



Université de Lille Ecole Doctorale Sciences de la Matière, du Rayonnement et de l'Environnement – SMRE Unité Matériaux et Transformations

> THÈSE Présentée en vue d'obtenir le grade de **DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE** Spécialité Molécules et Matière Condensée Mention Sciences des Matériaux

par Benjamin MALFAIT

Confinement de matériaux thérapeutiques à l'échelle nanométrique : apport du chargement à l'état solide à la compréhension des mécanismes de stabilisation des états physiques confinés et aux applications pharmaceutiques

Thèse co-dirigée par Alain HEDOUX et Natália T. CORREIA soutenue publiquement le 13 novembre 2019 devant le jury composé de :

Présidente du jury

Valérie GAUCHER	Professeure à l'Université de Lille, UMET
	<u>Rapporteurs</u>
Madalena ANDRADE Denis MORINEAU	Professeure à l'Universidade Nova de Lisboa, RequiMte Directeur de Recherche au CNRS, IPR
	Examinateurs
Thierry AZAÏS Natália T. CORREIA Alain HEDOUX	Maître de Conférences à Sorbonne Université, LCMCP Maître de Conférences à l'Université de Lille, UMET Professeur à l'Université de Lille, UMET

Remerciements

Même si cette thèse a un seul auteur, de nombreuses personnes ont contribué à ce travail et il n'aurait pas été aussi abouti sans eux.

Tout d'abord, je tiens à remercier chaleureusement le Pr. Alain HÉDOUX et la Dr. Natália T. CORREIA qui ont accepté de m'accorder cette thèse. Vous avez permis de rendre des idées brutes et parfois désordonnées en un manuscrit avec une trame claire et une histoire à raconter. Ces quelques mots ne pourront pas retranscrire tout le respect que j'ai pour vous. Merci de m'avoir inculqué votre manière de penser de toujours chercher à améliorer mon travail. Votre gentillesse et disponibilité ont permis de travailler dans des conditions idéales pendant ces trois ans.

J'exprime toute ma gratitude aux deux rapporteurs de ma thèse Dr. Denis MORINEAU (Directeur de recherche CNRS, IPR) et Pr. Madalena ANDRADE (Université de Lisbonne, RequiMte). Merci également aux examinateurs la Pr. Valérie GAUCHER (Université de Lille, UMET) et le Dr. Thierry AZAÏS (Sorbonne Université, LCMCP). Merci à vous pour avoir accepté d'évaluer mon travail et à l'intérêt très positif que vous avez porté à mes résultats ainsi que vos retours dans les rapports et lors de la soutenance. Merci également pour vos commentaires et remarques utiles et pertinents.

Je remercie aussi tous les membres de l'équipe MMT, en commençant par Yannick GUINET pour ses conseils et les discussions enrichissantes que nous avons pu avoir. Laurent PACCOU pour sa disponibilité et son aide. Florence DANEDE pour la réalisation des expériences de thermogravimétrie et de diffractions des rayons-X ainsi que Mathieu GUERAIN pour l'analyse des diffractogrammes. Tous les autres membres de l'équipe qui ont fait de ces trois années passées dans ce laboratoire un agréable séjour.

Les résultats et interprétations de cette thèse n'auraient pas pu être aussi poussés sans la participation et l'aide de certaines personnes. Le Dr. Nicolas TABARY (Université de Lille, UMET) pour son aide à la mise en place des expériences de libération. Le Dr. Alexandre Mussi (Université de Lille, UMET) pour le temps passé à la réalisation des expériences de microscopie électronique à transmission et le traitement des images. Les Drs. Jean-Philippe DACQUIN, Carmen CIOTONEA et Jérémy Dhainaut (Université de Lille, UCCA) pour la réalisation des expériences d'adsorption-désorption de diazote et de m'avoir permis d'être formé dessus, ainsi que la synthèse de certaines matrices. Viviana CRISTIGLIO (ILL) pour la réalisation expériences de diffusion neutronique aux petits angles.

Liste des Figures

Figure 1. Représentation schématique de la fenêtre thérapeutique...... 19

Figure 3. A) La courbe bleue représente l'évolution de l'enthalpie libre de la composante volumique du noyau, la courbe rouge représente la composante d'interface liquide/cristal et la courbe verte représente celle des noyaux dans leur intégralité. B) La courbe rouge correspond à l'augmentation de la mobilité moléculaire avec la température et la courbe bleue à la diminution de la barrière thermodynamique avec la température.

Figure 4. A) Vitesse de nucléation et de croissance du cristal α d'indométhacine en fonction de la température (référence ¹⁹). B) Diagramme TTT de l'arabitol. (référence ²¹).

Figure 8. Schéma de la synthèse de MCM-41 par LCT...... 38

Figure 9. Représentation schématique de SBA-15 synthétisée (A) entre 35 et 60°C montrant des micropores sans connexion entre les mésopores, (B) autour de 100°C montrant que certains micropores forment des connexions entre les mésopores et (C) à 130°C montrant les micropores avec connexions entre les mésopores. (référence ⁶⁶). 39

Figure 11. A) Variations du paramètre ΔHf en fonction de la taille de pore (référence ⁴⁹), B) variations du paramètre σsl en function de l'inverse le la taille de pores (référence ⁵⁰) et C) $\sigma sl\Delta Hf$ (coefficient de Turnbull, rapport des paramètres en A et B) en fonction de l'inverse de la taille de pore pour l'eau et quelques molécules organiques (référence ⁸¹).

Figure 23. (a) Molécule d'ibuprofène. (b) Diagramme de Gibbs schématique de l'ibuprofène¹⁶³. (c) Entités dimériques en phase II (en haut) et en phase I (en bas)..... 59

Figure 45. (a) Susceptibilité Raman à température ambiante des composites IBP:SBA-15 tracés pour 50, 45, 40, 37 et 35% massique d'ibuprofène. Les spectres d'ibuprofène confiné sont comparés à ceux de de l'ibuprofène en bulk (lignes grises) liquide sous-refroidis en bas et la forme I de l'ibuprofène broyé seul dans les conditions de broyage pour le confinement. L'insert montre les spectres Raman du SBA-15, de l'ibuprofène liquide sous-refroidi et du composite IBP:SBA-15 à 37% à température ambiante. L'étoile indique une raie laser. (b) Susceptibilité Raman à température ambiante de l'ibuprofène cristallin forme I tel qu'il est reçu et après 30 min de broyage.

Figure 49. Isothermes adsorption-désorption des SBA-15 (noire), et de 3 échantillons confinés : 25wt% (courbe rouge), 37wt% (courbe bleue) et 50wt% (courbe verte). L'insert représente un zoom sur les hystérèses des courbes composites...... 109

Figure 52. Courbes dérivées des pertes de masse par rapport à la température des produits bulk et confiné à différents taux de chargement dans des MCM-41 pour (a) l'ibuprofène, (b) l'indométhacine et (c) la carbamazépine. Les échelles sont arbitraires pour mettre en évidence les composantes de la matière à l'extérieures des pores.... 112

Figure 64. Les figures (a), (b) et (c) représentent les spectres enregistrés à la température ambiante entre 1630 et 1750 cm⁻¹ pour différents échantillons et les figures (d), (e) et (f) représentent leurs susceptibilités Raman : IMC vitrifié (ligne noire), α -IMC:MCM-41 à t = t₀ (ligne rouge), γ -IMC:MCM-41 à t = t₀ (ligne orange), α -IMC:MCM-41 après une chauffe (ligne bleue), γ -IMC:MCM-41 après une chauffe (ligne verte) et γ -IMC:MCM-41 après 2 jours de vieillissement à température ambiante (ligne violette). 132

Figure 67. A gauche, cartographies μ -Raman de 3 composites à base d'indométhacine confinée dans (a) des MCM-41, (b) des SBA-15[6nm] et (c) SBA-15[9nm]. L'échelle de couleurs est différente pour IMC:MCM-41 par rapport aux deux autres composites. A droite, les spectres susceptibilité Raman des zones correspondant aux degrés de cristallinité les plus faibles en bleues, les plus fortes en rouges et les spectres de l'indométhacine amorphe (verte pointillées) et cristal γ (noire pointillées).138

Figure 69. (a) Intensité intégrée de la signature du cristal (traitement en Figure 59) avec des spectres représentés à différentes température à (b) 30°C, (c) 60°C et (d) 85°C.

Figure 72. Spectres Raman des composites tracés après le chargement et après plusieurs mois de stockage pour (a) IMC:MCM-41 à 35% et (b) IMC:SBA-15[6nm] à 35%.

Figure 74. Spectres Raman de composites IMC:MCM-41 à 20% (spectre bleu) et 35% (spectre noir) préparés par broyage et 20% (spectre rouge) préparé par solution.

