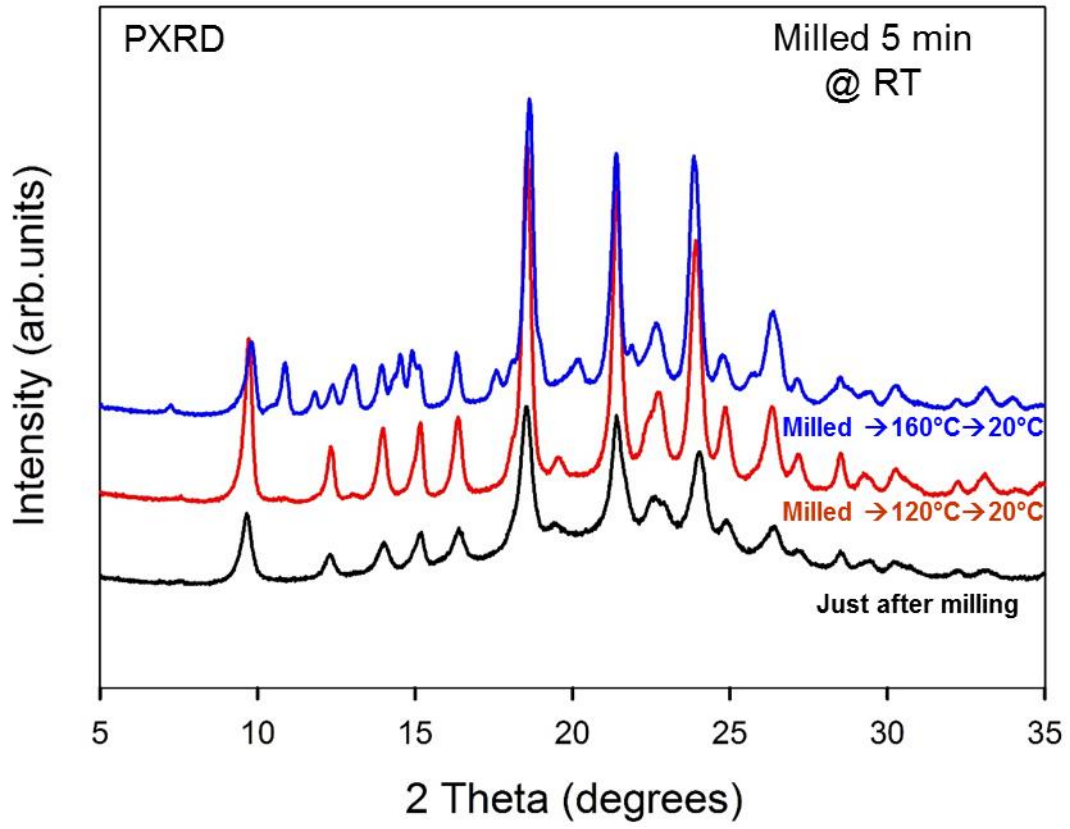


Figure 6

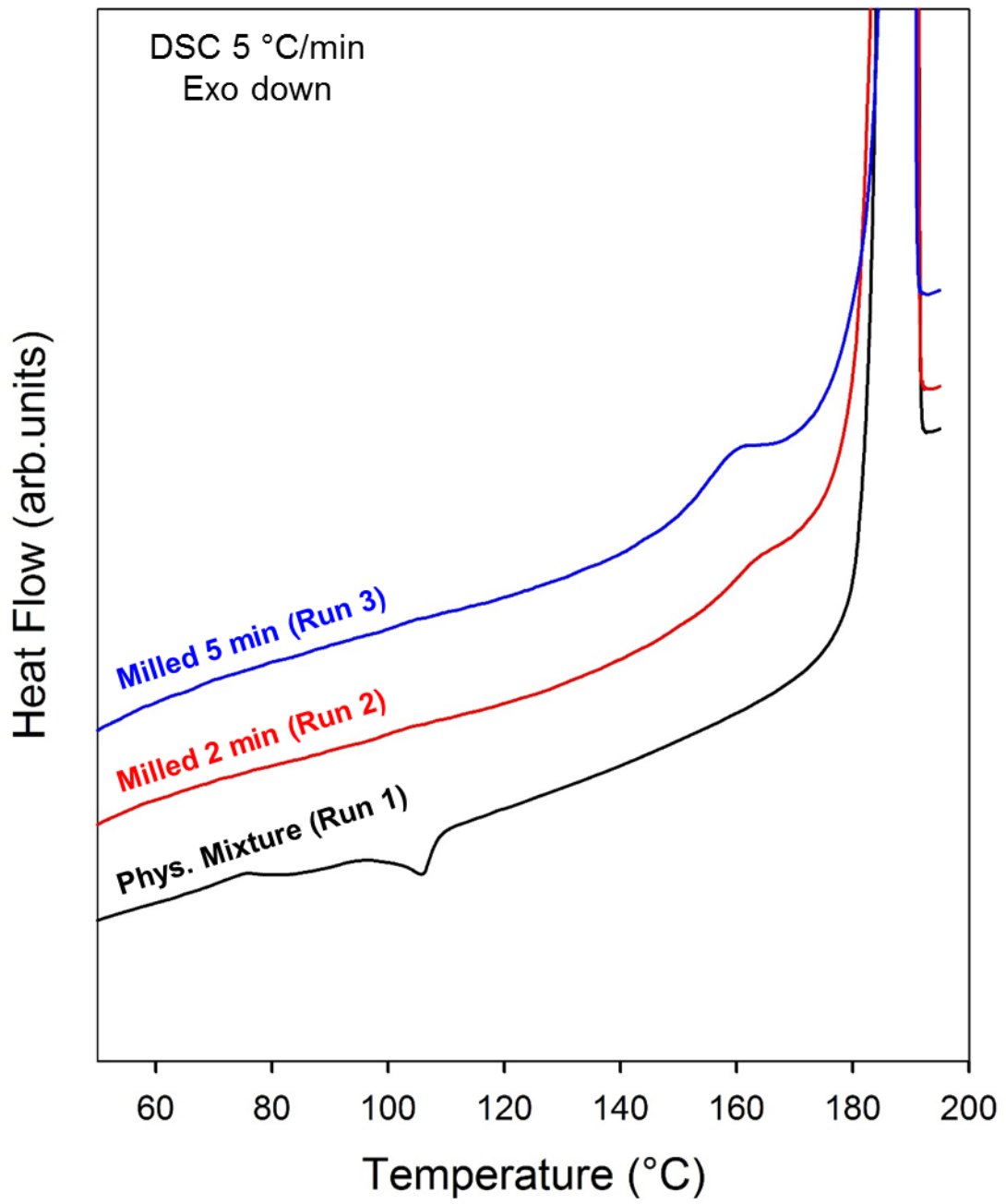


Figure 7

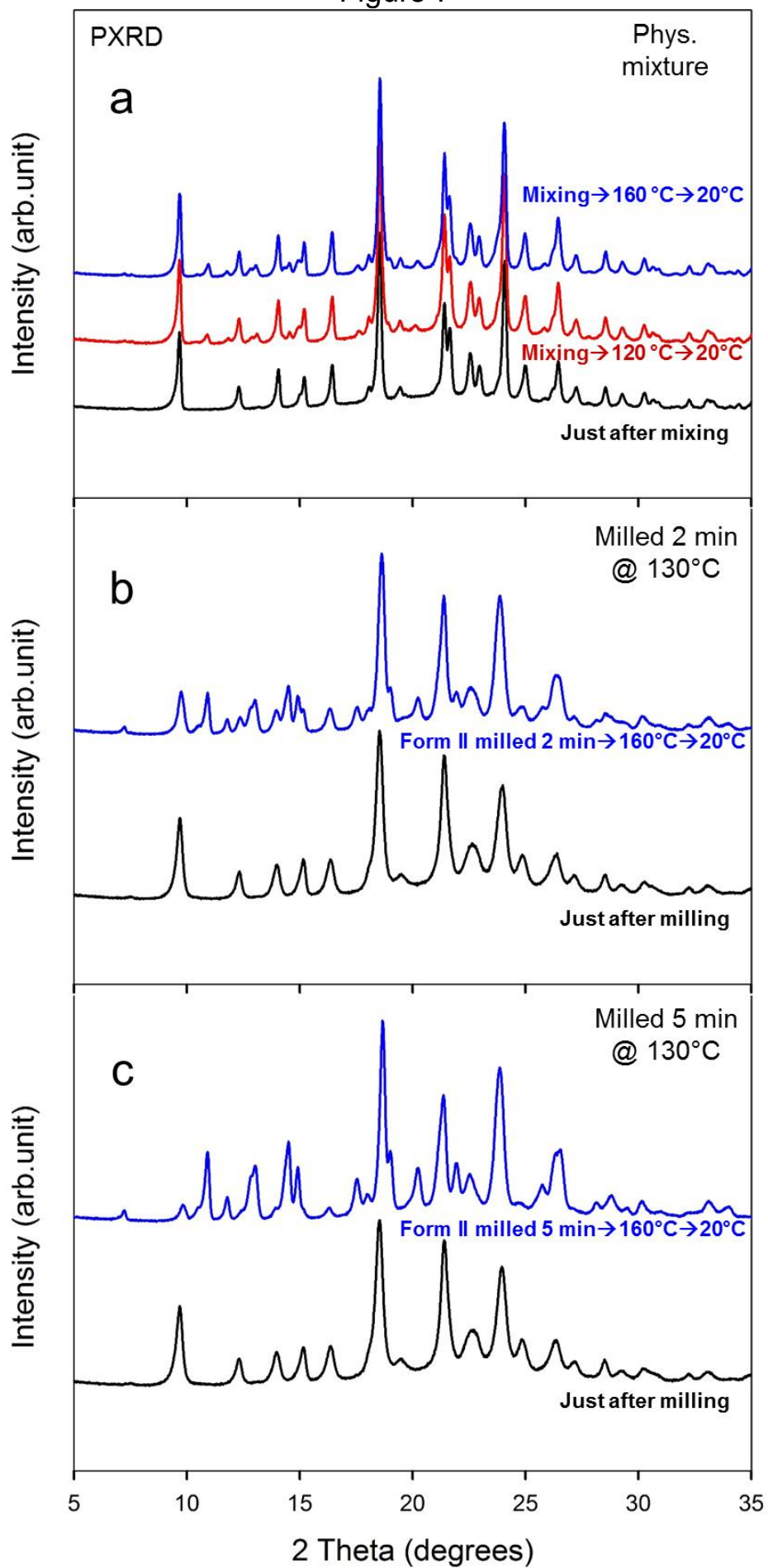
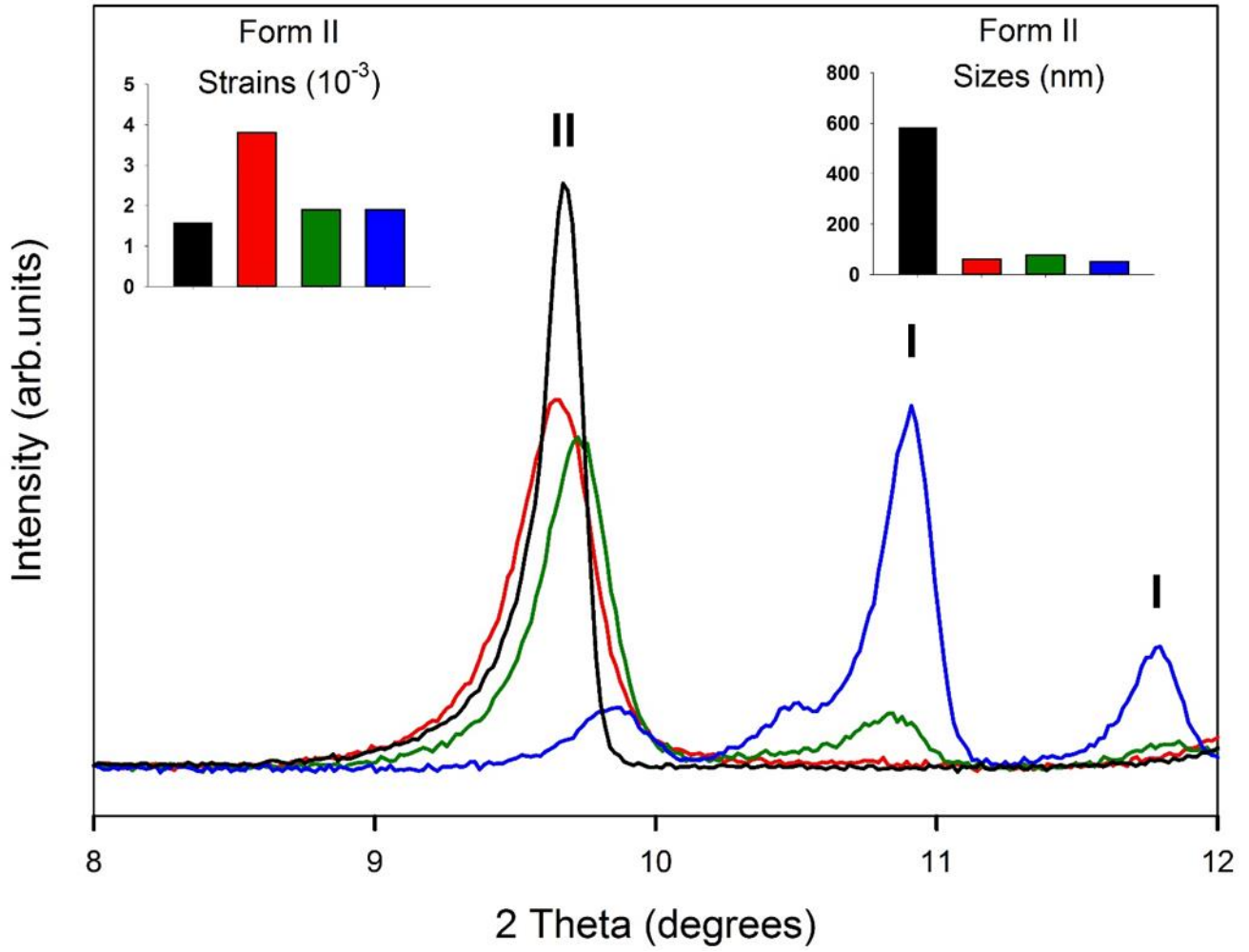


Figure 8



REFERENCES

- 1 J. F. Willart and M. Descamps, *Solid State Amorphization of Pharmaceuticals*, *Molecular Pharmaceutics* **5**, 905 (2008)
- 2 H. G. Brittain, *Effects of mechanical processing on phase composition*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **91**, 1573 (2002)
- 3 M. Descamps and J. F. Willart, *Perspectives on the amorphisation/milling relationship in pharmaceutical materials*, *Advanced Drug Delivery Reviews* **100**, 51 (2016)
- 4 P. Bordet, A. Bytchkov, M. Descamps, E. Dudognon, E. Elkaïm, P. Martinetto, W. Pagnoux, A. Poulain, and J. F. Willart, *Solid State Amorphization of β -Trehalose: A Structural Investigation Using Synchrotron Powder Diffraction and PDF Analysis*, *Crystal Growth and Design* **16**, 4547 (2016)
- 5 N. Dujardin, J. 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**, 78 (2008)
- 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**, 2214 (2013)
- 7 B. Schammé, N. Couvrat, P. Malpeli, E. Dudognon, L. Delbreilh, V. Dupray, É. Dargent, and G. Coquerel, *Transformation of an active pharmaceutical ingredient upon high-energy milling: A process-induced disorder in Biclotymol*, *International Journal of Pharmaceutics* **499**, 67 (2016)
- 8 S. Qi, I. Weuts, S. De Cort, S. Stokbroekx, R. Leemans, M. Reading, P. Belton, and D. Q. M. Craig, *An investigation into the crystallisation behaviour of an amorphous cryomilled pharmaceutical material above and below the glass transition temperature*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **99**, 196 (2010)
- 9 N. Chieng, T. Rades, and D. Saville, *Formation and physical stability of the amorphous phase of ranitidine hydrochloride polymorphs prepared by cryo-milling*, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **68**, 771 (2008)
- 10 N. S. Trasi and S. R. Byrn, *Mechanically Induced Amorphization of Drugs: A Study of the Thermal Behavior of Cryomilled Compounds*, *AAPS PharmSciTech* **13**, 772 (2012)
- 11 P. Martinetto, P. Bordet, M. Descamps, E. Dudognon, W. Pagnoux, and J.-F. Willart, *Structural Transformations of d-Mannitol Induced by in Situ Milling Using Real Time Powder Synchrotron Radiation Diffraction*, *Crystal Growth & Design* **17**, 6111 (2017)
- 12 J. Willart, J. Lefebvre, F. Danede, S. Comini, P. Looten, and M. Descamps, *Polymorphic transformation of the Γ -form of α -sorbitol upon milling: structural and nanostructural analyses*, *Solid State Communications* **135**, 519 (2005)
- 13 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**, 5000 (2008)
- 14 M. Matsuoka, J. Hirata, and S. Yoshizawa, *Kinetics of solid-state polymorphic transition of glycine in mechano-chemical processing*, *Chemical Engineering Research and Design* **88**, 1169 (2010)
- 15 H. G. Brittain, *Polymorphism and solvatomorphism 2010*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **101**, 464 (2012)
- 16 M. Descamps, J. F. Willart, E. Dudognon, and V. Caron, *Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and comilling: The role of T_g* , *Journal of Pharmaceutical Sciences* **96**, 1398 (2007)