Figure 76. (a) Résultat de l'intensité intégrée sur le domaine spectral caractéristique de la forme III pour le composite. (b) Les spectres collectés au début (noir) et à la fin (rouge) de l'isotherme de 7 heures, ainsi qu'après 69 jours de vieillissement isotherme à température ambiante pour un composite CBZ:SBA-15[6nm] à 35%..... 147

Figure 80. Thermogrammes des composites (a) Para:SBA-15[9] 35%, (b) IBP:SBA-15[9nm] 35%, (c) IMC:SBA-15[6nm] 35% et (d) IMC:SBA-15[9nm] 35%. Le flux de chaleur est représenté sur la partie haute des figures et la dérivé par rapport à la température sur la partie basse. Vitesse de chauffe de 20°C/min et endotherme vers le haut. La ligne verticale localise la fusion du polymorphe en bulk utilisé lors du chargement.

Figure 82. Influence de la taille de pore sur la mesure de la transition vitreuse pour des composites à base de paracétamol. Vitesse de chauffe à 20 °C/min et endothermes vers le haut. (a) flux de chaleur et (b) leurs dérivées par rapport à la température. (c) Variation de la température de transition vitreuse T_g en fonction de l'inverse de la taille de

Figure 88. Evolution en fonction de la température de la position des bandes C=O caractéristiques des liaisons H dans (a) l'ibuprofène et (b) l'indométhacine confinés. 167

Figure 89. Scores (à droite) associés à aux composantes principales (à gauche) CP1, CP2 et CP3 (de haut en bas) obtenus après une ACP réalisée sur les spectres de 20 à 50 °C (60 spectres) lors d'une chauffe du composite IMC:MCM-41 à 35%...... 169

Figure 92. Représentation schématique de la torsion –CCCO et –COOH dans l'ibuprofène. (b) Conformation syn et anti pour l'ibuprofène R. (référence ^{242,245})...... 174

Figure 103. Comparaison des taux de chargement pour les 3 matrices en représentation isothermes de la partie imaginaire de la permittivité diélectrique ε''..... 187

Figure 105. Procédure de fitting des formes spectrales réalisée sur le composite IBP:MCM-41 à 40%. Les données sont en points et les fits HN en ligne pointillés..... 190

Figure 108. Carte de relaxation (temps de relaxation $-Log(\tau)$ en fonction de 1000/T) de la relaxation principale pour l'ibuprofène confiné dans les matrices MCM-41, SBA-15[6nm] et SBA-15[9nm] pour des taux de chargement (a) optimaux et (b) à 20%..... 192

Figure 109. Carte de relaxation (temps de relaxation $-Log(\tau)$ en fonction de 1000/T) de la relaxation principale pour l'ibuprofène confiné dans les matrices (a) MCM-41, (b) SBA-15[6nm] et (c) SBA-15[9nm] pour des taux de chargement optimaux et à 20%.. 194

Figure 110. Décalage de T_g en fonction de l'inverse de la taille de pore 1/d tracé à l'aide des valeurs obtenues grâce aux expérimentations DRS...... 196

Figure 111. (a) Temps de relaxation $-Log(\tau)$ en fonction de la température 1000/T pour des composites élaborés par broyage et chargés à leurs taux maximum respectif. (b) Spectres diélectriques ϵ " utilisés pour créer la carte de relaxation...... 198

Figure 116. Influence du taux de chargement sur la libération de l'ibuprofène confiné dans 3 matrices : MCM-41 (en bas, triangles), SBA-15[6nm] (au milieu, ronds) et SBA-15[9nm] (en haut, carrés) et ce pour 2 taux de chargement : taux de chargement optimal (en bleu) et taux de chargement faible (en rouge). Moyenne \pm écart type, n = 6.

Table des matières

Liste des F	igures	5
Introduction		19
Chapitre 1	Contextualisation et état de l'art	23
1.1.	Dualité cristal – amorphe	23
1.1.1.	État physique et désordre	23
1.1.2.	Processus de cristallisation et vitrification	27
1.1.3.	État amorphe et mobilité moléculaire	31
1.2.	Confinement via matrices de silices poreuses	36
1.2.1.	Silice mésoporeuse	37
1.2.2.	Méthodes de chargement	39
1.2.3.	Physique de l'état confiné	40
1.3.	Système à libération prolongée	52
1.3.1.	Dissolution des principes actifs	52
1.3.2.	Mesopores de silice comme système à libération prolongée contrôlée	et 55
Chapitre 2	Matériaux et méthodes	59
2.1.	Matériaux	59
2.1.1.	lbuprofène	59
2.1.2.	Indométhacine	60
2.1.3.	Carbamazépine	62
2.1.4.	Paracétamol	62
2.1.5.	Matrices	63
2.2.	Méthodes	64
2.2.1.	Méthodes de chargement	64
2.2.2.	Spectroscopie Raman	66
2.2.2. 2.2.3.	Spectroscopie Raman Spectroscopie de relaxation diélectrique	66 78
2.2.2. 2.2.3. 2.2.4.	Spectroscopie Raman Spectroscopie de relaxation diélectrique Autres techniques de caractérisation	66 78 86
2.2.2. 2.2.3. 2.2.4. 2.2.5.	Spectroscopie Raman Spectroscopie de relaxation diélectrique Autres techniques de caractérisation Libération de l'ibuprofène	66 78 86 91
2.2.2. 2.2.3. 2.2.4. 2.2.5. Chapitre 3	Spectroscopie Raman Spectroscopie de relaxation diélectrique Autres techniques de caractérisation Libération de l'ibuprofène Chargement à l'état solide	66 78 86 91 95
2.2.2. 2.2.3. 2.2.4. 2.2.5. Chapitre 3 3.1.	Spectroscopie Raman Spectroscopie de relaxation diélectrique Autres techniques de caractérisation Libération de l'ibuprofène Chargement à l'état solide Effet du broyage sur les matrices	66 78 86 91 95 96
2.2.2. 2.2.3. 2.2.4. 2.2.5. Chapitre 3 3.1. 3.2.	Spectroscopie Raman Spectroscopie de relaxation diélectrique Autres techniques de caractérisation Libération de l'ibuprofène Chargement à l'état solide Effet du broyage sur les matrices Optimisation du chargement	66 78 86 91 95 96 99

3.4.	Taux de chargement optimal 111	1
3.5.	Conclusions 113	3
Chapitre 4 conditions de stab	Manipulation de l'état physique des matériaux moléculaires et de ses vilité sous confinement	s 5
4.1.	Étude de l'ibuprofène 116	6
4.2.	Étude de l'indométhacine 124	4
4.2.1.	γ-Indométhacine:MCM-41124	4
4.2.2.	α-Indométhacine:MCM-41128	8
4.2.3.	PolyAmorphisme ?	C
4.2.4.	γ-Indométhacine:SBA-15	5
4.2.5.	Étude quantitative de l'état physique par cartographie Raman 137	7
4.2.6.	Influence du taux de chargement sur l'état physique et sa stabilité 140	С
4.3.	Étude de la carbamazépine 145	5
4.3.1.	Stabilité physique lors de vieillissements isothermes à température ambiante	е 6
4.3.2.	Stabilité physique lors du chauffage148	8
4.4.	Conclusions 149	9
Chapitre 5	Thermodynamique et dynamique de l'état confiné 151	1
5.1.	Étude de la transition vitreuse des systèmes confinés par calorimétrie 152	Э
5.1.1.	Influence de la méthode de chargement sur la transition vitreuse . 152	2
5.1.2.	Influence de la présence de nanocristaux sur la transition vitreuse 153	3
5.1.3.	Influence de la taille de pore sur la transition vitreuse	6
5.1.4.	Influence du taux de chargement sur la transition vitreuse 162	2
5.1.5.		0
5.2.	Discussion	O
	Discussion 160 Mobilité moléculaire de l'ibuprofène confiné 171	o 1
5.2.1.	Discussion 166 Mobilité moléculaire de l'ibuprofène confiné 171 Etat de de l'art de l'ibuprofène bulk et confiné par spectroscopie de relaxation diélectrique 171	o 1 e 1
5.2.1. 5.2.2.	Discussion 166 Mobilité moléculaire de l'ibuprofène confiné 171 Etat de de l'art de l'ibuprofène bulk et confiné par spectroscopie de relaxation diélectrique 171 Etude de l'ibuprofène 171	0 1 e 1 7
5.2.1. 5.2.2. 5.3.	Discussion 166 Mobilité moléculaire de l'ibuprofène confiné 171 Etat de de l'art de l'ibuprofène bulk et confiné par spectroscopie de relaxation diélectrique 171 Etude de l'ibuprofène 177 Conclusions 198	0 1 2 1 7 3
5.2.1. 5.2.2. 5.3. Chapitre 6	Discussion 166 Mobilité moléculaire de l'ibuprofène confiné 171 Etat de de l'art de l'ibuprofène bulk et confiné par spectroscopie de relaxation diélectrique 171 Etude de l'ibuprofène 177 Conclusions 198 Libération de l'ibuprofène confiné 201	o 1 e 1 7 3
5.2.1. 5.2.2. 5.3. Chapitre 6 6.1.	Discussion 166 Mobilité moléculaire de l'ibuprofène confiné 171 Etat de de l'art de l'ibuprofène bulk et confiné par spectroscopie de relaxation diélectrique 171 Etude de l'ibuprofène 177 Conclusions 198 Libération de l'ibuprofène confiné 201 Hypothèses de départ 201	o 1 2 1 7 3 1
5.2.1. 5.2.2. 5.3. Chapitre 6 6.1. 6.2.	Discussion 166 Mobilité moléculaire de l'ibuprofène confiné 177 Etat de de l'art de l'ibuprofène bulk et confiné par spectroscopie de relaxation diélectrique 171 Etude de l'ibuprofène 177 Conclusions 198 Libération de l'ibuprofène confiné 201 Hypothèses de départ 201 Influence de la méthode de chargement 201	o 1 e 1 7 3 1 1

6.4.	Influence de la taille de pore	205
6.5.	Influence du taux de chargement	207
6.6.	Conclusions	209
Conclusion	s générales et perspectives	211
Références	i	215

Introduction

La mise en forme d'un médicament est déterminée en fonction de sa voie d'administration (orale, optique, ...) et de sa forme physique qui peut être solide (pilule, ...), semi-solide (crème, ...) ou liquide (sirop, ...). Cette mise en forme du médicament est en grande partie conditionnée par les barrières physiologiques qu'il doit franchir ainsi que par l'optimisation des propriétés de biodisponibilité et de stabilité. La formulation pharmaceutique doit être optimisée de manière à ce que la dose de principe actif (PA) libéré sur le site ciblé entre dans une fenêtre thérapeutique représentée sur la Figure 1. Une solubilité trop faible du PA rendrait inefficace le médicament, alors qu'une dose trop importante engendrerait des effets secondaires. Une transformation de phases du PA (changement de formes polymorphiques, recristallisation d'un état amorphe pendant sa mise en forme, son stockage ou son parcours dans l'organisme) modifierait ses propriétés de solubilité et de ce fait les doses délivrées sur le site. La stabilité de l'état physique du PA au sein de la forme galénique du médicament est donc primordiale.

La stabilité de l'état physique des principes actifs est intrinsèquement liée aux propriétés physiques des matériaux moléculaires. Celles-ci sont inhérentes à la forte



Figure 1. Représentation schématique de la fenêtre thérapeutique

disparité qu'il existe entre les forces intra (liaisons covalentes) et intermoléculaires (interactions de type Van der Waals ou liaisons hydrogène). Une conséquence directe est la forte sensibilité de ces matériaux à de faibles variations de température ou pression. Ces matériaux présentes souvent des associations moléculaires via liaisons hydrogène qui peuvent être très faibles et qui rendent peu stables les formes polymorphiques dépendantes de ces associations.

Un grand nombre de PAs sont synthétisés à l'état cristallin souvent très peu soluble, ce qui peut dans certains cas stopper le développement de leur usage thérapeutique. Il est reconnu qu'augmenter le degré de désordre a pour effet d'améliorer la solubilité mais au détriment de la stabilité physique du PA^{1,2}. L'état amorphe est très soluble mais intrinsèquement instable, et de ce fait peut recristalliser de manière inopinée sous l'influence de différents paramètres (tels que l'humidité, faible variation de température, stress mécanique, …) qui ne sont pas toujours contrôlables.

La formulation des PAs à l'état amorphe a été énormément développée compte tenu des nombreuses molécules actives à fort potentiel thérapeutique qui ne pouvaient être utilisées à l'état cristallin faute d'une trop faible solubilité¹. Ceci a nécessité de mettre en œuvre des stratégies permettant le contrôle de l'état amorphe, à partir de l'élaboration de systèmes « multi-composants » tels que les dispersions solides^{3–5}, co-amorphe^{6,7} ou encore le confinement dans des matrices mésoporeuses^{8,9}. Ce dernier aspect a été étudié durant cette thèse, avec une approche de physicien de l'état solide, afin de mieux comprendre les phénomènes sous-jacents qui contrôlent l'état physique du matériau confiné et sa stabilité. Les outils utilisés sont expérimentaux, consistant principalement à sonder la dynamique des matériaux moléculaires sur un très large domaine spectral en conjuguant deux techniques spectroscopiques, diélectrique et Raman. La première permet l'étude de mouvements relaxationnels et donc de sonder la mobilité moléculaire caractéristique des états très désordonnés et peut aider à la prédiction de phénomène de recristallisation. La seconde est principalement reconnue comme spectroscopie vibrationnelle, donnant une information sur la conformation moléculaire et les associations moléculaires via liaisons Hydrogène respectivement dans les domaines moyenne (500 -1600 cm⁻¹) et haute fréquence (2900 – 3800 cm⁻¹). L'accès au domaine très basse fréquence (5 – 200 cm⁻¹) qui nécessite un équipement spécifique, permet de recouvrir la fenêtre diélectrique des mouvements relaxationnels très rapides, et d'analyser les excitations dynamiques caractéristiques des états physiques amorphe (pic Boson) ou cristallin (modes de réseau). La forte sensibilité Raman des principes actifs dans ce domaine de fréquence, permet d'obtenir des informations directes sur l'état physique du matériau confiné et sur la compréhension de ses transformations observées par analyse calorimétrique.

Une première orientation donnée au travail a été de développer une méthode de chargement du principe actif au sein de la matrice poreuse, mieux adaptée à l'application pharmaceutique que celles existantes, qui consistent à faire pénétrer dans les canaux un liquide par capillarité (fusion du principe actif ou dissolution dans un solvant). La méthode de chargement par broyage a été développée pour la première fois au cours de cette thèse, et les caractéristiques de la méthode sont décrites dans le **chapitre 3**.

L'influence de l'architecture des pores ainsi que du taux de chargement sur l'état physique et la stabilité des matériaux confinés a été étudiée par spectroscopie Raman. La méthode de chargement par co-broyage a permis d'explorer des états physiques inédits, inaccessibles par une autre méthode de chargement à l'état liquide, et l'analyse de leur stabilité a permis d'approfondir nos connaissances fondamentales sur les mécanismes qui gouvernent la nature et la stabilité de l'état physique des matériaux confinés. Cet aspect est développé dans le **chapitre 4**.

La dynamique moléculaire des matériaux confinés est étudiée par spectroscopie de relaxation diélectrique. L'influence du taux de chargement sur la mobilité des matériaux confinés a permis d'accroître notre compréhension des processus mis en jeu qui gèrent la dynamique des matériaux confinés et leur stabilité. Cette partie fait l'objet du **chapitre 5**.

L'application des matrices poreuses comme système à libération contrôlée a été étudiée via des analyses de cinétiques de libération au **chapitre 6**.

Chapitre 1 Contextualisation et état de l'art

La formulation thérapeutique repose principalement sur l'optimisation de propriétés relativement antinomiques, stabilité de l'état physique et solubilité dans l'eau du PA. Parmi les différentes stratégies existantes et actuellement étudiées dans l'équipe MMT de l'UMET, ce travail a été orienté sur le confinement à l'échelle nanométrique du PA. L'influence du confinement sur l'état physique et sa stabilité a fait l'objet de nombreuses études sur différentes classes de matériaux. Ce chapitre a pour objectif de montrer les connaissances acquises à la fois sur les propriétés physiques des matériaux à l'état confiné, mais également sur les différentes catégories de matrices poreuses, ainsi que sur les techniques de chargement des matériaux et leurs caractéristiques.

1.1. Dualité cristal – amorphe

1.1.1. État physique et désordre

1.1.1.1. Solide et liquide

La matière condensée peut normalement se présenter sous deux formes : liquide et solide. La distinction entre l'état liquide et l'état solide réside dans la façon dont ils réagissent à l'application d'une contrainte de cisaillement¹⁰.

Un **liquide** se déforme continuellement lorsqu'il est soumis à une contrainte de cisaillement : c'est une forme fluide de matière condensée¹⁰.

Un **solide** peut supporter une contrainte de cisaillement sans écoulement. Si le cisaillement n'est pas trop fort, il se déformera élastiquement. Cela signifie que lorsque les forces externes sont éliminées, un solide déformé élastiquement retourne à son état initial : c'est une forme rigide de matière¹⁰.