- 17 N. Chieng, Z. Zujovic, G. Bowmaker, T. Rades, and D. Saville, *Effect of milling conditions on the solid-state conversion of ranitidine hydrochloride form 1*, *International Journal of Pharmaceutics* **327**, 36 (2006)
- 18 P. F. M. Oliveira, J.-F. Willart, J. Siepmann, F. Siepmann, and M. Descamps, *Using Milling To Explore Physical States: The Amorphous and Polymorphic Forms of Dexamethasone*, *Crystal Growth & Design* **18**, 1748 (2018)
- 19 S. Desprez and M. Descamps, *Transformations of glassy indomethacin induced by ball-milling*, *Journal of Non-Crystalline Solids* **352**, 4480 (2006)
- 20 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*, 1 (2011)
- 21 J.-F. Willart, L. Carpentier, F. Danède, and M. Descamps, *Solid-state vitrification of crystalline griseofulvin by mechanical milling*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **101**, 1570 (2012)
- 22 M. Hasebe, D. Musumeci, and L. Yu, *Fast surface crystallization of molecular glasses: creation of depletion zones by surface diffusion and crystallization flux*, *J Phys Chem B* **119**, 3304 (2015)
- 23 L. Yu, *Surface mobility of molecular glasses and its importance in physical stability*, *Advanced Drug Delivery Reviews* **100**, 3 (2016)
- 24 H. G. Brittain and D. J. W. Grant, in *Polymorphism in Pharmaceutical Sciences, Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, edited by H. G. Brittain (Marcel Dekker, New York, 1999), Vol. 95, p. 279.
- 25 E. Shalaev, M. Shalaeva, and G. Zograf, *The effect of disorder on the chemical reactivity of an organic solid, tetraglycine methyl ester: Change of the reaction mechanism*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **91**, 584 (2002)
- 26 S. Qi, in *Disordered Pharmaceutical Materials* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2016), p. 467.
- 27 A. Llinas, K. J. Box, J. C. Burley, R. C. Glen, and J. M. Goodman, *A new method for the reproducible generation of polymorphs: two forms of sulindac with very different solubilities*, *Journal of Applied Crystallography* **40**, 379 (2007)
- 28 Chung Hoe Koo, Sang Hern Kim, and Wanchui Shin, *Crystal Structure of Antiinflammatory Sulindac*, *Bulletin of the Korean Chemical Society* **6**, 222 (1985)
- 29 A. Burger and R. Ramberger, *On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I. Theory of thermodynamic rules*, *Mikrochimica Acta* **II**, 259 (1979)
- 30 H. H. Tung, E. L. Paul, M. Midler, and J. A. McCauley, *Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective* (Wiley, 2009).
- 31 R. B. Guerra, D. A. Gállico, and B. B. C. Holanda, *A new method for the reproducible generation of polymorphs: two forms of sulindac with very different solubilities*, *J Therm Anal Calorim* **123**, 2523 (2016)
- 32 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**, 209 (2004)
- 33 J. F. Willart, E. Dudognon, A. Mahieu, M. Eddleston, W. Jones, and M. Descamps, *The role of cracks in the crystal nucleation process of amorphous griseofulvin*, *European Physical Journal: Special Topics* **226**, 837 (2017)
- 34 M. Descamps and E. Dudognon, *Crystallization from the amorphous state: Nucleation-growth decoupling, polymorphism interplay, and the role of interfaces*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **103**, 2615 (2014)

- 35 L. Zhu, L. Wong, and L. Yu, *Surface-Enhanced Crystallization of Amorphous Nifedipine*, *Molecular Pharmaceutics* **5**, 921 (2008)
- 36 S. Chen, H. Xi, and L. Yu, *Cross-Nucleation between ROY Polymorphs*, *Journal of the American Chemical Society* **127**, 17439 (2005)
- 37 R. A. Young, *The Rietveld Method* (Oxford University Press, 1995).
- 38 L. Lutterotti, *Total pattern fitting for the combined size–strain–stress–texture determination in thin film diffraction*, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* **268**, 334 (2010)

Annexe 2

Polymorphism versus devitrification mechanism: low-wavenumber Raman investigations in sulindac

Mansour Latreche, Jean-François Willart, Laurent Paccou, Yannick Guinet and Alain Hédoux

Univ. Lille, CNRS, INRA, ENSCL, UMR 8207 - UMET - Unité Matériaux et Transformations, F-59000 Lille, France

ABSTRACT

The polymorphism of Sulindac was investigated by Raman investigations, mainly in the low-wavenumber region in order to analyze the influence of the amorphization method on recrystallization and crystalline form stability. By devitrification of the quenched liquid, it was found that the undercooled liquid crystallizes into Form I, and a polymorphic transformation by cooling Form I toward Form IV, was clearly revealed. The low-wavenumber spectra of polymorphic forms are direct fingerprints of crystals, indicating a degree of disorder of Form IV intermediate between those of the ordered Form II (commercial form) and the relatively disordered Form I. This study has shown the enantiotropic relationship between Forms I and IV and that both the temperature of crystallization and the physical stability of Form I prepared is dependent on the technique used for preparing amorphous sulindac.

Keywords: low-wavenumber Raman spectroscopy – active pharmaceutical ingredient – polymorphism – amorphous – devitrification mechanism

Corresponding author: Alain Hédoux, alain.hedoux@univ-lille.fr

INTRODUCTION

Organic molecular compounds are materials characterized by a significant disparity between weak intermolecular interactions and much stronger intramolecular interactions. This property is responsible for a rich polymorphism in this class of materials often characterized by different molecular associations via H-bonding, and these materials can be easily vitrified by cooling the liquid state or by milling crystalline states below T_g (Willart and Descamps, 2008). Slight temperature or pressure changes can easily induce phase transformation between polymorphs, and devitrification mechanisms are highly dependent on the route of amorphization (Guinet et al., 2016). In the pharmaceutical area, the knowledge of polymorphs and polymorphic transformations is crucial for the drug formulation. It was shown that low-wavenumber Raman spectroscopy (LWRS) is a powerful technique for analyzing devitrification mechanisms and polymorphic transformations (Malfait et al., 2019). The temperature dependence of the quasielastic intensity, detected at very low wavenumbers, provides information on the mechanisms of phase transformations and the degree of disorder of transient metastable states (Guinet et al., 2016; Malfait et al., 2019) detected just above T_g along the ordering process toward the ultimately ordered phase. Additionally, the analysis of collective motions in amorphous (vibrational density of states, $G(\omega)$) and crystalline (lattice modes or phonon peaks) states allows the monitoring of the molecular organization along the ordering process (Malfait et al., 2019). The spectrum of the lattice modes is the crystalline signature of polymorphs closely related to the spatial group of the crystalline state (Hédoux et al., 2013; Hédoux et al., 2009). The development of a new generation of filters with holographic gratings (Larkin et al., 2014) enables measurements of low-wavenumber spectra from a relatively compact and easy to use system. In this context, LWRS becomes extensively used in the pharmaceutical area (Hisada et al., 2015; Koide et al., 2016; Shibata et al., 2015). In this paper we are concerned with sulindac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug which can exist in three polymorphic forms: Form I (CCDC number DOHREX01 Deposition Number 637252), II (CCDC code DOHREX Deposition Number 1143612) and Form IV (CCDC code DOHREX03 Deposition Number 625435) which have respectively the space groups $P2_1/c$ (Llinàs et al., 2007) and $Pbca$ (Koo et al., 1985) and $P2_1/c$ (Grzesiak and Matzger, 2007). Using LWRS, the polymorphism of sulindac was explored from devitrification of amorphous states obtained either by quenching the liquid or by milling commercial Form II of sulindac, in order to analyze the influence of the amorphization method on recrystallization and subsequent polymorphic transformations.

Material and methods

1. Sample

Crystalline sulindac was provided by SIGMA[®] life science (purity $\leq 98\%$) and used as received without any further purification. The as-received material is in the crystalline Form II. Sulindac ($C_{20}H_{17}FO_3S$) is a nonsteroidal anti-inflammatory agent with a rich polymorphism.

2. Instruments

Ball milling was performed with a high energy planetary mill (Pulverisette 7 – Fritsch) using ZrO₂ milling jars of 43 cm³ with seven balls (Ø=15 mm) of the same material. 1 g of sulindac powder was placed in the planetary mill corresponding to a ball:sample weight ratio of 75:1. The rotation speed of the solar disk was set to 400 rpm which corresponds to an average acceleration of the milling balls of 5 g ($g = 9.81 \text{ ms}^{-2}$ is the acceleration of gravity). We took care to alternate milling periods (typically 10 min) with pause periods (typically 5 min) in order to limit the mechanical heating of the sample.

Differential Scanning Calorimetry (DSC) experiments were performed with a Q20 micro calorimeter of TA Instruments. During all the measurements the calorimeter head was flushed with highly pure nitrogen gas. Temperature and enthalpy readings were calibrated using pure indium at the same scan rates used in the experiments. All DSC scans (heating) reported in the figures were performed at the rate of 0,5°C/min. The samples have been placed in open pans (pans with no lid) in order to allow any water absorbed during the milling process to evaporate upon heating. As recommended by the manufacturer small sample size (typically 4 mg) were used to achieve good resolution and good thermal conductivity.

Raman investigations were performed in the low-wavenumber region using a triple monochromator XY Dilor spectrometer. It is a high dispersive system making possible to analyze Raman signal down to 5 cm⁻¹ using the 647.3 nm radiation of an argon-krypton Coherent laser. Powder samples were loaded in capillary pyrex cells hermetically sealed. The temperature of sample was regulated using an Oxford nitrogen flux device that keeps temperature fluctuations within 0.1 °C. The acquisition time was systematically 2 minutes. The cooling and heating runs of amorphous or crystalline sulindac were analyzed by collecting low-wavenumber spectra during a heating ramp at $\dot{T} = \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C} / \text{min}$. Raman investigations were also performed in the molecular fingerprint region using an InVia Renishaw Raman microscope. Spectra were collected in the 400 – 1800 cm⁻¹ spectral range using the 785 nm line from a Renishaw diode. Spectra were collected during heating and cooling runs with the same acquisition time with a THMS 600 Linkam temperature device.

3. Raman analysis in the low-wavenumber region

The analysis of low-wavenumber Raman spectrum (LWRS) of disordered molecular materials, considering molecules as rigid bodies, requires a two steps processing of Raman data. The first step consists to transform the Raman intensity into reduced intensity $I_r(\omega)$ according to (Galeener and Sen, 1978; Shuker and Gammon, 1970):

$$I_r(\omega) = \frac{I_{Raman}(\omega, T)}{[n(\omega, T) + 1]\omega}$$

where $n(\omega, T)$ is the Bose-Einstein factor. This transformation provides the low-wavenumber Raman band shape free of temperature fluctuation. The second step is the fitting procedure described in figure 1, used for determining the two overlapped contributions corresponding to two kinds of molecular motions. The first class corresponds to semi internal/external motions, i.e. large amplitude rotations of a group of atoms within the molecule or the whole molecule giving a contribution to the very low-wavenumber Raman scattering, the so called quasi-elastic

scattering (QES). This type of motions is closely related to order-disorder phase transformations, and their analysis provides information on the mechanism of phase transformations. The QES contribution to the LWRS is generally described by a Lorentzian function centered at zero. It is the dominant contribution in the reduced intensity spectrum, strongly temperature dependent as expected for anharmonic motions (Hédoux, 2016).

The second class corresponds to collective motions providing information on the structural organization of molecules from the short-range order in amorphous states to the long-range order in the crystals. The analysis of this contribution requires removing the QES contribution before the transformation of the reduced intensity into Raman susceptibility according to:

$$\chi''(\omega) = \omega \cdot I_r(\omega)$$

The Raman susceptibility is recognized to be a representation very close to the vibrational density of states (VDOS, $G(\omega)$) providing the vibrational signature to the structural organization in highly disordered states including amorphous states (Hédoux et al., 2001). The lowest wavenumber vibrational component plotted in dashed line in Figure 1 corresponds to the Boson peak, i.e. the universal low-wavenumber vibrational signature of amorphous states. For crystalline states, $\chi''(\omega)$ spectrum is composed of lattice modes characterizing the crystalline fingerprint of polymorphs.

The vibrational contribution to the LWRS has weak linear temperature dependence, closely related to the thermal expansion of the sample. Consequently $I_r(\omega)$ spectra were normalized by the integrated intensity in the 70 – 150 cm^{-1} , corresponding to the spectral containing only collective vibrational bands. The quasielastic intensity (I_{QES}) was obtained by integrating the reduced intensity in the 10 – 30 cm^{-1} range, dominated by the QES.

The 500 – 1600 cm^{-1} fingerprint region was analyzed, but only investigations around 1600 cm^{-1} composed of most intense Raman bands were presented for more clarity, since it was shown that polymorphic forms of sulindac can be identified in the 1550 – 1700 cm^{-1} spectral range (Grzesiak and Matzger, 2007). The analysis of the whole fingerprint region performed after quenching liquid sulindac below T_g , and after milling has shown similar spectra for both amorphous states reached via different routes. This indicates the same molecular conformation in both amorphous states, without signature of chemical degradation. Additionally, the spectra of the fingerprint region in various forms analyzed in the present study are identical to those presented in a previous paper (Grzesiak and Matzger, 2007), including the spectrum of Form IV, obtained from transformation of recrystallized Form I in the present study and directly prepared by polymer-induced heteronucleation (Grzesiak and Matzger, 2007). It is another indication that no change in chemical bonds which have a Raman signature in the 500 – 1600 cm^{-1} region was detected after heating Form II above T_m , after quenching liquid sulindac below T_g , heating the glassy state up to crystallization in Form I, and after cooling Form I toward Form IV.

RESULTS AND DISCUSSION

1. Devitrification of quenched liquid into Form I.

Phase II (as received sulindac) was firstly heated above T_m and rapidly cooled down to room temperature by shifting the nose of the Oxford device. The low-wavenumber spectrum collected after quenching liquid sulindac at room temperature is presented in Figure 1. In a second step, low-wavenumber spectra were collected during heating from 20 up to 170 °C. The temperature dependence of the quasielastic intensity was determined as described in the previous section and plotted in Figure 2. $I_{QES}(T)$ is compared to the DSC trace obtained after the same thermal history and upon the same heating ramp ($\dot{T} = 0.5 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$). Figure 2 shows that the glass transition is detected from Raman data via a change in the slope of the quasielastic intensity (Guinet et al., 2016; Malfait et al., 2019), roughly corresponding to the C_p jump observed from DSC data. The change in the slope of $I_{QES}(T)$ indicating a change in the dynamics of sulindac at T_g , was previously observed for other molecular materials (Guinet et al., 2016; Malfait et al., 2019), and then can be considered as the Raman signature of the glass transition. Upon further heating a drastic decrease of I_{QES} is observed above 140 °C, corresponding to the crystallization of the undercooled liquid into Form I of sulindac. Surprisingly, no crystallization was detected from the DSC trace. This could be induced by a softer quenching procedure used within the DSC apparatus. In Raman investigations the rapid quenching of the liquid can generate cracks in the glassy state thereby promoting nucleation, not in the less rapid cooling process within the furnace of the DSC apparatus. This feature could also indicate a possible influence of the shape of the sample container on the devitrification mechanism.

2. Evidence for 1st order polymorphic transition.

After obtaining Form I, low-wavenumber Raman spectra were collected during a cooling ramp at $\dot{T} = -0.5 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$. Spectra were plotted in Figure 3a in the reduced intensity in the 65 – -50 °C temperature range where a significant change in the low-wavenumber band shape was observed. This change can be mainly described as a discontinuity in the position of the dominant Raman band in the reduced intensity representation. The reversible transformation in the low-wavenumber band shape is observed upon heating in Figure 3b. This discontinuous change in the low-wavenumber band shape reveals a first-order phase transformation between two polymorphs of sulindac. A fitting procedure with mixed Gaussian-Lorentzian shapes was used for analyzing the temperature dependence of the position of the dominant low-wavenumber band. The temperature dependence of the position of this band, plotted in Figure 4, reveals that the 1st order phase transition is characterized by a large hysteresis induced by the coexistence of Forms I and the low-temperature form, in agreement with the temperature dependence of $I_r(\omega)$ spectra plotted in Figures 3a and 3b. It was shown that sulindac crystallizes in solution in form IV under specific conditions (Grzesiak and Matzger, 2007). This crystalline form was characterized by X-ray diffraction and by Raman spectroscopy in the fingerprint region. To identify the form of sulindac detected upon cooling Form I around $T = -20 \text{ }^\circ\text{C}$, Raman spectra were collected in the fingerprint region using the same conditions than for the low-wavenumber analysis. Spectra are plotted in Figure 5a, only around 1600 cm^{-1} for better clarity, since this spectral region allows the identification of polymorphic forms of sulindac. A discontinuity is clearly observed around $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ for Raman bands around 1630 cm^{-1} producing a spectrum similar to that of Form IV in this region (Grzesiak and Matzger, 2007). Consequently, the polymorphic form observed by cooling Form I down to $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ can be assigned to Form IV

revealed by Grzesiak *et al.* The spectra of various polymorphic forms of sulindac plotted in Figure 5b in the 1600 cm^{-1} region at $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, are in good agreement with those collected by Grzesiak *et al.*(Grzesiak and Matzger, 2007).

3. Structural description of polymorphic forms in sulindac

It is well known that the low-wavenumber region corresponds to the crystalline fingerprint of polymorphic forms and gives direct information about the degree of disorder in crystalline states via the number of lattice modes and the low-wavenumber band shape(Hédoux, 2016). For obtaining information about the structural organization in the crystalline and amorphous states, the reduced intensity was converted into Raman susceptibility.

In a first step, Raman susceptibilities of Forms I and II are compared in relation with that of the amorphous state at room temperature in Figure 6a. It is clearly observed that the spectrum of the glassy state roughly corresponds to the envelope of the crystalline Forms I and II. Comparing spectra of Forms I and II shows that Form I is more disordered than the commercial Form II, since it is clearly observed that the number of Raman bands in Form I is smaller and Raman bands in Form I are broader than in Form II.

In a second step, Raman susceptibilities of the three crystalline forms are compared in Figure 6b. It can be observed that the spectrum of Forms IV resembles the spectrum of Form II, except that the lowest wavenumber band in Form II does not exist in Form IV. Consequently the degree of disorder of Form IV can be considered as intermediate between Forms I and II.

The shape of Raman bands in the fingerprint region is closely dependent on the close molecular neighboring. Consequently it is clearly observed in Figure 5b that devitrification induced a crystalline form (Form I) characterized by a molecular packing close to the short-range order of the amorphous state. Form IV appears as an intermediate between the relatively disordered Form I and the ultimately ordered Form II, in agreement with the low-wavenumber analysis.

4. Influence of the devitrification mechanism on FI to FIV transformation

The polymorphic Form I to Form IV transformation was analyzed from Form I obtained by recrystallization of amorphous sulindac prepared by milling at room temperature for 600 minutes. The Raman spectrum of the amorphous state obtained by milling is rigorously similar to that obtained by quenching the liquid state. Raman spectra were collected during a heating ramp for analyzing devitrification of the amorphous state obtained by milling. Using processing of Raman spectra similar to that used for analyzing devitrification of the quenched liquid, allows the comparison of the two devitrification mechanisms via the plot of $I_{\text{QES}}(T)$ in Figure 7. This figure firstly reveals different values of the quasielastic intensity and different temperature behaviors in the glassy state, with a less marked change in the slope for the milled sample observed at lower temperature ($\sim 50\text{ }^{\circ}\text{C}$). The low contribution of the fast dynamics in the milled amorphous powder can be explained from the consideration that fast β motions exhibit a low degree of cooperativity(Fragiadakis and Roland, 2018; Ngai and Paluch, 2004). In this context, the grain size could limit intermolecular cooperativity and thereby the contribution to this fast dynamics in the quasielastic intensity detected in Raman spectroscopy.

In the undercooled liquid $I_{QES}(T)$ curves become superimposed. Secondly, recrystallization in Form I was detected at $T_c \sim 70$ °C, i.e. about 70 °C below recrystallization from the quenched liquid. This indicates a weaker contribution of rapid β -motions in milled amorphous powder at T_c compared with quenched liquid.

Form I obtained by devitrification of the amorphous milled powder was analyzed upon cooling. Spectra during cooling ramp down to -100 °C at $\dot{T} = -0.5^\circ\text{C}/\text{min}$. $I_r(\omega)$ spectra calculated from spectra collected during the cooling run are plotted in Figure 8 between 100 and -100 °C. This figure clearly reveals the absence of phase transition, since no change is detected in the Raman spectrum of Form I, except the decrease of the quasielastic intensity. This absence of Form I to Form IV transition from Form I obtained by devitrification of the amorphous milled powder can be explained from the observation of slight differences in $\chi''(\omega)$ spectra of Form I obtained by devitrification of the two amorphous states, i.e. quenched liquid and amorphous powder, plotted in Figure 9. The spectrum of Form I recrystallized from the amorphous powder has a band shape broader than that of Form I recrystallized from quenched liquid, reflecting a lower degree of crystallization. This indicates that recrystallization from the amorphous powder obtained by milling Form II results in a not completely achieved long-range order. The poor degree of crystallinity of Form I obtained by devitrification of milled amorphous powder could explain that the Form I to Form IV transformation is inhibited. The low degree of crystallinity of Form I resulting from devitrification of the amorphous powder can be interpreted from investigations of devitrification of indomethacin (IMC) amorphized by milling (Hédoux et al., 2009) by micro calorimetry. An isothermal crystallization of the amorphous powder was detected about 20 °C below T_g determined as uncomplete. Upon heating, the crystallization of the residual amorphous powder was observed via a sharp exothermic peak, followed by a broad exothermic feature associated to a mechanism of coalescence. This shows in some cases, the facility of the amorphous milled powder to recrystallize, and also the difficulty to completely recrystallize. Both features could be related to a crystallization mechanism from incipient nuclei and limited to the scale of the grain size.

CONCLUSION

Low-wavenumber investigations have revealed a polymorphic transformation between Forms I and IV in sulindac in the -20 °C – 40 °C temperature range. Form IV appears as an intermediate crystalline state between Forms II and I in the ordering process from the amorphous state toward the stable Form II. It was found that Form IV can be only obtained by cooling Form I resulting from devitrification of quenched liquid. It was shown that the devitrification mechanism of the milled amorphous state is different from that of quenched liquid, as observed in other pharmaceuticals (Guinet et al., 2016), probably because of the lower temperature of crystallization. In these conditions, the long-range order of Form I is not complete that could induce the suppression of the transformation of Form I toward Form IV. The present study also reveals that Form IV can be prepared otherwise than by polymer-induced nucleation (Grzesiak and Matzger, 2007). Additionally, the enantiotropic relationship between Form I and Form IV was clearly shown, contrarily to monotropic relationship revealed by the study of Grzesiak *et*

al. when Form IV is directly prepared by polymer-induced heteronucleation (Grzesiak and Matzger, 2007).

ACKNOWLEDGEMENTS

This project has received funding from the Interreg 2 Seas programme 2014-2020 co-funded by the European Regional Development Fund under subsidy contract 2S01-059_IMODE

Figures

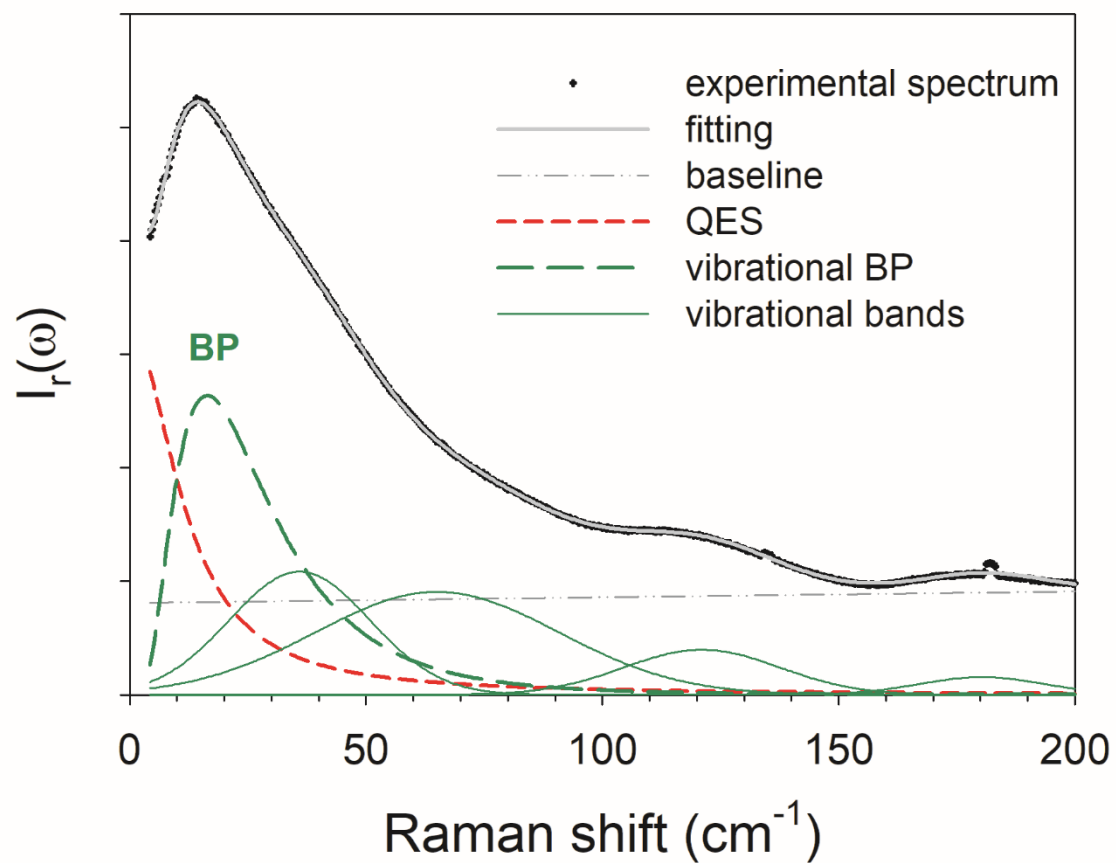


Figure 1: description of the fitting procedure used to analyze separately the quasielastic and the vibrational contributions

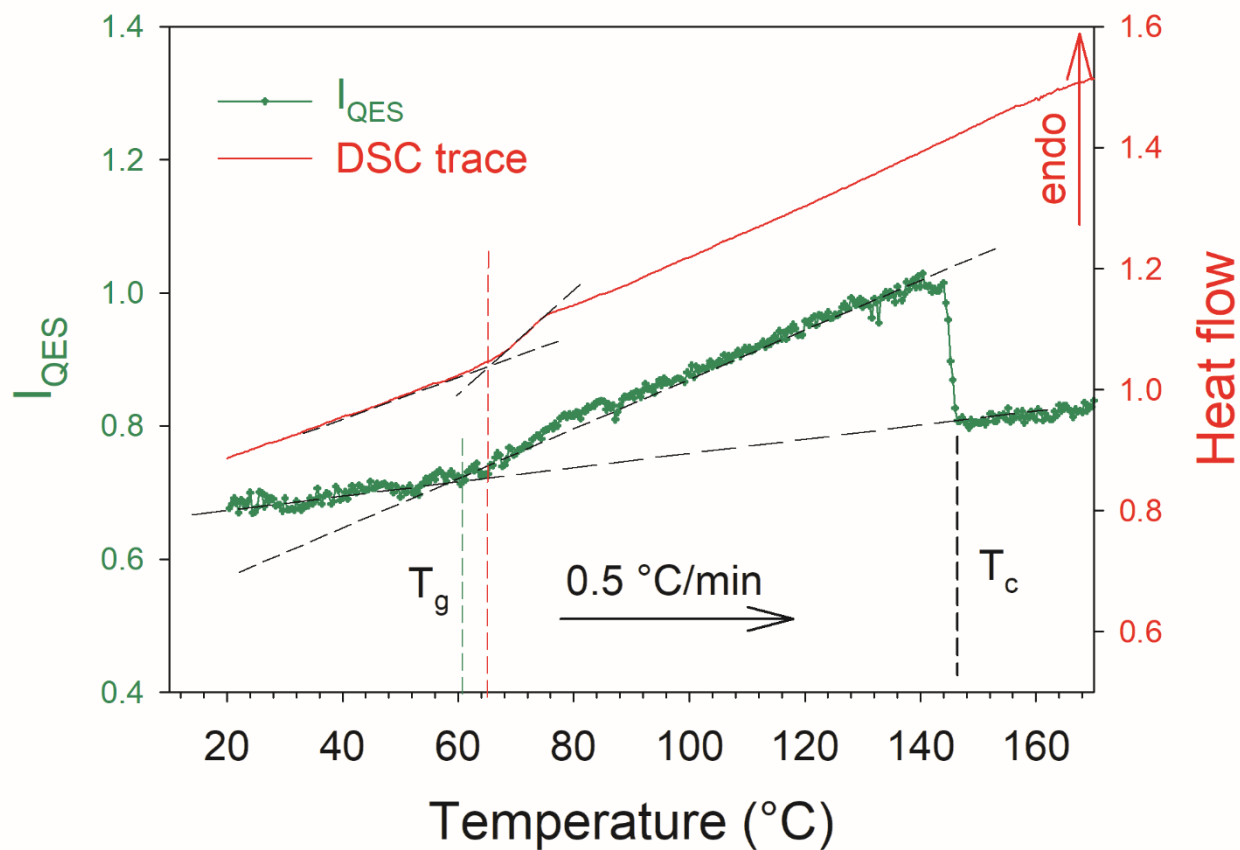


Figure 2: comparison of the temperature dependence of the quasielastic intensity and the DSC traces obtained by heating the glassy state obtained by quenching the liquid state down to room temperature

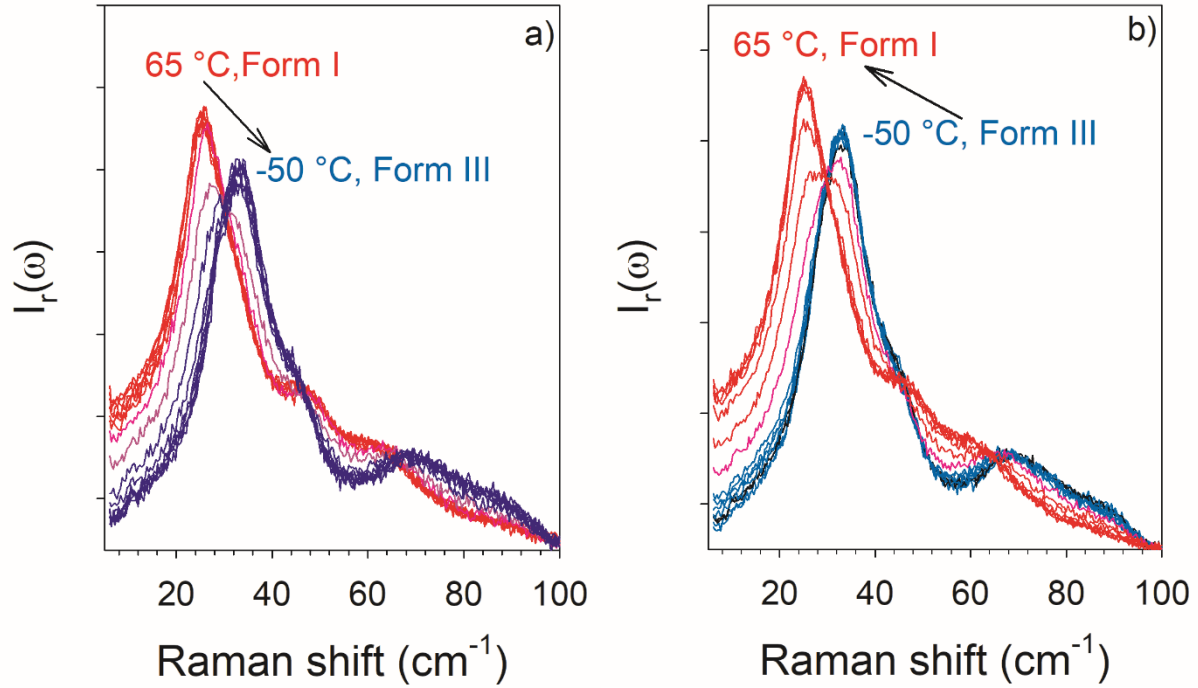


Figure 3: temperature dependence of $I_r(\omega)$ spectra, calculated from spectra collected during

- a) cooling ramp of Form I at $\dot{T} = -0.5^\circ\text{C}/\text{min}$
- b) heating ramp of Form III at $\dot{T} = 0.5^\circ\text{C}/\text{min}$

Form I was obtained from devitrification of the quenched liquid at 140°C

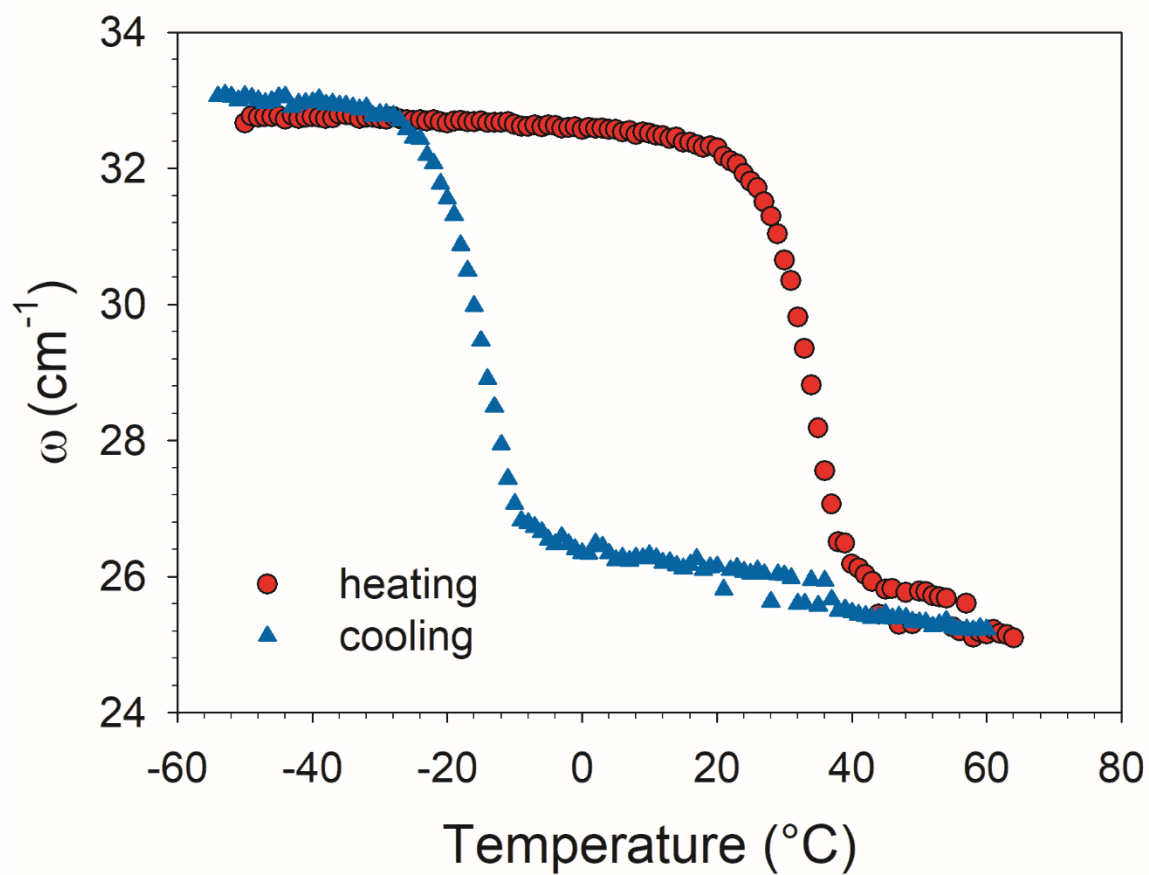


Figure 4: temperature dependence of the position of the lowest wavenumber band upon cooling and heating at $\dot{T} = 0.5^\circ\text{C}/\text{min}$