Pour définir l'état solide des matériaux non cristallins, il faut se référer à la propriété viscoélastique d'un liquide réel¹⁰. Dans un premier temps, un liquide répond à la contrainte

de manière élastique (cisaillement instantané caractérisé par le module de cisaillement G_{∞}). Mais d'après Maxwell¹¹, après un temps donné τ (temps de relaxation, fonction de la température), le comportement peut être associé à celui d'un fluide caractérisée par une viscosité $\eta(T)$. La valeur de τ est reliée à celle de η et G_{∞} par l'équation (modèle de Maxwell) :

$$\tau = \frac{\eta}{G_{\infty}} \tag{1.1.1.}$$

Une valeur très faible de τ donne lieu à une grande fluidité. La désignation d'un composé amorphe comme liquide ou solide dépend de la valeur de τ par rapport au temps d'observation t_0 . Si $t_0 < \tau$, le matériau se comporte comme un solide. Si τ devient de l'ordre de quelques heures ou quelques jours, un liquide viscoélastique peut être considéré comme un solide : c'est un verre¹⁰. Lorsqu'un liquide peut être sous-refroidi (refroidi sans cristallisation en dessous de T_m), la valeur de G_{∞} ne varie que très peu avec la température et est insignifiante comparée à la grande dépendance à la température de τ . Par conséquent, τ et η sont à peu près proportionnelles. Lorsque la viscosité d'un liquide sous-refroidi (qui ne cristallise pas) atteint de telles valeurs, on commence à observer un comportement solide. Ceci marque l'entrée dans le domaine vitreux¹⁰. La température de transition vitreuse T_g a souvent été définie comme celle à laquelle le temps de relaxation d'un liquide sous-refroidi atteint une valeur de 100 secondes¹⁰. Nous donnerons plus loin une autre définition de la T_g basée sur des observations calorimétriques.

1.1.1.2. <u>Amorphe et cristal</u>

Les solides peuvent être **cristallins** ou **amorphes** : ils diffèrent dans leur organisation structurale et dans leurs propriétés thermodynamiques¹⁰.

Les **cristaux** sont des solides dans lesquels un motif (formé par un nombre limité d'atomes ou de groupes d'atomes) est répété périodiquement dans un réseau tridimensionnel (maille). L'état d'équilibre du matériau à basse température devrait être cristallin¹⁰.

L'état **amorphe** d'un matériau est caractérisé par l'absence de périodicité (absence de réseau) tridimensionnelle. Il est impossible de trouver un motif, aussi petit que possible, qui puisse être reproduit périodiquement par translation. Les matériaux amorphes peuvent être solides ou liquides¹⁰.

Un cristal passe de l'état solide à l'état liquide par la transition du premier ordre qu'est la fusion (phénomène endothermique) qui se produit à la température T_m , alors qu'un verre passe de l'état solide à l'état liquide par une transition du second ordre à la température T_g . Au-dessus de cette température, des mouvements (ou degrés de liberté) sont débloqués sans changement d'organisation structurale¹⁰.

Il est d'usage d'analyser la stabilité relative des états physiques (amorphe et cristallins) sur un diagramme décrivant les variations de l'énergie de Gibbs (G = H – TS) en fonction de la température (Figure 2), pour mettre directement en évidence le caractère désordonné des états physiques via l'observation des variations dG(T)/dT dans chaque état, qui correspondent à l'entropie (-S) du système. L'existence possible en dessous de T_m de deux états, comme le montre la Figure 2, à savoir cristallin ou amorphe, pose la question de la stabilité relative de ces états et des vitesses auxquelles la conversion entre les deux peut se produire¹⁰.

1.1.1.3. Ordre et désordre structural

Il est clairement visible sur la Figure 2 que désordre et stabilité physique sont étroitement liés¹⁰. Les méthodes expérimentales généralement utilisées pour révéler et caractériser les situations de désordre sont des sondes structurales. La plus directe est la diffraction (principalement des Rayons X pour des matériaux moléculaires ou neutronique) et les techniques de spectroscopie vibrationnelle ou relaxationnelle (Raman, infrarouge, ou diélectrique) sont des sondes moins directes mais qui peuvent être très sensibles pour des matériaux moléculaires constitués d'atomes de faible poids électronique. D'une manière simple, un solide amorphe est parfois défini comme un "solide désordonné"¹⁰. Cependant, les cristaux peuvent être considérés comme désordonnés en raison de l'agitation thermique des atomes. Il est présenté ici brièvement les différentes formes de désordre qui nous aideront à préciser la frontière entre les désordres cristallins et les désordres amorphes.

Un certain désordre ou caractère aléatoire n'est pas nécessairement incompatible avec la nature cristalline. Un tel désordre peut résulter d'un déplacement local des éléments structurels (tels que les atomes, les unités monomères, les motifs) ou d'une substitution chimique. Les caractéristiques de ces fluctuations nous permettent de



Figure 2. Variation de l'énergie de Gibbs G en fonction de la température T et représentant les différents domaines des états physiques. La courbe bleue montre le caractère ordonné de l'état cristallin par rapport à celle en rouge dont la forte pente montre le caractère désordonné des états amorphes au-dessus de T_g .

cataloguer les imperfections cristallines et de clarifier la limite de la cristallinité. A cet égard, il faut distinguer deux types d'imperfections cristallines :

- <u>Désordre de première espèce</u>. L'effet de ce type de désordre n'est pas cumulatif, c'est-à-dire que le degré de désordre d'un motif ne dépendra pas de sa position dans le réseau cristallin¹⁰. L'exemple typique de ce type de désordre est l'agitation thermique, les atomes ou les molécules se déplaçant indépendamment de leur(e)s voisin(e)s. Ce type de désordre n'engendre pas d'élargissement des pics de Bragg mais produit une intensité diffuse associée à une diminution d'intensité des pics de Bragg aux grandes valeurs de Q.
- <u>Désordre de seconde espèce</u>. Par opposition au désordre de première espèce, l'effet de ce type de désordre est cumulatif¹⁰. Il s'agit typiquement d'effets de taille ou de contraintes. Ce désordre engendre des élargissements notables des pics de Bragg. Dans ce cas, il n'y a plus de périodicité cristalline à longue distance ni de motif moyen. Lorsque les fluctuations n'augmentent que très légèrement, le positionnement moléculaire est encore assez bien défini, mais pas parfait. Le solide est alors souvent désigné comme "mal cristallisé".

Dans le cas des amorphes, les fluctuations augmentent si rapidement qu'il n'est plus possible de faire référence à une organisation, même "mal cristallisé". C'est la forme extrême du désordre de seconde espèce. L'élargissement des pics de Bragg est tel qu'il produit un signal en forme de halo très large typique de l'état amorphe.

1.1.2. Processus de cristallisation et vitrification

Lorsqu'un liquide est refroidi en dessous de sa température de fusion T_m , il passe dans le domaine du *liquide sous-refroidi*, comme le montre la représentation sur la Figure 2, dans lequel l'état liquide est métastable par rapport au cristal. Si la cristallisation est discutée en termes de différences de valeurs de G, elle sera associée à une diminution de G, et cette diminution ΔG est considérée comme la force motrice pour la cristallisation. A T_m, $\Delta G_m = 0$, ce qui montre que la cristallisation ne peut avoir lieu à T_m et qu'un degré de sous-refroidissement ($\Delta T = T_m$ -T) est nécessaire pour qu'il y ait cristallisation à partir de l'état liquide. Cependant, la force motrice ΔG n'est pas la seule condition pour observer la transformation de phase de l'état liquide vers l'état cristallin. La mobilité moléculaire a un effet important, ainsi que la relation de similarité entre les organisations structurales entre le liquide et le cristal. La cristallisation résulte de deux processus, qui sont la nucléation et la croissance¹²⁻¹⁶ :

- <u>La Nucléation</u> est un processus durant lequel apparaissent des noyaux précurseurs de l'état cristallin ayant une taille critique minimale apparaissent de manière aléatoire au sein de la matrice amorphe¹². Il s'agit d'un phénomène stochastique qui n'est pas forcément reproductible dans des conditions de refroidissement identiques¹⁷ et non directement détectable expérimentalement. La vitesse de nucléation N, est généralement maximale à basse température au voisinage de T_g.
- La Croissance est un processus de diffusion atomique ou moléculaire¹².

1.1.2.1. <u>Processus de nucléation</u>

L'apparition d'un noyau au sein d'un liquide est accompagnée par la formation d'une interface séparant les deux phases. La formation d'un noyau stable susceptible de croître résulte de la compétition entre un effet de surface (l'énergie nécessaire à la création de une interface cristal-liquide) et un effet de volume (la force motrice de la transformation qui est reliée à l'énergie de Gibbs) entre les deux phases, représenté en Figure 3A.