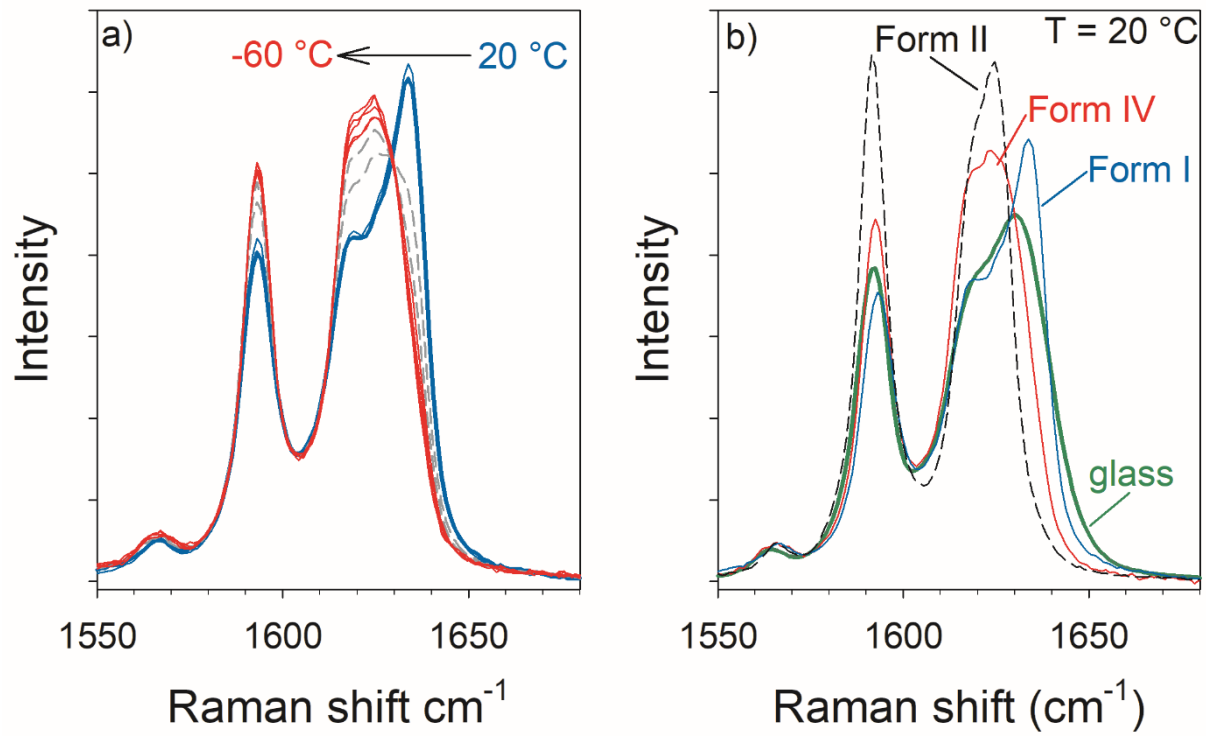


Figure 5: Raman spectra in the fingerprint region collected

a) during Form I to Form IV transformation;

b) in the different states of sulindac at 20 °C

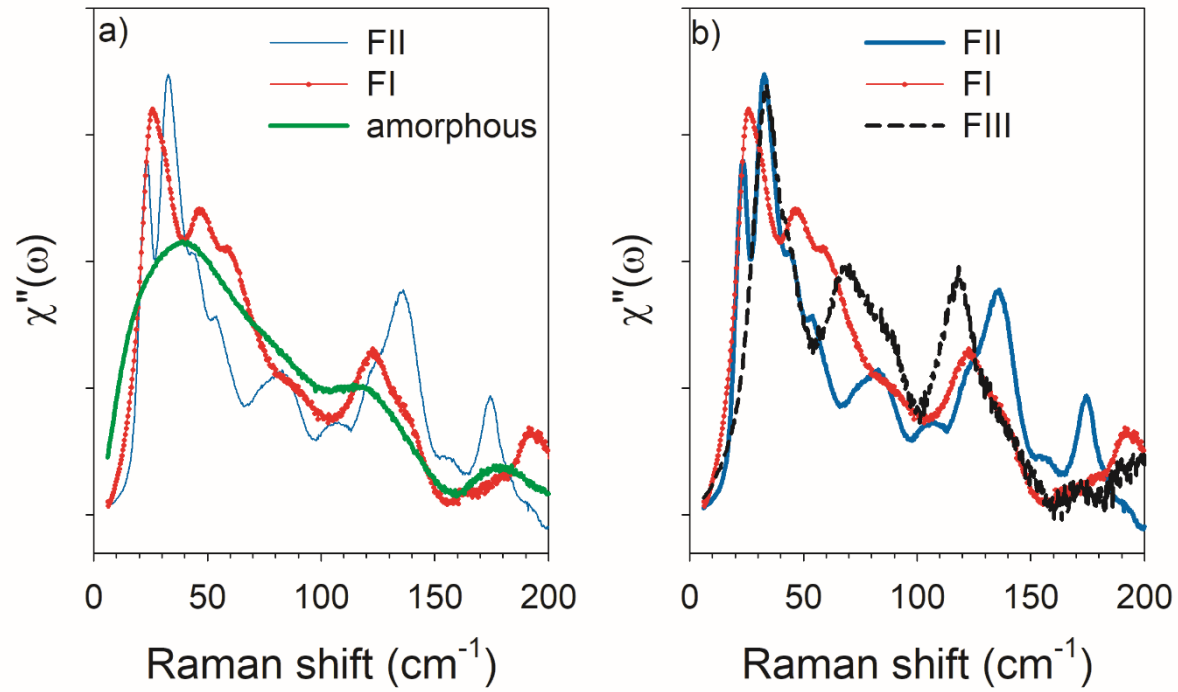


Figure 6: Representation of Raman susceptibilities of the amorphous and crystalline states of sulindac

- a) comparison of Forms I and II in relation with the amorphous state
- b) comparison of new Form III with Forms I and II

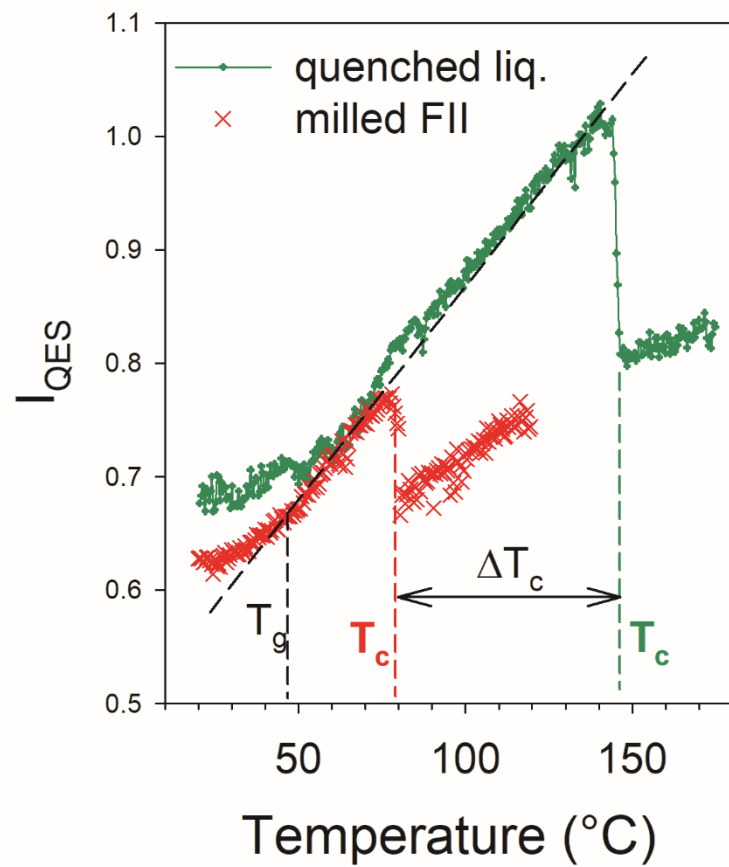


Figure 7: comparison of $I_{QES}(T)$ determined from low-wavenumber spectra collected upon heating at 0.5 °C/min quenched liquid and amorphous powder obtained by milling Form II for 600 minutes

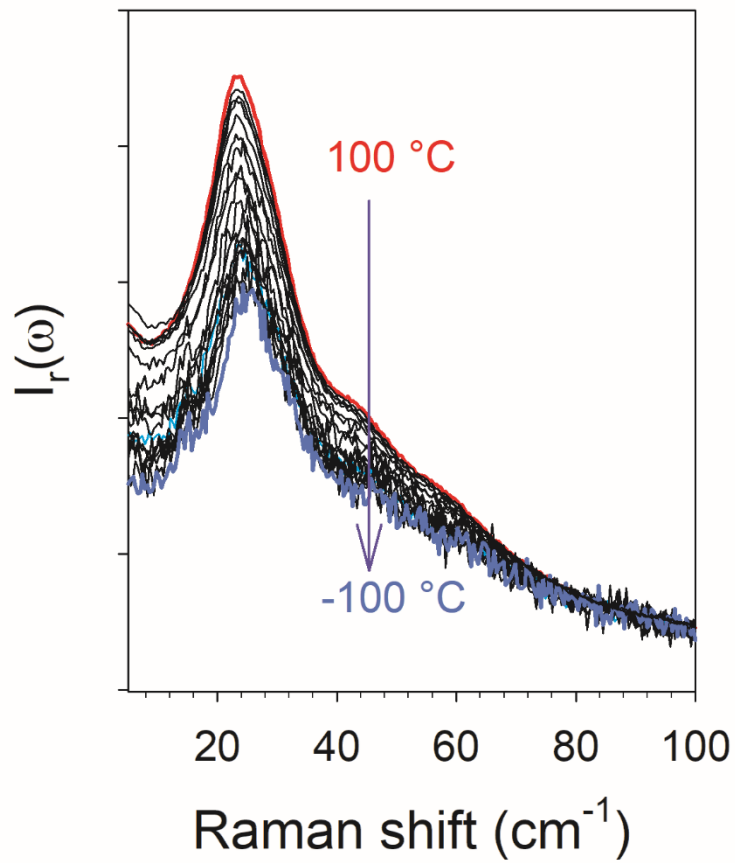


Figure 8: temperature dependence of $I_r(\omega)$ spectra calculated from spectra collected during a cooling ramp of Form I obtained by devitrification of the amorphous milled powder. Crystallization of Form I was detected at 70 °C, and was heated up to 100 °C before cooling

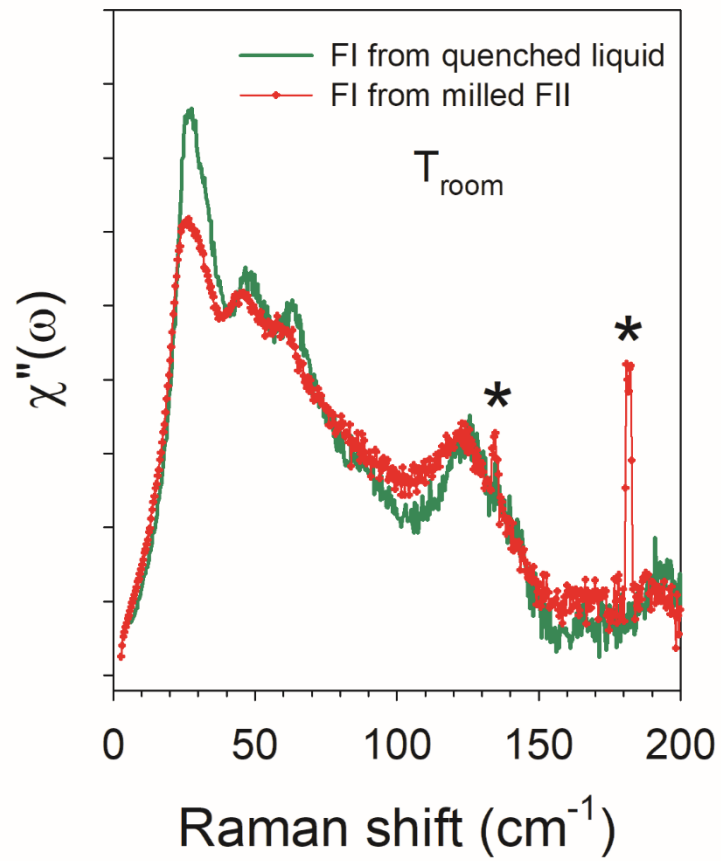


Figure 9: comparison of Raman susceptibility spectra of Form I prepared by devitrification of quenched liquid and by devitrification of amorphous powder obtained by milling Form II. Stars indicate laser lines.

REFERENCES

- Fragiadakis, D., Roland, C., 2018. Cooperativity of short-time dynamics revisited. *J. Non-Cryst. Sol.* 500, 18-21.
- Galeener, F.L., Sen, P.N., 1978. Theory for the first-order vibrational spectra of disordered solids. *Physical Review B* 17, 1928-1933.
- Grzesiak, A., Matzger, A.J., 2007. New form discovery for the analgesics flurbiprofen and sulindac facilitated by polymer-induced heteronucleation. *J. Pharm. Sci.* 96, 2978-2986.
- Guinet, Y., Paccou, L., Danede, F., Willart, J.F., Derollez, P., Hédoux, A., 2016. Comparison of amorphous states prepared by melt-quenching and cryomilling polymorphs of carbamazépine. *Int. J. Pharm.* 509, 305-313.
- Hédoux, A., 2016. Recent developments in the Raman and infrared investigations of amorphous pharmaceuticals and protein formulations: a review. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 100, 133-146.
- Hédoux, A., Derollez, P., Guinet, Y., Dianoux, A.J., Descamps, M., 2001. Low-frequency vibrational excitations in the amorphous and crystalline states of triphenyl phosphite: A neutron and Raman scattering investigation *Physical Review B* 63, 144202-144210.
- Hédoux, A., Guinet, Y., Paccou, L., Derollez, P., Danede, F., 2013. Vibrational and structural properties of amorphous n-butanol: A complementary Raman spectroscopy and X-ray diffraction study. *J. Chem. Phys.* 138, 214506-214501 - 2145068.
- Hédoux, A., Paccou, L., Guinet, Y., Willart, J.-F., Descamps, M., 2009. Using the low-frequency Raman spectroscopy to analyze the crystallization of amorphous indomethacin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 38, 156-164.
- Hisada, H., Inoue, M., Koide, T., Carriere, J., Heyler, R., Fukami, T., 2015. Direct high-resolution imaging of crystalline components in pharmaceutical dosage forms using low-frequency Raman spectroscopy. *Org. Process Res. Dev.* 19, 1796-1798.
- Koide, T., Fukami, T., Hisada, H., Inoue, M., Carriere, J., Heyler, R., Katori, N., Okuda, H., Goda, Y., 2016. Identification of pseudopolymorphism of magnesium stearate by using low-frequency Raman spectroscopy. *Org. Process Res. Dev.* 20, 1906-1910.
- Koo, C., Kim, S., Shin, W., 1985. Crystal structure of antiinflammatory sulindac. *Bul. Korean Chem. Soc.* 6, 222-224.
- Larkin, P.J., Dabros, M., Sarsfield, B., Chan, E., Carriere, J., Smith, B.C., 2014. Polymorph characterization of active pharmaceutical ingredients (APIs) using low-frequency Raman spectroscopy. *Appl. Spectr.* 68, 758-776.
- Llinàs, A., Box, K., Burley, J., Glen, R., Goodman, J., 2007. A new method for the reproducible generation of polymorphs: two forms of sulindac with very different solubilities. *J. Appl. Cryst.* 40, 379-381.
- Malfait, B., Paccou, L., derollez, P., Guinet, Y., Hedoux, A., 2019. Capabilities of low-wavenumber Raman spectroscopy for analyzing the mechanism of devitrification of molecular glasses. *J. Raman Spectr.* DOI: 10.1002/jrs.5606.
- Ngai, K., Paluch, M., 2004. Classification of secondary relaxation in glass-formers based on dynamic properties. *J. Chem. Phys.* 120, 857-873.
- Shibata, T., Mori, T., Kojima, S., 2015. Low-frequency vibrational properties of crystalline and glassy indomethacin probed by terahertz time-domain spectroscopy and low-frequency Raman scattering. *Spectrochimica Acta Part A* 150, 207-211.
- Shuker, R., Gammon, R., 1970. Raman-scattering selection-rule breaking and the density of states in amorphous materials. *Physical Review Letters* 25, 222-225.
- Willart, J.-F., Descamps, M., 2008. Solid State Amorphization of Pharmaceuticals. *Molecular Pharmaceutics* 5, 905-920.

Annexe 3

INTEREST OF MOLECULAR / CRYSTALLINE DISPERSIONS FOR THE DETERMINATION OF SOLUBILITY CURVES OF DRUGS INTO POLYMERS

M. Latreche, J.F. Willart, M. Guerin, F Danède, A. Hédoux

Univ. Lille, CNRS, INRA, ENSCL, UMR 8207

UMET - Unité Matériaux et Transformations

F-59000 Lille, France

Corresponding author: jean-francois.willart@univ-lille1.fr

Abstract

We present here a method to increase the dissolution rate of drugs into polymers in order to make easier and faster the determination of the solubility curves of these mixtures. The idea is to prepare molecular/crystalline dispersions (MCD) where the drug is dispersed into the polymer, partly at the molecular level and partly in the form of small crystallites. We show that this particular microstructure greatly increases the dissolution rate of crystallites since: (1) The molecular dispersion has a plasticizing effect which greatly increases the molecular mobility in the amorphous matrix. (2) The fine crystallite dispersion in the matrix strongly reduces the distances over which the drug molecules have to diffuse to invade homogeneously the polymer by dissolution. MCD are here obtained by combining solid-state co-amorphization by high energy mechanical milling and then recrystallization by annealing under a plasticizing atmosphere. We have used MCD to determine the solubility lines of the two polymorphic forms (I and II) of sulindac into PVP. The investigations have been performed mainly by DSC and powder x-ray diffraction.

1. INTRODUCTION

Solubility¹⁻³ and physical stability⁴⁻⁸ are two essential properties of a drug. A good solubility is required to get a good bioavailability of the drug and a good physical stability is required to get a reasonable shelf life time. Of course, the most stable physical form of a drug is the crystalline form because it has the lowest free enthalpy¹. However, the crystalline form is also generally the less soluble. The best solubility is on the contrary provided by the amorphous form which is in a much higher free enthalpy level^{9,10}. However, amorphous materials are intrinsically unstable, and return unavoidably toward their crystalline state more or less rapidly and lose their improved solubility. It thus appears clearly that solubility and physical stability are antagonist properties which seem difficult to reconcile. And this problem is all the more crucial that the new drug molecules are more and more complex and thus less and less soluble³. There is thus an increasing necessity to formulate drugs in the amorphous state in order to increase their solubility. And this requires to find formulation protocols which are able to stabilize this amorphous state¹¹⁻¹⁴.

A possible way to stabilize a drug in an amorphous state is to make a molecular dispersion of this drug into an amorphous polymer^{12,15-18}. In such a system, the amorphous character of the drug is guaranty as long as the concentration of the drug into the polymer remains below the solubility limit of the drug into the polymer. It is thus essential to determine the solubility line of the mixture to optimize the formulation and to define the maximum drug that can be loaded into the polymer without a risk of recrystallization. However, this line is very difficult to determine¹⁹⁻²². The difficulty mainly comes from the very high viscosity of polymers which slows the dissolution processes and makes the equilibrium saturated state very difficult to

reach in practice. That's why the determination of solubility curve is so difficult and very time consuming.

In this paper, we show how to enhance the dissolution rate of drugs into polymers and how to take advantage of this faster dissolution to determine more easily their solubility lines. The enhancement of the dissolution rate is obtained by designing a specific microstructure of the initial physical mixture. This microstructure is obtained through a protocol which combines milling stage and annealing stage under plasticizing atmosphere.

The above protocol, and its effect on the dissolution rate, will be illustrated in the case of the dissolution of sulindac ($C_{20}H_{17}FO_3S$) into PVP (polyvinylpyrrolidone). Sulindac is a nonsteroidal anti-inflammatory agent which can form three crystalline polymorphs: Form I which crystallizes in the space group $P2_1/c$ ²³, form II which crystallizes in the space group $Pbca$ ²⁴ and form IV which crystallizes in the space group $P2_1/c$ ²⁵. Moreover, we will take advantage of the higher dissolution rate to determine the solubility line of both form I and form II of sulindac into PVP.

2. EXPERIMENTALS

Crystalline sulindac (C₂₀ H₁₇ F O₃ S) was provided by SIGMA[®] life science and used without any further purification.

Amorphous PVP K12 PF (M_w = 2000-3000 g.mol⁻¹, 5% w/w moisture) was kindly provided by BASF and was used without purification

Milling and co-milling were performed in a high energy planetary mill (pulverisette 7 – Fritsch). We used ZrO₂ milling jar of 45 cm³ with seven balls (Ø = 1cm) of the same material. 1 g of material was placed in the planetary mill corresponding to a ball/sample weight ratio of 75:1. The rotation speed of the solar disk was set to 400 rpm. All the milling and co-milling operations have been performed during 10 hours in at room temperature. We took care to alternate milling periods (typically 10 min) with pause periods (typically 5 min) in order to limit the mechanical heating of the sample.

Annealing under ethanol atmosphere were performed at room temperature (RT) by placing samples into a desiccator containing liquid ethanol.

Powder X-ray diffraction (PXRD) experiments were performed with an XPERT PRO MPD diffractometer ($\lambda_{\text{CuK}\alpha} = 1.540 \text{ \AA}$) equipped with an X'celerator detector. Samples were placed into Lindemann glass capillaries (Ø = 0.7mm). All measurements were performed at RT.

Differential Scanning Calorimetry (DSC) and temperature modulated DSC (MDSC) experiments were performed with the DSC Discovery of TA Instruments. For all experiments, the sample was placed in an open aluminum pan (container with no

cover) and was flushed with highly pure nitrogen gas. Temperature and enthalpy readings were calibrated using pure indium at the same scan rates and with the same kind of pans used in the experiments.

3. POTENTIAL INFLUENCE OF THE MICROSTRUCTURE

ON THE DISSOLUTION RATE OF DRUGS INTO POLYMERS

Several methods have already been proposed to determine the solubility of a drug into a polymer at a temperature T_a ¹⁹, but most of them require to reach the equilibrium saturated state of the drug/polymer system at this temperature^{20-22,26-29}. This state is generally obtained by annealing a mixture of the crystalline drug and the polymer at T_a . The annealing time required to reach the equilibrium saturation is generally very long because of the low molecular mobility in the polymer. Moreover, the mobility in the polymer matrix decreases upon cooling, so that reaching the equilibrium saturation in a reasonable time becomes rapidly impossible when T_a approaches the glass transition temperature (T_g) of the polymer. This makes these investigations tedious and very time consuming. However, it can be foreseen that the microstructure of the mixture can also have a strong repercussion on the dissolution rate.

This point is illustrated in figure 1 which shows two different microstructures. The microstructure (a) simply corresponds to a physical mixture (PM) of drug and polymer. The microstructure (b) is more sophisticated as the drug is dispersed into the polymer, both at the molecular level and in the form of a myriad of crystallites, giving rise to what is called: a molecular/crystalline dispersion (MCD). It can be easily foreseen that the dissolution of the drug into the polymer will be faster in the MCD than in the PM. This is due, in particular, to the fine dispersion of the crystallites inside the polymer matrix that increases both the interface drug/polymer and the number of diffusion centers of the drug. This also shortens strongly the average

diffusion length required for the drug molecules to invade homogeneously a polymer grain. Moreover, the plasticizing effect of the molecular dispersion is expected to also increase the dissolution rate by increasing the molecular mobility in the polymer matrix.

In the following sections we will show: (i) how to produce molecular/crystalline dispersions (MCD), (ii) to what extent the dissolution is faster in MCD than in physical mixtures, (iii) how to take advantage of this faster dissolution to determine solubility curves. All the investigations will be performed with the PVP / sulindac binary system.

4. PROTOCOL TO OBTAIN MOLECULAR/CRYSTALLINE DISPERSIONS (MCD)

Molecular/crystalline dispersions (MCD) of sulindac into PVP can be obtained in two stages as illustrated in the bottom part of figure 1. In the first stage, a supersaturated glass solution PVP/sulindac is produced, directly in the solid state, by high energy milling of a physical mixture of the two components³⁰⁻³³. In the second stage, the supersaturated glass solution is annealed in a plasticizing solvent atmosphere. This increases the molecular mobility in the glass solution and makes it possible the recrystallization of the excess drug dissolved in the polymer matrix. After drying to remove the traces of solvent, the partially recrystallized sample appears to be a MCD. The crystallites of drug are then randomly dispersed inside the glass solution which has a lower drug concentration. The next two sections show the experimental details which prove the feasibility of this protocol.

4.1 Formation of glass solutions by co-milling and co-melting

The objective of this section is to demonstrate the possibility to obtain glass solutions PVP/sulindac by mechanical milling. Figure 2 shows the X-ray diffraction patterns of pure sulindac, pure PVP and a physical mixture [15:85] of PVP and sulindac, recorded before and after a 10 hour milling process. Before milling, the X-ray diffraction pattern of sulindac shows many well defined Bragg peaks characteristic of the crystalline form II²⁴. After milling, these Bragg peaks have totally disappeared indicating a total amorphisation of the material. The X-ray diffraction patterns of PVP recorded before and after milling are identical and free of any Bragg peaks. This indicates that PVP is amorphous and does not undergo structural changes upon milling. The X-ray diffraction pattern of the physical mixture shows the Bragg peak of sulindac form II. After milling, no more Bragg peaks can be detected indicating the amorphization of the crystalline fraction of sulindac. However, at this stage, it is not possible to decide if the co-milling has given rise to a physical mixture of amorphous sulindac and amorphous PVP, or to a homogeneous glass solution of the two components.

Figure 3 shows the heating (5°C/min) DSC scans of the previous samples. Runs 1 and 2 correspond to pure sulindac before and after a 10 hour milling process. Before milling (run 1), the thermogram only shows one endotherm corresponding to the melting of form II. The melting temperature ($T_m = 186^\circ\text{C}$) and the melting enthalpy ($\Delta H_m = 85 \text{ J/g}$) are consistent with the values reported in the literature³⁴. After milling (run 2), the thermogram shows a C_p jump ($\Delta C_p = 0.40 \text{ J/g}^\circ\text{C}$) characteristic of a glass transition at $T_g = 75^\circ\text{C}$ followed by a recrystallization exotherm ranging from 95 to 110°C . The recrystallization confirms the amorphization which has occurred during

milling and the glass transition indicates that the amorphous sample thus obtained has a glassy character. Such a solid state amorphization upon milling was recently reported³⁵ and it was noted that the recrystallization upon heating of the sample amorphized by milling occurs toward form I. Runs 4 and 5 correspond to pure PVP before and after milling. The two thermograms are identical and only show a glass transition at $T_g = 110^\circ\text{C}$ ($\Delta C_p = 0.35 \text{ J/g}^\circ\text{C}$). The fact that T_g is not affected by the milling process indicates that the polymer chains were not severely broken during the milling process. Run 3 corresponds to the physical mixture milled 10 hours. It shows a strong recrystallization ranging from 115°C to 140°C that confirms the complete amorphization of sulindac during milling. A C_p jump is also clearly detected at $T_g = 78^\circ\text{C}$ i.e. a few degrees above the glass transition of pure sulindac. Such a single glass transition occurring between those of the pure compounds indicates that the co-milling has given rise to a homogeneous glass solution and not to a mere physical mixture of amorphous sulindac and amorphous PVP. Moreover, the strong recrystallization occurring at higher temperature indicates that this glass solution is strongly supersaturated by sulindac at RT. This recrystallization persists until the equilibrium saturated state is reached. Further heating then leads to the redissolution of the previously recrystallized sulindac. This gives rise to the broad endotherm that starts immediately after the end of the recrystallization and stops around the melting temperature of pure sulindac.

Glass solutions PVP/sulindac could also be obtained by co-melting of physical mixtures. This technique was used to determine the Gordon Taylor³⁶ plot of the binary mixture which will be used in section 5 for the determination of solubility curves. Physical mixtures PVP/sulindac of different compositions have been heated

(5°C/min) in the DSC just above the melting point of sulindac (200°C) and rapidly cooled (20°C/min) down to 20°C. The quenched liquid mixture has then been rescanned by heating at 5°C/min using the modulated temperature mode (modulation amplitude: 0.663°C and modulation period: 50 sec). The reversible heat flow signals recorded during the rescans are reported in figure 4 for sulindac weight fractions ranging from 0 to 1. Each scan shows a single Cp jump which indicates that the co-melting has produced a homogeneous glass solution. Moreover, the Tg of the glass solution shifts toward the low temperatures for increasing sulindac concentration as a result of its plasticizing effect. The evolution of Tg with the composition is reported in figure 9 and appears to be almost linear. It has been fitted (figure 9 - solid line) by the usual Gordon-Taylor law³⁶:

$$T_g(X_{sul}) = \frac{X_{sul} T_{g(sul)} + K(1 - X_{sul}) T_{g(PVP)}}{X_{sul} + K(1 - X_{sul})} \quad (1)$$

In this expression, $T_{g(sul)} = 75^\circ\text{C}$ and $T_{g(PVP)} = 110^\circ\text{C}$ are respectively the glass transition temperatures of pure sulindac and pure PVP, X_{sul} is the sulindac fraction and K is a fitting parameter characterizing the curvature of the evolution. The best fit is obtained for $K = 0.85$. This value is very close to that expected for an ideal regular solution^{36,37} which is given by equation (2):

$$K = \frac{\Delta C_{p(PVP)}}{\Delta C_{p(sul)}} = 0.87 \quad (2)$$

where $\Delta C_{pPVP} = 0.35 \text{ J/g/}^\circ\text{C}$ and $\Delta C_{pSul} = 0.40 \text{ J/g/}^\circ\text{C}$ are the amplitude of the C_p jump at T_g determined respectively for pure PVP and pure sulindac. This suggests that the interactions between the two chemical species, if any, are very weak.

4.2 Formation of MCD by partial recrystallization of a glass solution under plasticizing atmosphere

The glass solution PVP/sulindac [15:85] previously obtained by co-milling has been annealed for 3 hours at RT under an ethanol atmosphere (see section 2 for details) and then dried at 100°C during 1h. It has been checked by TGA that after the drying stage the sample does not contain any traces of ethanol. The X-ray diffraction patterns recorded before and after the annealing and drying stages are reported in figure 5. Before the annealing, the sample is clearly X-ray amorphous while it shows many Bragg Peaks characteristic of form II after the annealing. This indicates that the excess sulindac dispersed in the supersaturated glass solution has recrystallized toward form II during the annealing. This recrystallization has been strongly facilitated by the ethanol atmosphere which has increased the molecular mobility in the glass solution through a plasticization effect. The average grain size of sulindac in the initial PM and in the MCD has been estimated by polarized light microscopy. Figures 6a and 6b compare crystalline sulindac in the PM and in the MCD. It appears that the recrystallized grains of sulindac in the MCD are homogeneously dispersed inside the amorphous polymer matrix and also much smaller than in the initial PM. Multiple measurements of sulindac grain sizes indicate that the average grain size is close to

27 μm in the PM while it is close to close to 2 μm in the MDC. The smaller size of sulindac grains in the MCD and their fine dispersion in the polymer matrix is thus expected to strongly enhance the dissolution rate of crystalline sulindac.

Figure 7 compares the heating DSC scans (5°C/min) of the MCD to that of the corresponding physical mixture. For the physical mixture (run 1), the thermogram shows a C_p jump at 110°C corresponding to the glass transition of the PVP component. It also shows, at higher temperature, a broad endotherm signaling the dissolution of sulindac into PVP. Upon heating at 5°C/min, the onset of dissolution starts around 135°C when the molecular mobility becomes high enough for the drug molecule to diffuse into the polymer matrix on the time scale of the DSC scan. For the MCD (run 2), both enthalpic events are also detected, but they are noticeably shifted towards the low temperatures. The glass transition of the polymer matrix is shifted by 13°C indicating that PVP is plasticized by a dispersed drug fraction remaining in the matrix after the annealing. By reporting the glass transition temperature (96°C) on the Gordon Talyor plot of the binary mixture (figure 9) it can be estimated that the concentration of sulindac remaining molecularly dispersed into the polymer is close to 34 %. This concentration thus corresponds to the solubility of sulindac form II into the PVP matrix plasticized by ethanol at RT. At this stage, the sample thus appears to be a MCD where 9 % of the drug is dispersed at the molecular level and 91 % of the drug is dispersed in the form of tiny crystallites whose average size is close to 2 μm (figure 6b). The dissolution endotherm is also shifted toward the low temperature because of the higher molecular mobility arising from the lower T_g . However, the shift of the onset of dissolution (26°C) is much larger than the shift of the glass transition (13°C). This indicates that the molecular mobility

is not the only factor that facilitates the dissolution. The fine dispersion of the crystallites inside the polymer matrix arising from the recrystallization of the glass solution is also likely to be responsible for the easier dissolution of the drug. Because of the fine dispersion, the interface drug-polymer is larger, the number of diffusion center is bigger, and crystallites are embedded into the amorphous matrix. As a result, drug molecules have to diffuse on smaller distances to increase homogeneously the concentration of drug molecules into the polymer matrix (figure 1). It must also be noted that the dissolution endotherm ends at a lower temperature for the MCD than for the PM. This means that the dissolution rate in the MCD is also higher at high temperatures when dissolution reaches completion. MCD thus appears to be a convenient system for all the methods that require to reach equilibrium saturated states by dissolution of drug into the polymer. In section 5, MCD will be used to determine the solubility curve of sulindac form II into PVP.