L'énergie de Gibbs associée à la formation d'un noyau supposé sphérique de rayon r peut s'exprimer comme^{12,15} :

$$\Delta G = -\frac{4}{3}\pi r^3 \Delta G_V + 4\pi r^2 \sigma \tag{1.1.2.}$$



Figure 3. A) La courbe bleue représente l'évolution de l'enthalpie libre de la composante volumique du noyau, la courbe rouge représente la composante d'interface liquide/cristal et la courbe verte représente celle des noyaux dans leur intégralité. B) La courbe rouge correspond à l'augmentation de la mobilité moléculaire avec la température et la courbe bleue à la diminution de la barrière thermodynamique avec la température.

On définit σ comme étant l'énergie de l'interface liquide/cristal par unité de surface et ΔG_V est la différence d'énergie par unité de volume entre le liquide et le cristal. ΔG possède donc un maximum ΔG^* en r^* qui correspond à la barrière d'énergie à franchir pour la nucléation. On identifie r^* comme étant le rayon critique à partir duquel le noyau est stable et susceptible de croître. On peut déterminer ces paramètres critiques comme étant^{12,15} :

$$r^* = \frac{2\sigma}{\Delta G_V} \quad et \quad \Delta G^* = \frac{16\pi\sigma^3}{3\Delta {G_V}^2} \tag{1.1.3.}$$

 ΔG_V est appelé force motrice thermodynamique de la transformation et vaut $\Delta G_V = G_L - G_C = H - T\Delta S$. Pour un faible degré de sous refroidissement $\Delta T = T_m - T$, on peut considérer que la différence entre la chaleur spécifique du liquide et du solide est négligeable et que les variations d'enthalpie et d'entropie respectives sont indépendantes de la température. A la température de fusion du cristal, l'enthalpie du cristal est égale à celle du liquide¹⁵, ce qui se traduit par

$$\Delta H_m = T_m \Delta S_m \quad et \quad \Delta S_m = \frac{\Delta H_m}{T_m} \tag{1.1.4.}$$

On peut alors en déduire l'expression suivante

$$\Delta G_V = \Delta H_m - T \frac{\Delta H_m}{T_m} \tag{1.1.5.}$$

$$=\frac{\Delta H_m \Delta T}{T_m}$$

La force motrice thermodynamique augmente donc avec l'augmentation du degré de sous refroidissement ΔT . On peut redéfinir les paramètres critiques en (1.1.3.) comme

$$r^* = \frac{2\sigma T_m}{\Delta H_m \Delta T} \quad et \quad \Delta G^* = \frac{16\pi\sigma^3 T_m^2}{3\Delta H_m^2 \Delta T_m^2} \tag{1.1.6.}$$

Pour avoir nucléation, il faut franchir la barrière d'énergie ΔG^* , qui est franchi si et seulement si $r > r^*$. La théorie classique de nucléation prédit la vitesse de nucléation N(T) sous la forme^{10,12,15} :

$$N(T) = f_0 \times exp\left(-\frac{\Delta G^*}{k_b T}\right)$$
(1.1.7.)

Avec f_0 défini comme une "fréquence de tentative" pour l'addition de molécules issue du liquide métastable au cristal stable à travers l'interface cristal/liquide. Cette diffusion dépend de la viscosité du système qui augmente exponentiellement lorsqu'on diminue la température. Plus la température est basse, et plus on va réduire cette fréquence de tentative f_0 .

Ainsi, on a deux phénomènes opposés avec la barrière de nucléation qui diminue avec la température mais le nombre de tentative également. On parle alors de domaine de nucléation N(T) représenté en Figure 3B.

1.1.2.2. <u>Processus de croissance</u>

Une fois les noyaux formés et stables, ils peuvent croître par addition de nouvelles molécules. La vitesse de croissance C(T) est ainsi contrôlée par la diffusion de nouvelles molécules vers l'interface liquide/cristal. Elle est donnée par la loi établie par Turnbull¹⁸ en effectuant le bilan entre le nombre de molécule provenant du liquide qui vient de s'agglomérer sur le cristal et le nombre de molécule qui quitte le cristal^{10,12,15} :

$$C(T) = c_0 \times exp\left(-\frac{A}{k_b T}\right) \times \left[1 - exp\left(-\frac{V\Delta G}{k_b T}\right)\right]$$
(1.1.8.)

Avec le terme de mobilité c_0 qui joue un rôle similaire à celui de f_0 dans le cas de le nucléation, A est la barrière énergétique impliquée dans les phénomènes de diffusion moléculaire, V le volume molaire. Le terme entre crochets exprime l'influence de la force motrice thermodynamique ΔG sur le flux de molécules de la matrice amorphe au cristal. Comme il a été spécifié précédemment, plus la température est basse, plus la mobilité des molécules est réduite, ce qui implique une réduction de la vitesse de croissance. De plus, la différence d'énergie libre entre le liquide et le cristal diminue à mesure qu'on se rapproche de la température de fusion. Ainsi, tout comme pour la vitesse de nucléation, la vitesse de croissance passe par un maximum comme le montre la Figure 4 dans le cas de l'indométhacine¹⁹. La Figure 4 montre également que la mobilité moléculaire (ou viscosité) doit être suffisamment élevée (ou basse) pour avoir cristallisation¹⁰. Dans certains matériaux, ces deux domaines peuvent être plus ou moins séparés ce qui influe directement sur la capacité à vitrifier un liquide²⁰ : un hiatus important entre les deux courbes caractérisera un matériau comme bon formateur de verre. Ces caractéristiques du matériau sont responsables de la forme du diagramme TTT (Temps - Température -Transformation), représenté pour l'arabitol²¹ en Figure 4B. A partir de ce diagramme, il est possible de déterminer une vitesse critique de refroidissement, tangente au nez de



Figure 4. A) Vitesse de nucléation et de croissance du cristal α d'indométhacine en fonction de la température (référence ¹⁹). B) Diagramme TTT de l'arabitol. (référence ²¹).

cristallisation, en dessous de laquelle le matériau peut être vitrifié. Dans ce cas, la cristallisation est évitée à cause de la séparation des courbes N(T) et C(T), la cristallisation étant située à des températures au-dessus de celle à laquelle est située N(T). Un verre est ainsi obtenu, mais dans lequel peuvent être imbriqués des noyaux formés lors du refroidissement dans la zone de nucléation. De ce fait une recristallisation peut être observée lors d'un réchauffage dans la zone de croissance²⁰.

1.1.2.3. <u>Vitrification et transition vitreuse</u>

Lorsqu'on refroidi un liquide, tout en évitant la cristallisation, le matériau le situe dans le domaine du liquide sous-refroidi. La réduction de la température entraîne un ralentissement des mouvements moléculaires de translations et de rotations¹⁰. L'exploration de l'ensemble des configurations possibles est de plus en plus difficile jusqu'à ce que les réarrangements structuraux nécessaires au maintien de l'équilibre interne du liquide ne soient plus possibles sur les échelles de temps expérimentaux imposées par la vitesse de refroidissement. Les mouvements semblent figés car les temps caractéristiques à leurs exécutions sont beaucoup plus longs que le temps expérimental. Cela se traduit en calorimétrie par une chute brutale de la chaleur spécifique C_p^{10} , représenté sur la Figure 5B. Ce saut défini la transition du liquide sous-refroidi à l'état vitreux en calorimétrie¹⁰. On appelle température de transition vitreuse T_g la température à laquelle s'effectue ce saut. Lors de cette transition, on observe un changement de pente dans les évolutions de l'enthalpie H^{10} , comme le montre la Figure 5A.

La transition vitreuse n'est pas une transition de phase d'un point de vu thermodynamique puisque qu'elle n'est accompagné d'aucun changement structural. Il s'agit d'un phénomène cinétique qui résulte de la compétition entre l'échelle de temps de l'expérience et l'échelle de temps de la relaxation structurale du composé étudié¹⁰.

1.1.3. État amorphe et mobilité moléculaire

1.1.3.1. <u>Mobilité moléculaire au-dessus de T_g</u>

Dans la limite des hautes températures, le temps de relaxation vers l'équilibre après une perturbation a des valeurs τ_{∞} de l'ordre de 10⁻¹³ - 10⁻¹⁴ s²². La viscosité η dans



Figure 5. Représentation schématique de l'évolution en fonction de la température de A) l'enthalpie H et de B) la chaleur spécifique C_p

de telles conditions, sachant que $\tau \propto \eta$, est de l'ordre de 10^{-2} à 10^{-1} *poise*. Cela implique que les mouvements des entités sont non-coopératifs et peuvent être décrit par une loi empirique de type Arrhenius²³

$$\tau = \tau_{\infty} \times exp\left(\frac{E_a}{RT}\right)$$

$$-Log(\tau) = -Log(\tau_{\infty}) - \frac{E_a Log(e)}{R} \times \frac{1}{T}$$
(1.1.9.)