Interestingly, the glass solution obtained by co-milling recrystallizes toward form I upon heating. This is clearly shown by the X-ray diffraction pattern (c) of figure 5 which has been recorded at RT after heating the sample at 140°C, i.e. in the recrystallization range (figure 3 - run 3). However, this recrystallization is accompanied by a decrease of the mobility in the polymer matrix due to a decrease of the plasticization by the drug. As a result, the recrystallization becomes rapidly strongly frustrated so that the recrystallized fraction is quite limited and does not reach its equilibrium value. The recrystallization is also limited by the fact that the solubility of sulindac in PVP increases with temperature. To get rid of these limitations and to push further the recrystallization process, the sample partially recrystallized at 140°C was annealed at RT under an ethanol atmosphere during 3

hours and then dried at 100°C under a dry atmosphere during 1 hour. The X-ray diffraction pattern of the dried sample is reported in figure 5 (d). One can note a noticeable development of Bragg peaks characteristic of form I which reveals a deeper recrystallization toward this form. Moreover, the total absence of Bragg peaks characteristic of form II indicates that the preexistence of form I has oriented the recrystallization under ethanol atmosphere toward this form through a seeding effect. The further crystallization of sulindac during the annealing under ethanol atmosphere is also revealed by the glass transition which shifts of from 78°C to 94°C indicating that the residual sulindac fraction has decreased from 0.85 to 0.39. The above protocol thus provides MCD of form I into PVP that will be used in section 5 to determine the solubility curve of sulindac form I into PVP.

5. DETERMINATION OF PVP/SULINDAC SOLUBILITY CURVES

In this section, we show how to take advantage of the faster dissolution rate of crystallites embedded into the MCD to determine the solubility curve of sulindac forms I and II into PVP.

The MCD was repeatedly scanned (5°C/min) by DSC. For each new scan, the final temperature is increased by 10°C compared to the previous one and an annealing was performed at the final temperature (T_a) to allow the MCD to reach equilibrium at this temperature. The annealing time was set to 3 hours for annealing temperatures ranging from 120°C to 160°C and reduced to 15 minutes above 160°C to avoid any chemical degradation of the material at high temperatures. After each annealing, the sample was rapidly cooled down to 20°C by removing the sample from the DSC and

placing it on a cold plate at -20°C . This fast cooling was used to avoid any recrystallization of the fraction of sulindac previously dissolved at T_a in the polymer matrix. Figure 8 shows the MDSC scans (reversible heat flow) recorded after annealing performed at different temperatures T_a ranging from 120°C to 170°C . All thermograms show a C_p jump corresponding to the glass transition of the molecular dispersion component. This C_p jump shifts clearly toward the low temperatures and its amplitude increases for increasing annealing temperatures. These effects are clearly due to the dissolution of the drug that has occurred during the previous cycle (heating and annealing at T_a). The supplementary dissolution increases both the plasticization of the polymer and the fraction of amorphous dispersion.

The inset of figure 8 shows the heating MDSC scans (total heat flow) recorded after the annealing at $T_a = 120^{\circ}\text{C}$ and $T_a = 130^{\circ}\text{C}$. They show an endothermic signal corresponding to the dissolution that starts exactly at the temperature at which the previous annealing has been performed. This proves that the equilibrium saturation was effectively reached during this annealing. This behaviour was found to hold for annealing between 120°C and 170°C as the dissolution rate increases with temperature. On the other hand, it was found to fail below 120°C indicating that the dissolution rate was too low to reach the equilibrium saturated state during the annealing. It also fails above 170°C because the dissolution of sulindac is complete after annealing at $T_a = 180^{\circ}\text{C}$. In that case, no more endothermic dissolution is detected during the next scan.

Reporting the glass transition temperature measured after each annealing stage at T_a (figure 8) on the Gordon Taylor curve (figure 9), then gives the equilibrium saturated concentration corresponding to each annealing temperature T_a . The evolution of this concentration with T_a is reported in figure 9. It corresponds to the solubility curve of sulindac form II into PVP. It must be noted that equilibrium saturation states cannot be obtained above 170°C as the corresponding drug concentration is higher than the effective drug concentration in the sample. It cannot be obtained either below 120°C as the dissolution rate is too low to reach the saturation within the three hour annealing stage.

The same protocol has been implemented for MCD of form I into PVP to determine the solubility line of form I into PVP between 120°C et 180°C. The results are reported in figure 9. Interestingly, the solubility curves of forms I and II cross around 150°C. Such a behavior is coherent with the fact that forms I and II were recently shown to form an enantiotropic system with a polymorphic transition expected around 160°C^{35,38}. This is also coherent with the fact that metastable forms are expected to be more soluble than stable ones.

5. CONCLUSION

In this paper we have presented an original and efficient method to determine the solubility curve of drugs into polymers. The idea is to use molecular/crystalline dispersions (MCD) for which the drug is dispersed in the polymer, partly at the molecular level and partly in the form of small crystals. This particular microstructure greatly increases the rate of dissolution of the crystalline fraction because: (1) drug molecules already dispersed in the polymer have a plasticizing effect which greatly increases the molecular mobility in the amorphous matrix. (2) The fine dispersion of the small crystals in the amorphous matrix strongly reduces the distances over which the drug molecules belonging to the crystallites must diffuse to invade homogeneously the amorphous matrix by dissolution.

MCD were here obtained in two steps: First, a strongly supersaturated glass solution is obtained by forcing the co-amorphisation the two compounds directly in the solid state by high energy mechanical milling². Second, a strong recrystallization of the glass solution is made possible by annealing the glass solution at RT under a plasticizing atmosphere. After drying, this two-step protocol provides a molecular and crystalline dispersion (MCD) for which the drug is dispersed in the polymer, partly at the molecular level and partly in the form of small crystals. Moreover, the nature of the polymorph that recrystallizes to form the MCD can be controlled by seeding or by changing the plasticizing atmosphere. MCDs of sulindac form I and II into PVP could thus be selectively obtained.

We have taken advantage of the higher dissolution rates of these MCDs to determine the solubility lines of the polymorphic forms I and II of sulindac into PVP. Equilibrium saturated states were reached at different temperatures by annealing MCDs at these temperatures. The fraction of drug dissolved in PVP was then derived directly from the T_g of the saturated state, using the Gorton Taylor curve of the mixture as a calibration curve.

The method presented in this paper has three main advantages: (i) The equilibrium saturated states can be obtained in a reasonable time. (ii) The whole solubility curve can be obtained in the course of a single DSC experiment using only one sample. (iii) It gives access to the solubility curve of several polymorphs of a given drug.

ACKNOWLEDGEMENTS

This project has received funding from the Interreg 2 Seas programme 2014-2020 co-funded by the European Regional Development Fund under subsidy contract 2S01-059_IMODE

DATA AVAILABILITY

The raw/processed data used in this paper are not available on line.

Captions

Figure 1 Schematic pointing out the advantage of MCD over PM to reach faster the equilibrium saturated state of a drug/polymer mixture. The bottom part shows how to convert PM into MCD using milling and annealing under a plasticizing atmosphere. Green lines symbolize the polymer. Red dots and red blocs symbolize respectively molecules and crystallites of drug.

Figure 2 Powder X-ray diffraction patterns recorded at room temperature:

- (a) crystalline sulindac: non milled
- (b) crystalline sulindac: milled (10h)
- (c) PVP K12: non milled
- (d) PVP K12: milled (10 h)
- (e) physical mixture of sulindac and PVP [85:15]_{w/w}: non milled
- (f) physical mixture of sulindac and PVP [85:15]_{w/w}: co-milled (10h)

Figure 3 DSC scans recorded upon heating (5°C/min):

- run 1: crystalline sulindac: non milled
- run 2: crystalline sulindac: milled (10h)
- run 3: physical mixture of sulindac and PVP [85:15]_{w/w}: co-milled (10h)
- run 4: PVP K12: non milled
- run 5: PVP K12: milled (10h)

Figure 4 MDSC scans (reversible heat flow) of PVP/sulindac glass solutions recorded upon heating. The fraction of sulindac (X_{sul}) varies from 0 to 1. Glass solutions were obtained by co-melting the corresponding physical mixtures at 200°C and by quenching the melt at 20°C. Scans were recorded at 5°C/min using a modulation amplitude of 0.663°C and a modulation period of 50 sec.

Figure 5 Powder X-ray diffraction patterns (recorded at RT) of a physical mixture PVP/sulindac [85:15]_{w/w} co-milled during 10h:

- (a) Just after co-milling
- (b) After annealing for 3h under ethanol atmosphere and drying for 1h at 100°C under dry atmosphere.
- (c) After recrystallization at 140°C.
- (d) After recrystallization at 140°C, annealing for 3h at RT under ethanol atmosphere, and drying for 1h at 100°C under dry atmosphere.

PXRD patterns of crystalline forms I and II are also reported for comparison.

Figure 6 Pictures obtained by Cross-polarized light microscopy:
a) Commercial crystalline grains of sulindac(form II) used for physical mixtures (PM)
b) MCD (II) obtained by annealing a glass solution PVP/sulindac [85:15]_{w/w} for 3h at RT under an ethanol atmosphere (see section 2 for details) and then drying at 100°C during 1 h.

Figure 7 Heating DSC scans (5°C/min) of sulindac/PVP [85:15]_{w/w} mixtures.
run 1: Physical mixture (PM)
run 2: Molecular / crystalline dispersion (MCD) obtained by co-milling the PM for 10h, annealing for 3h at RT under ethanol atmosphere (see section 2 for details) and drying at 100°C during 1h

Figure 8 MDSC scans (reversible heat flow) of MCD PVP / sulindac [15:85]_{w/w} recorded after annealing the sample at different temperatures ranging between 120°C and 170°C as indicated on the right hand part of the figure. Scans were recorded at 5°C/min using a modulation amplitude of 0.663°C and a modulation period of 50 sec.
The inset shows the total heat flow signal recorded upon heating (5°C/min) after the annealing at 120°C and 130°C. It shows that the onset of dissolution upon heating occurs exactly at the temperature at which the annealing was performed.

Figure 9 In black: Gordon Taylor plot ($T_g(X_{sul})$) of sulindac/PVP glass solution. The full circles correspond to experimental T_g values derived from the DSC scans of figure 4. The solid line represents the best fit of equation 1 on the data.
In red and in green: Solubility curve of form I and form II of sulindac into PVP as a function of temperature. The full circles correspond to experimental data. Solid lines are guides for eyes.