Avec τ_{∞} le facteur pré-exponentiel ou le temps de relaxation limite à haute température décrit les fluctuations d'orientation locales²²., E_a l'énergie d'activation du mouvement, R la constante des gaz parfaits valant 8.314 $J.mol^{-1}.K^{-1}$. Dans la seconde représentation, $Log(\tau) = f\left(\frac{1}{T}\right)$, on peut directement en déduire l'énergie d'activation via la pente de la droite obtenue.

En partant de l'état liquide (T > T_m), si on refroidit suffisamment rapidement le liquide afin d'éviter une cristallisation, une fois arrivé en dessous de la température de fusion $T_{\rm m}$, le système passe dans le domaine du liquide sous-refroidi métastable, Figure 2. Lors de cette abaissement de température, le temps de relaxation, et la viscosité à fortiori, augmentent fortement jusqu'à atteindre un seuil correspondant à la transition vitreuse à une température $T_{\rm g}$. Cette température correspond à un temps de relaxation $\tau(T_g) = 100 \ s$ ou encore une viscosité $\eta(T_g) = 10^{13} \ poise^{22}$. La relaxation principale, ou encore relaxation– α , est le processus dynamique associé à la transition vitreuse²⁴. Autrement dit, la relaxation– α est associée aux mouvements principaux des entités (molécules, ions, etc...) qui deviennent de plus en plus coopératifs lorsque la température diminue, la longueur caractéristique de coopérativité²⁵ ξ croît (associée à la Région de Réarrangement Coopératif, *CRR*) comme l'illustre la Figure 6²⁶.

Dans l'état de liquide sous-refroidi, l'augmentation de cette longueur de coopérativité modifie le comportement non-coopératif de la relaxation principale en comportement coopératif²². Cela se traduit par une augmentation de la viscosité du liquide. La loi d'Arrhenius ne permet plus de décrire la dépendance en température du phénomène et il faut utiliser une autre loi empirique : la loi utilisée a été établie par Vogel-Fulcher-Tammann-Hesse^{27–29} (VFTH)²²

$$\tau = \tau_{\infty} \times exp\left(\frac{B}{T - T_0}\right) \tag{1.1.10.}$$

Avec τ_{∞} le facteur pré-exponentiel et *B* un paramètre empirique typique du matériau. Cette loi prédit ainsi une divergence du temps de relaxation (et de la viscosité) à la température de Vogel $T = T_0$. T_0 peut être considérée comme une estimation de la température de Kauzmann T_K , la température hypothétique à laquelle l'entropie extrapolée du liquide sous-refroidi serait égale à l'entropie du cristal²². On retrouve une loi d'Arrhenius lorsque $T_0 = 0 K$.



Figure 6. Dépendance en température d'un comportement VFTH d'une relaxation- α d'un liquide formateur de verre avec illustration schématique de l'augmentation de la taille des régions de réarrangement coopératif CRR pendant le refroidissement (ξ est la longueur dite de coopération). (référence ²⁶)

Le degré de déviation d'un comportement de type VFTH par rapport à un comportement de type Arrhenius à l'approche de T_g permet une classification des matériaux formateurs de verres³⁰. Le matériau est dit « fragile » si le comportement du système s'écarte beaucoup d'un comportement de type Arrhenius, sinon le système est considéré comme fort³⁰. On caractérise les systèmes par un indice de fragilité m^{30} , dont les différents comportements sont illustrés en Figure 7 :

I.

$$m = \frac{d \log(\tau)}{d \left(\frac{T_g}{T}\right)} \bigg|_{T=T_g}$$
(1.1.11.)

Les systèmes vitrifiables forts sont caractérisés par un indice m bas (20 pour SiO₂) alors que les indices des systèmes fragiles peuvent monter jusque 200 (191 pour le



Figure 7. Diagramme d'Arrhenius modifié utilisé pour souligner les différentes apparences des formeurs de verre forts et fragiles. (référence ³⁰)

polychlorure de vinyle)³⁰. La grande valeur de la fragilité pour les systèmes fragiles traduit un réarrangement coopératif des molécules à l'approche de la transition vitreuse. L'indice de fragilité *m* est un paramètre fondamental dans la compréhension de la stabilité d'un liquide formateur de verre. Lorsque la température varie et que le matériau passe de l'état liquide métastable au verre, *m* caractérise la résistance à l'évolution structurale. Les liquides fragiles, caractérisés par des interactions faibles (liaisons hydrogènes, liaisons Van Der Waals), présentent des variations importantes de leurs propriétés pour des variations faibles de la température aux alentours de T_g . Quant aux liquides forts, caractérisés par des interactions fortes (liaisons covalentes), ils présentent une meilleure stabilité structurale même en dessous de la T_g^{31} .

En dessous de la limite T_g , les mouvements principaux à l'origine de la relaxation- α sont considérés comme figés et le système se retrouve dans un état hors-équilibre²⁴.

1.1.3.2. <u>Mobilité moléculaire sous T_g</u>

Les relaxations secondaires, relaxations $-\beta$, γ , δ , (arbitrairement définies dans l'ordre croissant d'apparition selon la fréquence), se produisent à des fréquences plus

élevées que la relaxation principale et ont des amplitudes bien inférieures³². En dessous de la transition vitreuse, les mouvements coopératifs sont tellement lents qu'ils sont considérés comme figés, il ne subsiste que des mouvements simples, rapides et locaux¹⁰. Une majorité de ces processus sont semi-internes ou intramoléculaires, et ne sont donc pas liés à la relaxation $-\alpha$ et à la transition vitreuse. La dépendance en température du temps de relaxation des processus secondaires est régit par une loi de type Arrhenius. On distingue les relaxations secondaires β des relaxations secondaires β_{IG} (Johari-Goldstein³³). Les premières, β , sont généralement associées à des mouvements d'une partie de la molécule tel qu'un groupement latéral. Cependant, certaines molécules rigides n'ayant pas de groupements latéraux présentent tout de même une relaxation secondaire³³. L'origine de cette relaxation est encore mal comprise. Une des hypothèses propose un mouvement localisé, mais de la molécule entière. Cela permettrait de ne pas enclencher un processus coopératif avec les molécules voisines³⁴. Dans ce cadre, la relaxation $-\beta_{IG}$ serait initiatrice de la relaxation $-\alpha$: les mouvements locaux de la molécule entière (processus non-coopératif) deviennent des mouvements plus amples lorsque la température augmente, et interagissent avec les molécules voisines (processus coopératifs)²².

1.2. <u>Confinement via matrices de silices</u> poreuses

L'utilisation de matériaux mésoporeux comme supports pour la formation de nanomatériaux tels que les composites, les nanofils et les réseaux de nanotubes ont fait l'objet d'une attention particulière^{35–39}. Les matériaux poreux présentant de grandes surfaces et de grands volumes sont importants en science des matériaux en raison des applications possibles en agroalimentaire⁴⁰, stockage de gaz⁴¹, raffinement d'huiles⁴² ou encore en pharmacie^{43–45}. *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) classe les solides poreux en trois groupes en fonction du diamètre du pores⁴⁶ :

- Supérieur à 50 nm sont appelés macropores (CPG⁴⁷)
- Entre 2 nm et 50 nm sont appelés <u>mésopores (MCM-41⁸, SBA-15⁴⁸)</u>
• Inférieur à 2 nm sont appelés micropores (zéolite⁴⁹, MOF⁵⁰)

Bien que l'incorporation réussie à l'intérieur de MOF et de zéolites, ainsi que leur libération contrôlée de l'ibuprofène⁵¹, du 5-fluorouracile⁵² et de l'indométhacine⁵³ aient été démontrées, le principal inconvénient de ces matériaux microporeux est l'absence de perspective quant à l'incorporation de molécules plus grosses, telles que les peptides et protéines. Les mésopores permettent d'envisager le chargement de biomolécules⁵⁴ et ont déjà montré leur capacité à manipuler l'état physique de la matière⁴⁷, stabiliser l'état amorphe^{55,56}, et à composer un système à libération contrôlé pour des petites molécules⁴⁸.

1.2.1. Silice mésoporeuse

Dans ce travail, différentes matrices de silice mésoporeuses sont utilisées avec des diamètres de pores différents, MCM-41 (environ 3 nm) et plusieurs SBA-15 (environ 4, 6 et 9 nm).

1.2.1.1. <u>MCM-41</u>

La première synthèse de silice mésoporeuse MCM-41 a été réalisée par des chercheurs du groupe *Mobil* en 1992⁵⁷. La synthèse des MCM-41 a été initialement décrite comme se produisant grâce à un mécanisme de *liquid crystal templating (LCT)*, où les molécules de surfactant dissous servent de matrice supramoléculaire pour la condensation de la silice⁵⁷, processus schématisé en Figure 8. Les supports utilisés pour cette synthèse sont généralement des tensioactifs cationiques quaternaires⁵⁸ ($C_nH_{2n+1}(CH_3)X$ avec n = 8, 10, 12, 14, 16 et X = Cl ou Br) qui forment des micelles dans les solutions acides et basiques à température ambiante. On comprend aisément que la taille des pores est directement liée à celle de la micelle, par conséquent l'une des voies pour modifier la taille des pores consiste simplement à modifier le modèle micellaire⁵⁸. La silice s'agrège autour de l'assemblage de micelle et condense. L'élimination du tensioactif du composite résultant est habituellement effectuée par calcination. En plus de la taille de pores qui est dépendant du tensioactif utilisé, la structure du mésopores est dépendante des ratios molaires entre CTMAOH et TEOS⁵⁹. Un rapport de 0.6 engendre une structure hexagonale (MCM-41) alors qu'un rapport de 1 une structure cubique (MCM-48).



Figure 8. Schéma de la synthèse de MCM-41 par LCT.

Le paramètre de cellule du MCM-41 peut être facilement obtenu à partir de diffraction des rayons-X aux petits angles ou de microscopie électronique à transmission. Les canaux dans MCM-41 sont souvent considérés comme des cylindres⁶⁰, bien qu'au moins un autre modèle existe et propose des hexagones⁶¹. La taille de pores pour ces matériaux varie de 1.5 à 10 nm. On estime que l'épaisseur des murs est d'environ 1 nm⁶² et que la surface BET (Brumauer–Emmett–Teller)⁶³ est généralement supérieure à 1000 m²/g. De plus les micropores ne sont pas détectés, micropores présents dans les SBA-15. La diffraction des rayons-X montre que ces mésopores, à l'instar des SBA-15, sont composés de silice amorphe.

1.2.1.2. <u>SBA-15</u>

La seconde matrice utilisée dans ce travail (SBA-15) présente également une structuration hexagonale, synthétisée pour la première fois par Zhao et al. en 1998⁶⁴. Les matrices SBA-15 ont une structure hexagonale 2D très ordonnée avec une distribution de taille de pores très uniforme, à l'instar des MCM-41. Les matériaux SBA-15 ont des tailles de pores de 5 à 20 nm. Cette taille peut être modifiée par la température de synthèse^{65,66}. L'épaisseur des murs est beaucoup plus épaisse que celle des MCM-41 (3 à 5 nm pour les SBA-15 pour environ 1 nm pour les MCM-41), ce qui rend la matrice beaucoup plus stable thermiquement et hydrothermalement⁶⁴. Plus important encore, la structure de mur de SBA-15 est assez différente de celle de MCM-41. Non seulement les copolymères triblocs jouent le rôle classique de tensioactif, mais ils possèdent des groupements dans la direction radiale de la micelle. Après la calcination, des micropores formant des connexions entre les mésopores, schématisés sur la Figure 9, sont produits par l'élimination des copolymères triblocs. Les volumes des micropores peuvent correspondent jusqu'à environ 30% du volume total⁶⁷.



Figure 9. Représentation schématique de SBA-15 synthétisée (A) entre 35 et 60°C montrant des micropores sans connexion entre les mésopores, (B) autour de 100°C montrant que certains micropores forment des connexions entre les mésopores et (C) à 130°C montrant les micropores avec connexions entre les mésopores. (référence ⁶⁶)

1.2.2. Méthodes de chargement

Il existe plusieurs méthodes de chargement répertoriées dans la littérature : solution⁶⁸, fusion⁶⁹, *spray dring*⁷⁰.

La méthode la plus représentée pour les molécules d'intérêt pharmaceutique est le chargement par solution^{71–74}. Cette méthode consiste à dissoudre le principe actif dans un solvant puis de charger la solution qui pénètre par capillarité. Le solvant est ensuite évaporé pour ne laisser que le principe actif à l'intérieur. Cependant, les principes actifs sont généralement très peu solubles dans l'eau et nécessite l'utilisation de solvant organique non-biocompatible. L'efficacité du chargement dépend également du type de solvant utilisé⁶⁸ et moins le solvant est polaire, plus l'efficacité du chargement sera grand. Notamment, l'utilisation de l'éthanol ne permet pas d'avoir un taux de chargement élevé^{68,74} (de l'ordre de 20 à 25% selon les études) et l'utilisation d'hexane permet d'optimiser le taux de chargement⁶⁸ (quantité confiné triplé dans cette étude). Cette méthode nécessite l'utilisation de solvant parfois toxique et dangereux pour avoir des taux de chargement élevé. Les résultats d'une étude récente⁷⁵ tendent à confirmer cette

hypothèse, avec un taux de chargement doublé avec l'utilisation de chloroforme ou de dichlorométhane par rapport à l'éthanol ou le méthanol.

Une seconde méthode utilisée pour charger des molécules est la méthode par fusion. Cette méthode comprend tout matériau pur à l'état liquide qui pénètre par capillarité. Donc un matériau liquide à l'ambiante qui est mis en contact avec des mésopores correspond à cette méthode de chargement. C'est la méthode la plus ancienne pour charger des molécules à l'intérieur de mésopores^{76,77}. Dans le cas des principes actifs, cette méthode peut poser problème car le passage à l'état liquide peut générer la destruction des fonctions chimiques des principes actifs. On l'observe généralement pour des températures de fusion élevées, par exemple le naproxène⁷⁸, induisant une perte partielle ou complète des propriétés thérapeutiques, en raison de modifications de conformation.

Il existe une troisième méthode de chargement par *spray-drying*^{70,79} qui, à l'instar de la méthode par solution, nécessite l'utilisation de solvant organique qui engendre les mêmes inconvénients.

1.2.3. <u>Physique de l'état confiné</u>

1.2.3.1. Influence de l'architecture sur la fusion et la cristallisation

Il a été reporté que le point de fusion pour un matériau en *bulk* diffère de celui du même matériau lorsqu'il est confiné dans des systèmes poreux^{76,79–81}. Les études de l'effet de taille sur ΔT_m ont été étudiées pour des petites molécules organiques^{76,80–82}, et les résultats montrent (i) une dépression du point de fusion T_m à l'intérieur du pore et (ii) que l'abaissement augmente lorsque la taille des pores diminue, comme le montre la Figure 10. L'équation de Gibbs-Thompson est fréquemment utilisée pour décrire la dépression de la température de fusion de petits cristaux dans des mésopores, où l'angle de contact à l'interface solide – liquide est supposé être de 180°, tel que le décrit la théorie de Gibbs – Thomson. Cette équation est la suivante :

$$\Delta T_m = T_m - T_m(d) = \frac{4\sigma_{sl}T_m}{d\Delta H_f \rho_s}$$
(1.2.1.)



Où σ_{sl} est l'énergie de surface de l'interface solide – liquide, T_m est le point de fusion du matériau en bulk, $T_m(d)$ est le point de fusion des cristaux dans un pore de taille *d* constante, ΔH_f est l'enthalpie de fusion et ρ_s est la densité du solide. Cette relation thermodynamique repose sur plusieurs hypothèses, dont (i) la tension de surface σ_{sl} est isotrope et (ii) le matériau conserve les propriétés du bulk pour ΔH_f et ρ_s lorsque la taille diminue. Sur la Figure 10, les dépressions des points de fusion T_m en fonction de 1/dpour différentes petites molécules confinées dans des mésopores de diamètre d montrent une relation linéaire entre T_m et 1/d, ce qui est cohérent avec l'équation de Gibbs-Thomson. Cependant, les données de thermocalorimétrie et les modèles théoriques mettent en évidence que les paramètres ΔH_f et σ_{sl} peuvent varier avec la taille des mésopores^{76,83,84}, représenté sur la Figure 11A et B. L'énergie σ_{sl} peut être obtenue à partir de la pente de la ΔH_f ou ΔT_m en fonction de $1/d^{85}$, et la valeur calculée via ΔH_f diffère parfois d'un ordre de grandeur à celle calculée à partir de ΔT_m^{85} . Ce résultat suggère que les conditions dans lesquelles l'équation de Gibbs-Thomson est utilisée



Figure 11. A) Variations du paramètre ΔH_f en fonction de la taille de pore (référence ⁴⁹), B) variations du paramètre σ_{sl} en function de l'inverse le la taille de pores (référence ⁵⁰) et C) $\sigma_{sl}/\Delta H_f$ (coefficient de Turnbull, rapport des paramètres en A et B) en fonction de l'inverse de la taille de pore pour l'eau et quelques molécules organiques (référence ⁸¹).

doivent être reconsidérées. Récemment, pour résoudre ce problème, Shimizu et al.⁸¹ propose d'appliquer plutôt l'analyse énergétique de la nucléation des métaux et montrent que la fusion des matériaux organiques confinés peut être bien décrite par le coefficient théorique de Turnbull ($\sigma_{sl}/\Delta H_f$). Ce coefficient reste expérimentalement invariant avec la taille des pores mais est une valeur intrinsèque à la molécule comme le montre la Figure 11C. Les résultats donnés par ce modèle sont satisfaisants pour des pores d'une taille supérieure à 4 nm. La thermodynamique classique échoue à décrire les phénomènes

dans des pores plus étroits, comme pour le benzène⁸⁰ dans des pores inférieur à 4.7 nm où une déviation de la relation de Gibbs-Thomson est observée.