Figure 1

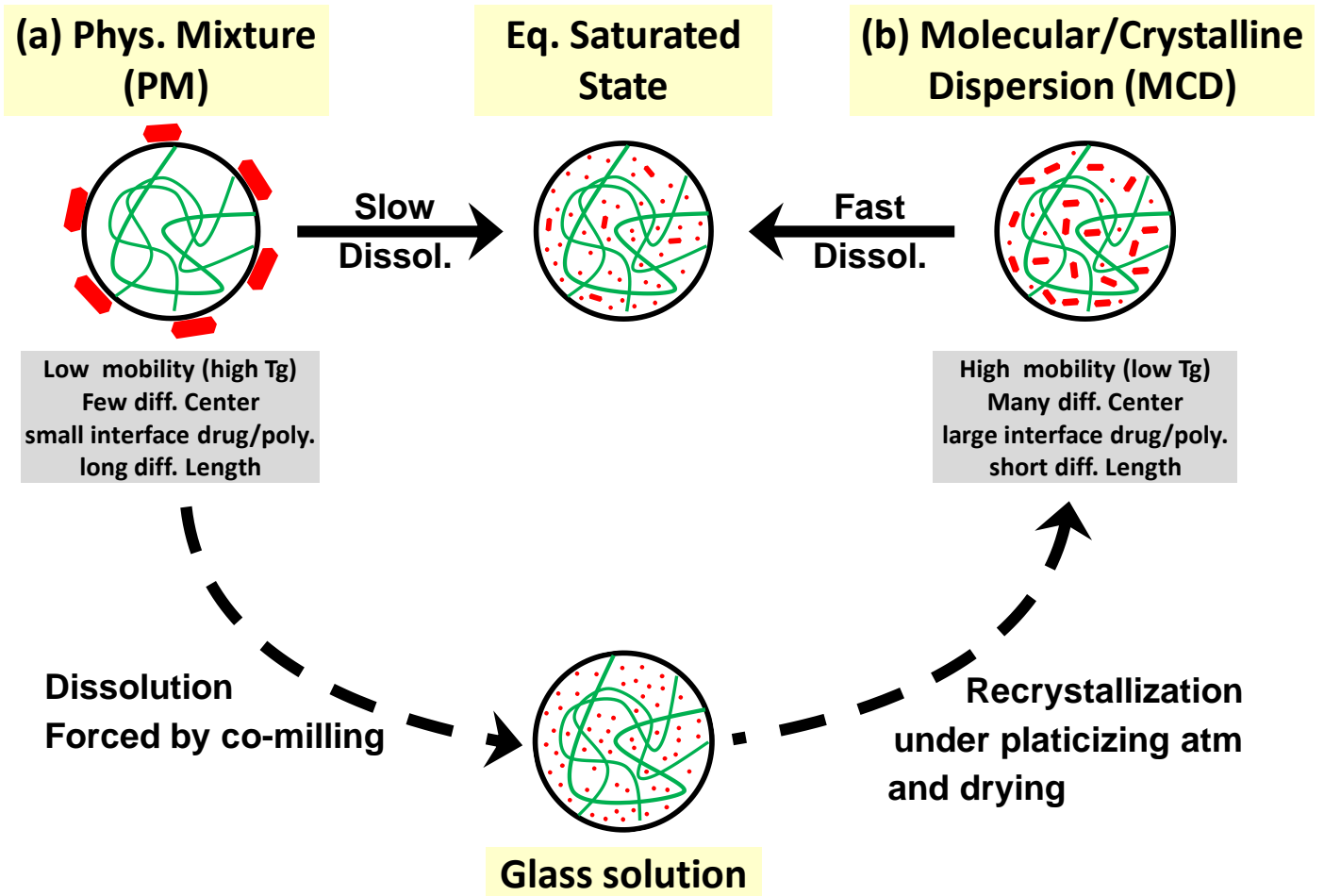


Figure 2

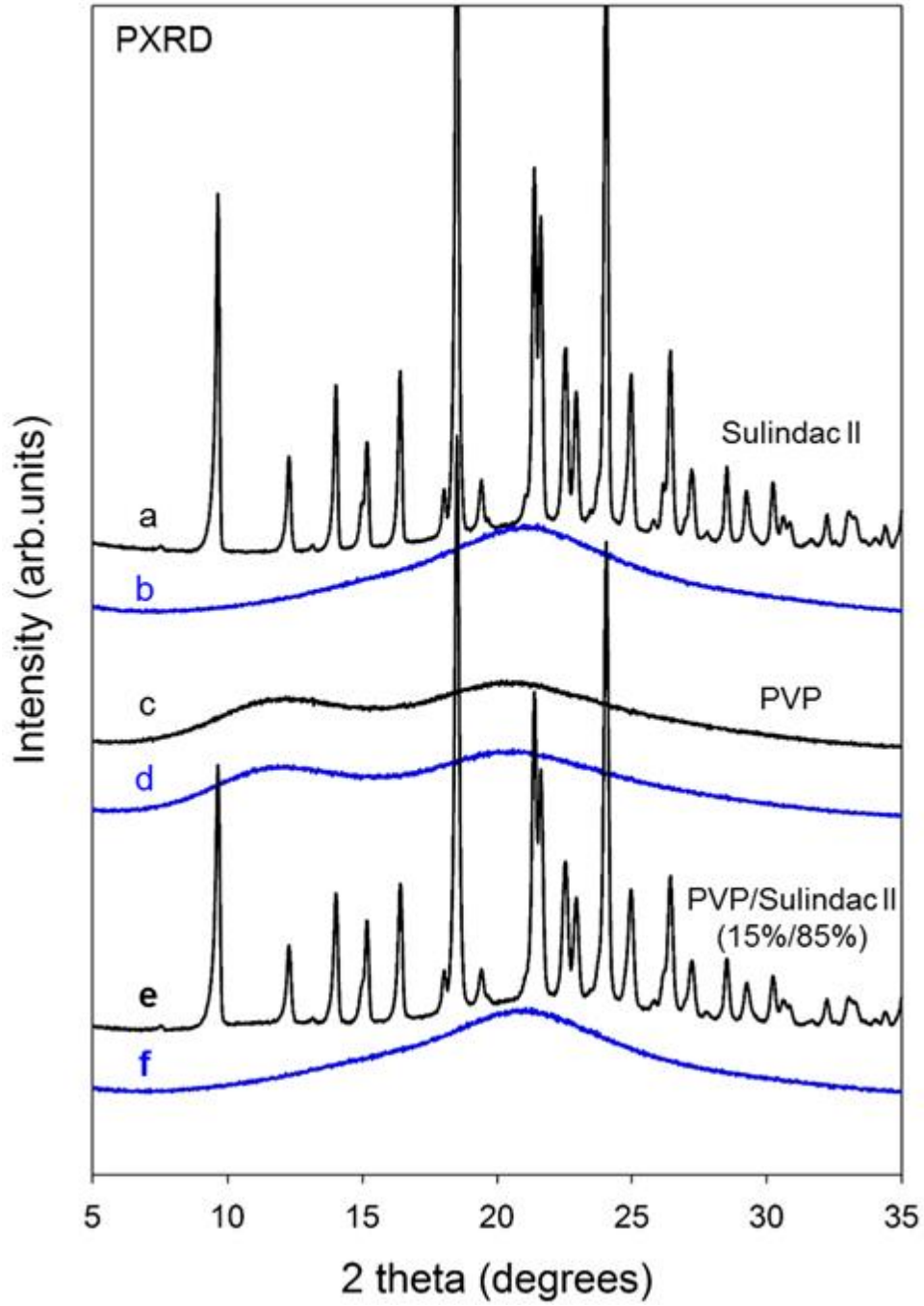


Figure 3

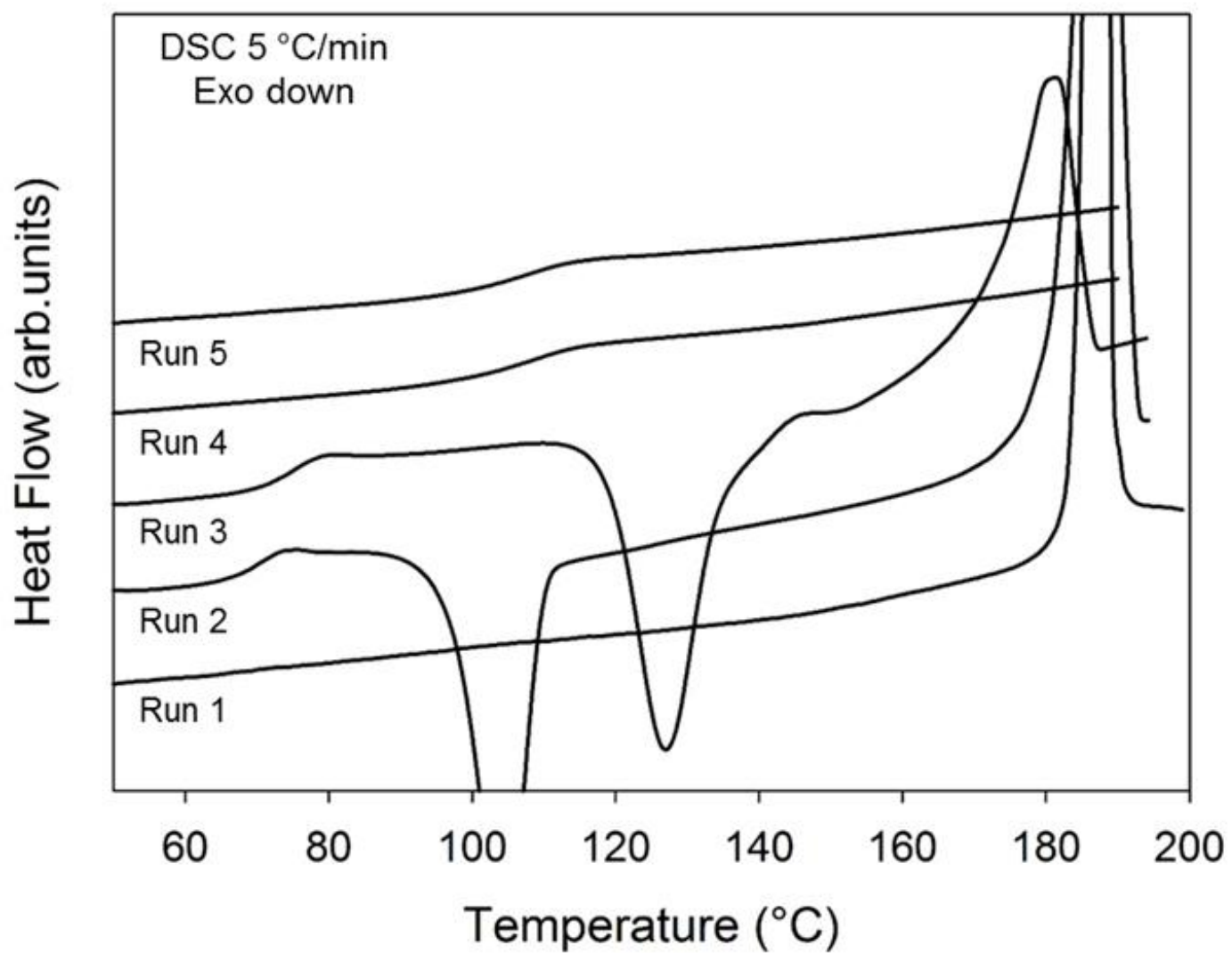


Figure 4

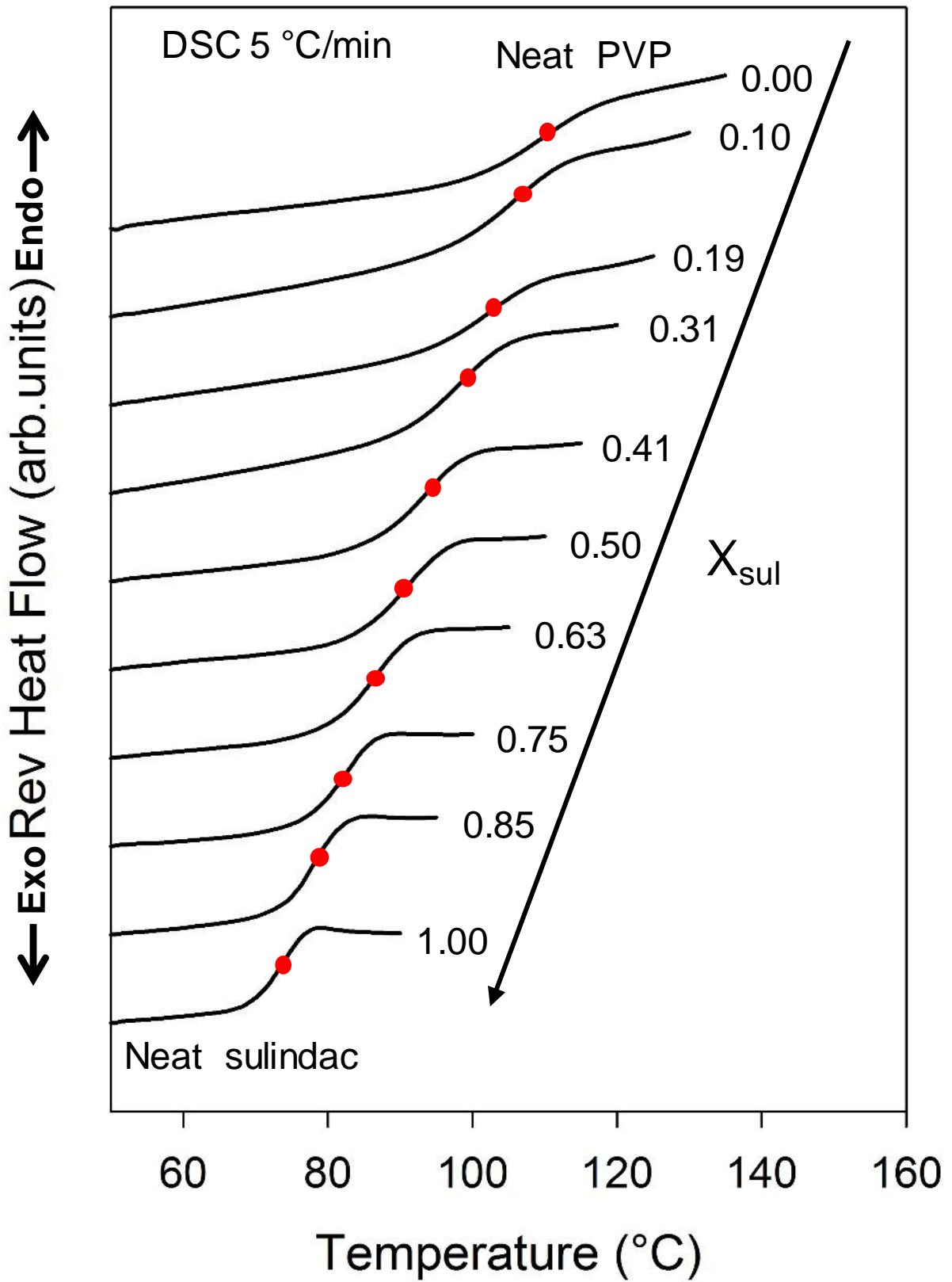


Figure 5

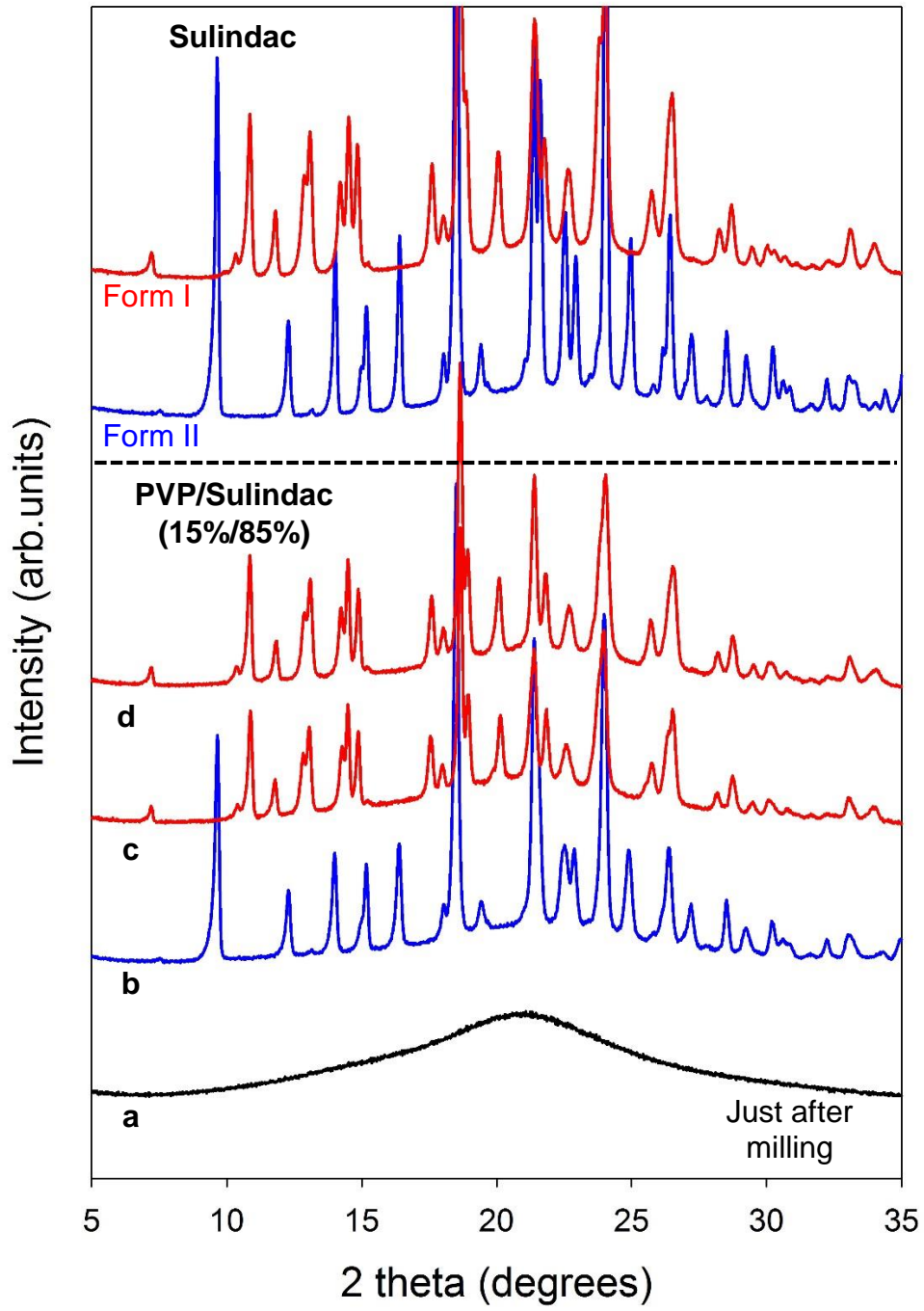


Figure 6

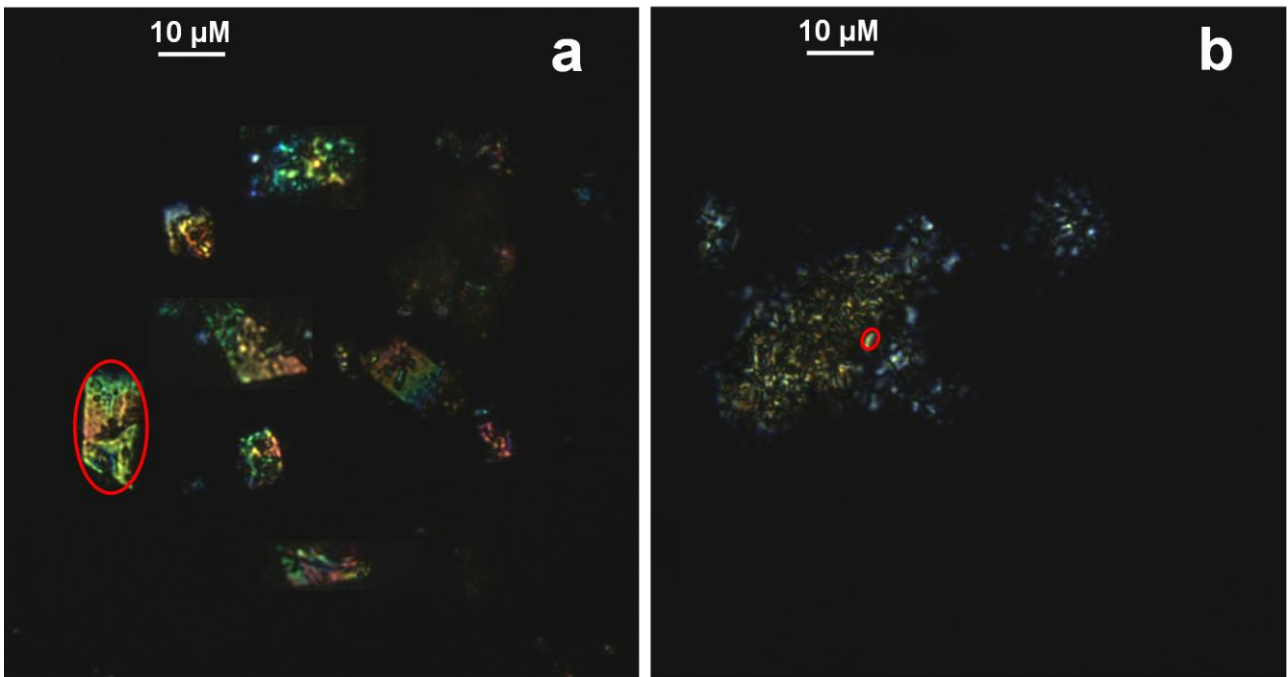


Figure 7

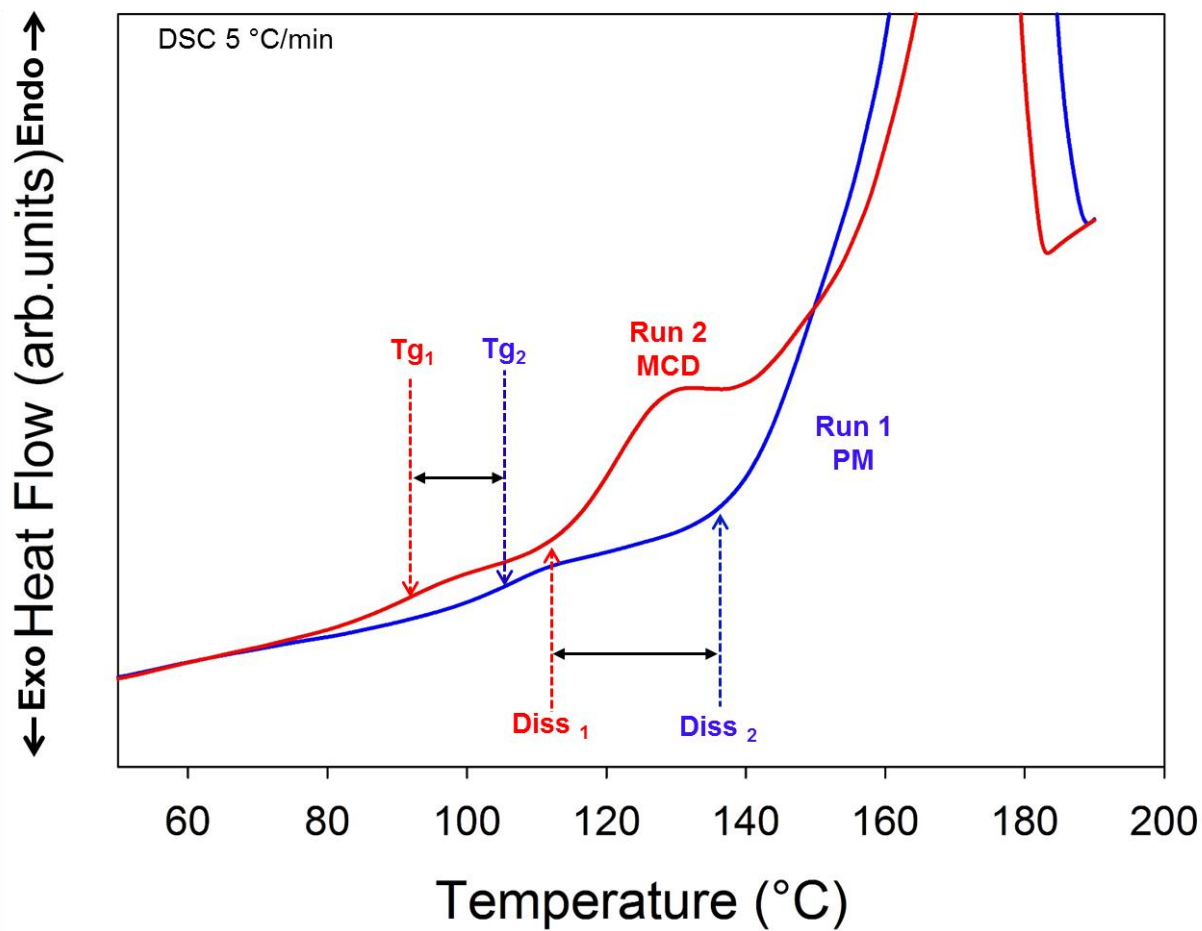


Figure 8

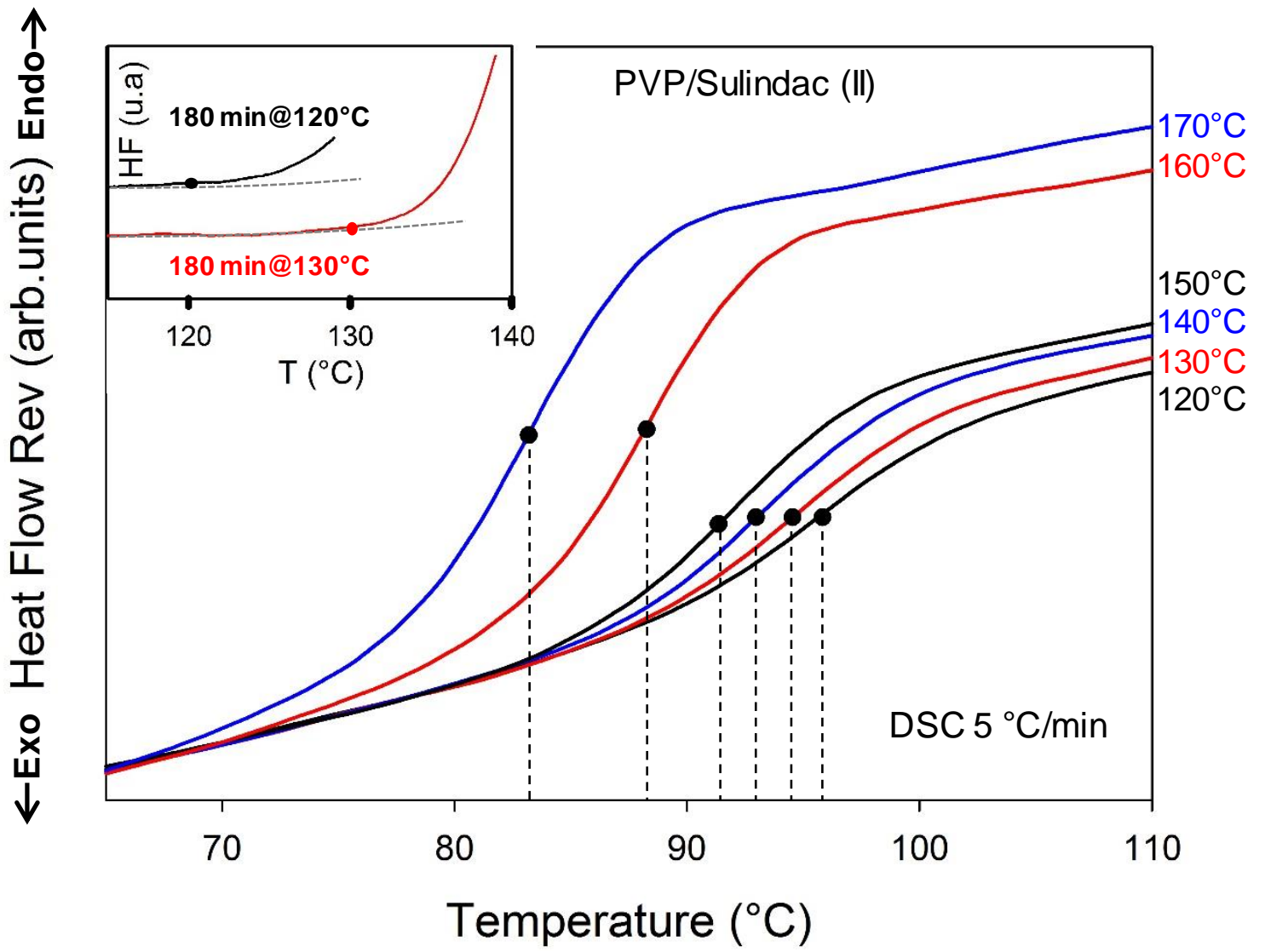
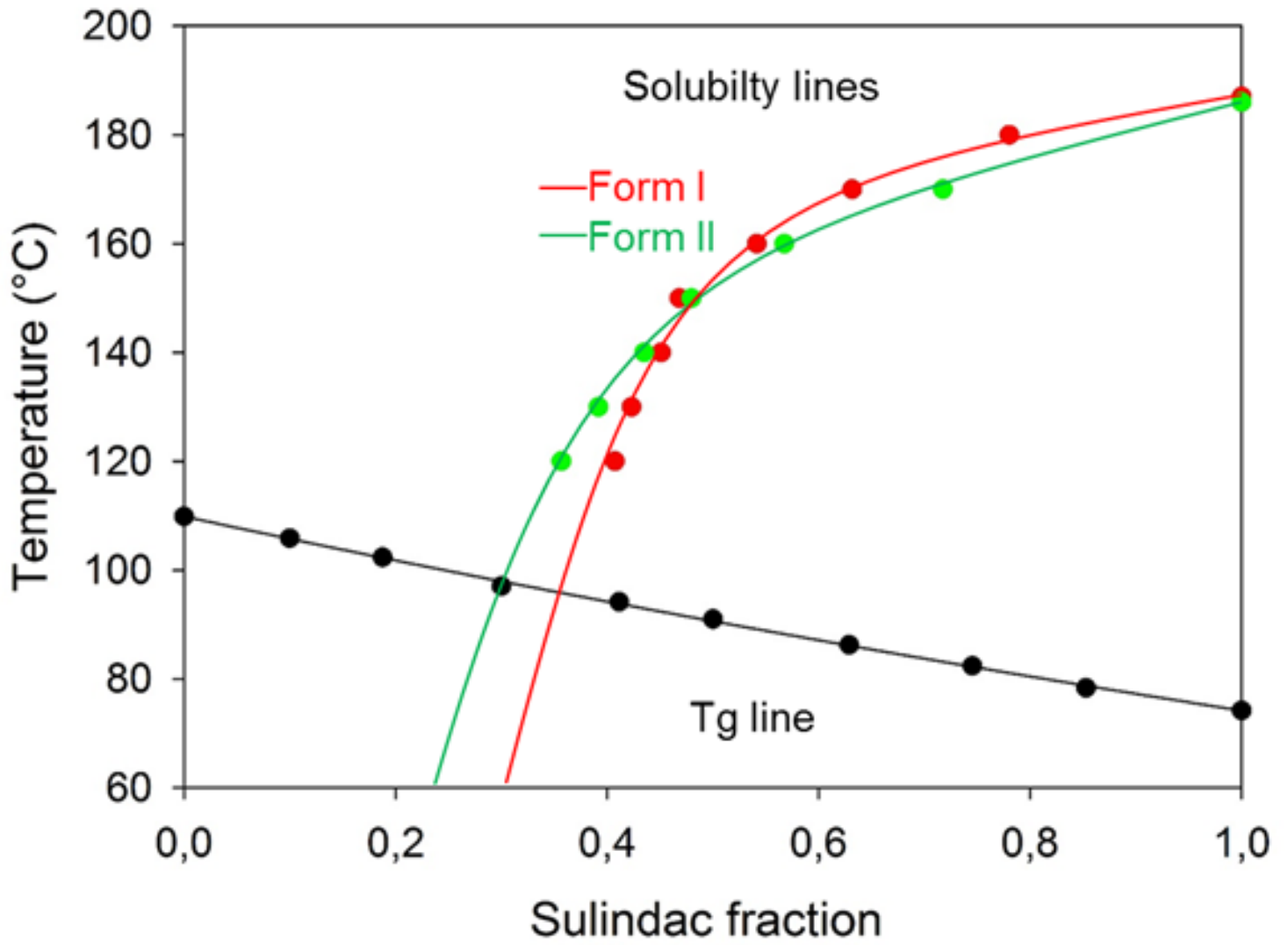


Figure 9



References

1. Johari GP, Shanker RM 2014. On the solubility advantage of a pharmaceutical's glassy state over the crystal state, and of its crystal polymorphs. *Thermochimica Acta* 598:16-27.
2. Babu NJ, Nangia A 2011. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. *Crystal Growth & Design* 11(7):2662-2679.
3. Blagden N, de Matas M, Gavan PT, York P 2007. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Advanced Drug Delivery Reviews* 59(7):617-630.
4. Sun Y, Zhu L, Wu T, Cai T, Gunn EM, Yu L 2012. Stability of Amorphous Pharmaceutical Solids: Crystal Growth Mechanisms and Effect of Polymer Additives. *The AAPS Journal* 14(3):380-388.
5. Yu L 2016. Surface mobility of molecular glasses and its importance in physical stability. *Advanced Drug Delivery Reviews* 100:3-9.
6. Bhattacharya S, Suryanarayanan R 2009. Local mobility in amorphous pharmaceuticals-characterization and implications on stability. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 98(9):2935-2953.
7. Gupta P, Chawla G, Bansal AK 2004. Physical stability and solubility advantage from amorphous celecoxib: the role of thermodynamic quantities and molecular mobility. *Mol Pharm* 1(6):406-413.
8. Graeser KA, Patterson JE, Rades T 2008. Physical stability of amorphous drugs: Evaluation of thermodynamic and kinetic parameters. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 60:116.
9. Hancock BC, Parks M 2000. What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? *Pharmaceutical Research* 17(4):397-404.
10. Murdande SB, Pikal MJ, Shanker RM, Bogner RH 2010. Solubility advantage of amorphous pharmaceuticals: I. A thermodynamic analysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99(3):1254-1264.
11. Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P 2007. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today* 12(23-24):1068-1075.
12. Patel RC, Masnoon S, Patel MM, Patel NM 2009. Formulation strategies for improving drug solubility using solid dispersions. *Pharmaceutical Reviews* 7(6).
13. Bhugra C, Telang C, Schwabe R, Zhong L 2016. Reduced crystallization temperature methodology for polymer selection in amorphous solid dispersions: Stability perspective. *Molecular Pharmaceutics* 13(9):3326-3333.
14. Newman A, Knipp G, Zografis G 2012. Assessing the performance of amorphous solid dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 101(4):1355-1377.
15. Jaskirat S, Manpreet W, Harikumar SL 2013. Solubility enhancement by solid dispersion method: a review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics* 3(5):148-155.
16. Leuner C, Dressman J 2000. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50(1):47-60.
17. Laitinen R, Priemel PA, Surwase S, Graeser K, Strachan CJ, Grohganz H, Rades T. 2014. Theoretical Considerations in Developing Amorphous Solid Dispersions. In Shah N, Sandhu H, Choi DS, Chokshi H, Malick AW, editors. *Amorphous Solid Dispersions*, ed.: Springer New York. p 35-90.
18. Padden BE, Miller JM, Robbins T, Zocharski PD, Prasad L, Spence JK, LaFountaine J 2011. Amorphous solid dispersions as enabling formulations for discovery and early development. *American Pharmaceutical Review* 14(1):66-73.
19. Knopp MM, Gannon N, Porsch I, Rask MB, Olesen NE, Langguth P, Holm R, Rades T 2016. A Promising New Method to Estimate Drug-Polymer Solubility at Room Temperature. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 105(9):2621-2624.
20. Mahieu A, Willart J-F, Dudognon E, Danède F, Descamps M 2013. A New Protocol To Determine the Solubility of Drugs into Polymer Matrixes. *Molecular Pharmaceutics* 10(2):560-566.

21. Marsac PJ, Li T, Taylor LS 2009. Estimation of drug-polymer miscibility and solubility in amorphous solid dispersions using experimentally determined interaction parameters. *Pharmaceutical Research* 26(1):139-151.
22. Marsac PJ, Shamblin SL, Taylor LS 2006. Theoretical and practical approaches for prediction of drug-polymer miscibility and solubility. *Pharmaceutical Research* 23(10):2417-2426.
23. Llinas A, Box KJ, Burley JC, Glen RC, Goodman JM 2007. A new method for the reproducible generation of polymorphs: two forms of sulindac with very different solubilities. *Journal of Applied Crystallography* 40(2):379-381.
24. Chung Hoe Koo, Sang Hern Kim, Wanchui Shin 1985. Crystal Structure of Antiinflammatory Sulindac. *Bulletin of the Korean Chemical Society* 6(4):222-224.
25. Grzesiak AL, Matzger AJ 2007. New Form Discovery for the Analgesics Flurbiprofen and Sulindac Facilitated by Polymer-Induced Heteronucleation. *Journal of pharmaceutical sciences* 96(11):2978-2986.
26. Tao J, Sun Y, Zhang GGZ, Yu L 2008. Solubility of Small-Molecule Crystals in Polymers: d-Mannitol in PVP, Indomethacin in PVP/VA, and Nifedipine in PVP/VA. *Pharmaceutical Research* 26(4):855-864.
27. Sun Y, Tao J, Zhang GGZ, Yu L 2010. Solubilities of crystalline drugs in polymers: An improved analytical method and comparison of solubilities of indomethacin and nifedipine in PVP, PVP/VA, and PVAc. *Journal of Pharmaceutical Sciences*:n/a-n/a.
28. Bellantone RA, Patel P, Sandhu H, Choi DS, Singhal D, Chokshi H, Malick AW, Shah N 2012. A method to predict the equilibrium solubility of drugs in solid polymers near room temperature using thermal analysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 101(12):4549-4558.
29. Amharar Y, Curtin V, Gallagher KH, Healy AM 2014. Solubility of crystalline organic compounds in high and low molecular weight amorphous matrices above and below the glass transition by zero enthalpy extrapolation. *International-journal-of-pharmaceutics* 472(1-2):241-247.
30. Willart JF, Descamps M 2008. Solid State Amorphization of Pharmaceuticals. *Molecular Pharmaceutics* 5(6):905-920.
31. Willart JF, Dudognon E, Descamps N, Larsson T, Descamps M 2006. Lactose-based molecular alloys obtained by solid state vitrification. *Journal of Non-Crystalline Solids* 352(42-49):4475-4479.
32. Nagahama M, Suga H 2002. Molecular alloys formed by solid-state vitrification. *Journal of Molecular Liquids* 95(3):261-284.
33. Nagahama M, Suga H, Andersson O 2000. Formation of molecular alloys by solid-state vitrification. *Thermochimica Acta* 363(1-2):165-174.
34. Guerra RB, Gálico DA, Holanda BBC 2016. A new method for the reproducible generation of polymorphs: two forms of sulindac with very different solubilities. *J Therm Anal Calorim* 123:2523-2530.
35. Latreche M, Willart JF, Guerin M, Hédoux A, Danède F 2019. Using Milling to Explore Physical States: The Amorphous and Polymorphic Forms of Sulindac. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
36. Gordon JM, Rouse GB, Gibbs JH, Risen WM, Jr. 1977. The composition dependence of glass transition properties. *Journal of Chemical Physics* 66(11):4971-4976.
37. Couchman PR, Karasz FE 1978. A Classical Thermodynamic Discussion of the Effect of Composition on Glass-Transition Temperatures. *Macromolecules* 11(1):117-119.
38. Tung HH, Paul EL, Midler M, McCauley JA. 2009. *Crystallization of Organic Compounds: An Industrial Perspective*. ed.: Wiley.

La formulation des principes actifs (PA) pharmaceutiques à l'état amorphe est une préoccupation majeure actuelle du génie pharmaceutique car elle permet d'améliorer la solubilité des (PA) peu solubles. Son optimisation requiert une parfaite connaissance de la courbe de solubilité du (PA) dans le polymère, de manière à définir le taux maximum de (PA) pouvant être chargé dans le polymère sans risque de recristallisation ultérieure. La détermination de cette courbe de solubilité est cependant extrêmement difficile en raison de la forte viscosité des polymères qui rend les états saturés très difficiles à atteindre.

Dans cette thèse, nous présentons une méthode efficace de détermination des courbes de solubilité qui permet de s'affranchir des limitations cinétiques liées à la viscosité. L'idée générale est d'utiliser des dispersions moléculaires et cristallines (DMC) dans lesquelles le (PA) est dispersé dans le polymère, en partie au niveau moléculaire et en partie sous la forme de minuscules cristallites. Cette microstructure particulière augmente considérablement la vitesse de dissolution des cristallites puisque : (1) La dispersion moléculaire a un effet plastifiant qui augmente considérablement la mobilité moléculaire dans la matrice amorphe. (2) La fine dispersion des cristallites réduit fortement les distances sur lesquelles les molécules de PA doivent diffuser pour envahir le polymère. La méthode a été mise au point et testée sur deux (PA) (le sulindac et le paracétamol) et un polymère (le polyvinylpyrrolidon).

L'étude des courbes de solubilité nous a par ailleurs permis de préciser le polymorphisme du sulindac et du paracétamol, et en particulier les relations de stabilité des polymorphes étudiés.

The formulation of pharmaceutical active principles (PA) in the amorphous state is a major current concern of pharmaceutical engineering because it improves the solubility of poorly soluble (PA). Its optimization requires a perfect knowledge of the solubility curve of (PA) in the polymer, so as to define the maximum level of (PA) that can be loaded into the polymer without the risk of subsequent recrystallization. The determination of this solubility curve is, however, extremely difficult because of the high viscosity of the polymers which makes the saturated states very difficult to achieve.

In this thesis, we present an efficient method for determining solubility curves that allows us to overcome the kinetic limitations related to viscosity. The general idea is to use molecular and crystalline dispersions (MCDs) in which (PA) is dispersed in the polymer, partly at the molecular level and partly in the form of tiny crystallites. This particular microstructure greatly increases the dissolution rate of the crystallites since: (1) Molecular dispersion has a plasticizing effect which greatly increases the molecular mobility in the amorphous matrix. (2) The fine crystallite dispersion strongly reduces the distances over which the API molecules must diffuse to invade the polymer. The method was developed and tested on two (PA) (sulindac and paracetamol) and a polymer (polyvinylpyrrolidon).

The study of solubility curves also allowed us to specify the polymorphism of sulindac and paracetamol, and in particular the stability relationships of the polymorphs studied.