Tout comme la dépression de température de fusion, la largeur du pic de fusion augmente également lorsque la taille du pore diminue⁸⁶. Les résultats suggèrent que l'élargissement est dû à une fusion progressive des cristallites confinées couche par couche⁷⁶. La dépendance de l'élargissement du pic de la fusion en fonction de la taille de pore a été attribuée à l'influence croissante de la couche liquide, qui exercerait un effet sur le comportement à la fusion des cristaux confinés à mesure que la taille des cristaux diminue^{47,87}. L'élargissement du pic endothermique peut également provenir d'une distribution de tailles de cristallites à l'intérieur des pores.

En plus de l'équation de Gibbs-Thomson, d'autres modèles ont été développés pour expliquer les effets de la taille des cristallites sur le point de fusion. Le modèle de fusion homogène suppose l'existence simultanée de particules solides et liquides et assimile les potentiels chimiques des trois phases^{88,89}. Le modèle de coque liquide qui suppose la présence d'une couche liquide à la surface de la particule solide^{88,90}. Le modèle de nucléation et de croissance du liquide suppose que la couche liquide est instable^{88,91}. Bien que ces modèles représentent différents mécanismes de fusion, ils prédisent essentiellement la même relation que celle de Gibbs-Thomson sauf que l'énergie de surface de l'interface solide – liquide σ_{sl} est remplacée par α qui diffère parmi les modèles.

Ces modèles démontrent qu'il n'y a pas de théorie universelle pour décrire la fusion des cristallites confinés à l'échelle nanométrique. L'existence d'une monocouche qui reste à l'état amorphe à la surface du cristal, schématisée en Figure 12 peut affecter la valeur de ΔH_f , ce qui entraînerait une modification des paramètres thermodynamiques apparents lorsque l'équation de Gibbs-Thomson est utilisée pour décrire les données. L'existence de cette couche entraine une erreur qui devient non-négligeable lorsque la taille des pores devient très petite, et peut-être à l'origine de la déviation des résultats par rapport à la théorie de Gibbs-Thompson. Certaines études^{92,93} propose d'incorporer cette couche dans l'équation de Gibbs-Thompson pour obtenir la proportionnalité $\Delta T_m \propto \frac{1}{d-t}$. La rugosité des surfaces peut également avoir un effet considérable sur les prédictions de l'équation de Gibbs-Thompson⁹⁴.



Figure 12. Schéma représentant la couche liquide d'épaisseur t (en vert) au contact de la paroi du pore de taille d. La couche rouge quadrillée au centre représente la phase solide cristalline d'épaisseur 2r.

L'effet des interactions entre les molécules confinées et la matrice sur le comportement à la cristallisation ont été étudiées dans les mésopores^{76,95–97} chargé par fusion (les matériaux analysés dans ces études sont liquides à température ambiante). Ces études montrent que la force de l'interaction matériau-matrice joue un rôle important dans la détermination de la variation de la température de cristallisation. Dans le cas du CCl₄ confiné dans des CPG⁹⁷ (matrice en silice avec une taille de pore de 4 nm), la cristallisation est devenu un processus continu et est décalée vers les basses températures de 40 à 50 °C. Dans des micropores de graphites⁹⁶ (taille de pore de 1 nm), la température de cristallisation est décalé vers les hautes températures de 57 °C. En raison de la forte densité d'atomes de carbone liés par covalence dans le graphite, l'interaction matériau-paroi est importante, contrairement au matrice de silice qui ont une interaction matériau-paroi plutôt faible⁹⁵. Ce comportement se vérifie avec la même influence de la force de l'interaction sur les températures de fusion^{96,97}.

Le confinement s'est révélé être une méthode pour former et stabiliser de nouvelles formes polymorphiques très métastables. A titre d'exemple, le confinement de l'indométhacine chargé par fusion dans des CPGs (silice avec une taille de pore d'environ 55 nm) et des MCFs (silice avec une taille de pore d'environ 30 nm) a permis de stabiliser un état amorphe. L'addition d'un solvant induit une cristallisation et le choix du solvant permet la sélection d'un polymorphe particulier. L'ajout de quelques microlitres d'éthanol induit une cristallisation en phase γ alors que l'utilisation de méthanol induit une cristallisation en forme V qui est extrêmement métastable en *bulk*⁹⁸. Cependant, si le taux

de chargement est bas, la cristallisation n'est pas observée et l'indométhacine reste à l'état amorphe. Si le chargement est effectué par solution en dissolvant l'IMC dans du méthanol, la présence de cristal forme V est observée immédiatement après le chargement. L'indométhacine chargée par fusion dans les CPGs de 55 nm et dans des MCF de 30 nm ont montré une stabilisation de l'amorphe jusqu'à des taux de chargement de 30 et 15 % respectivement. Au-delà de ces seuils, des états nanocristallisés sont observés. Le processus de cristallisation peut être influencé par des restrictions géométriques. Le mécanisme de cristallisation à l'état confiné est considérablement ralentit par rapport au *bulk*⁹⁹ comme le montre la Figure 13. En plus d'être ralentie, la cristallisation est contrainte spatialement et la croissance ne s'effectue que dans les directions qui le permettent, comportement caractérisé par le paramètre n de la loi d'Avrami du tableau en Figure 13.

A partir d'analyse de spectroscopie diélectrique sur du nitrobenzène confiné par fusion dans différents pores à base de silice (MCM-41, Vycor et CPG allant de 2.4 à 50



Figure 13. Ralentissement du processus de cristallisation et variation du paramètre d'Avrami n lorsque la taille de pore diminue. (reference ⁹⁹)

nm de taille de pore) et de simulations Monte Carlo dans l'ensemble Grand Canonique (GCMC) sur du CCl₄, il a été montré que pour des pores de diamètre inférieur à 20 fois la dimension de la molécule, le matériau confiné ne cristallise pas en une phase solide, tandis que pour les diamètres inférieurs à 12, le matériau confiné est amorphe dans tout le pore¹⁰⁰ car la dimension est plus petite que la taille du rayon critique de nucléation^{47,101,102}. Ceci a également été observé pour de l'ibuprofène confiné dans des SBA-15 de 6 et 20 nm et chargé par *co-spray drying* : un état totalement amorphe est observé dans les pores de 6 nm alors qu'une coexistence d'état amorphe et nanocristallisé est observé dans ceux de 20 nm⁷⁹.

1.2.3.2. <u>Effets du confinement sur dynamique moléculaire</u>

Dans cette section, nous discutons des résultats de la littérature concernant l'influence du confinement sur la dynamique de petites molécules confinées dans les mésopores. En considérant le comportement des liquides formateurs de verres à l'état confiné, il convient de garder à l'esprit que la nature du système de pores utilisé (matrice fonctionnalisée ou non, matrice de silice ou de carbone, forme des pores cylindrique ou en *slits*) pour réaliser l'expérience peut avoir un impact sur les observations et leurs interprétations car aucun effet systématique n'a été démontré jusqu'à présent⁹⁴.

La transition vitreuse pour les matériaux confinés a été beaucoup étudiée et montre un comportement différent de la transition pour des matériaux en *bulk*^{77,80,82,103,104}. L'un des résultats les plus surprenants observé sur des matériaux confinés est la dépression de T_g , ce phénomène n'étant pas systématique. Les différents effets induits par le confinement à l'échelle nanométrique résultent de restriction de taille, adsorption de surface, topologie (1-, 2- ou 3D) de la géométrie, densité du fluide confiné. Ces effets induisent une segmentation des molécules en différentes couches à l'intérieur des pores. De nombreuses études via différentes techniques, DSC^{105–107}, RMN^{73,108–112}, diffusion neutronique^{80,113–115}, DRS^{100,116–118}, DMA¹¹⁹, ou encore par simulation numérique^{120,121} fournissent des données révélant l'existence de couches différentes et distinctes pour de nombreux matériaux tels que l'ibuprofène^{106,116,122}, fenofibrate¹⁰⁹, pyridine¹²³, salol^{124,125}, toluene¹¹⁴, benzene¹²⁶ ou encore des cristaux liquides^{127,128}. La forte influence des effets de surface (ratio surface-volume très élevé) sur la dynamique des matériaux confinés rend son analyse complexe. Il est alors important de bien considérer le type de dynamique qui est sondée en fonction de la technique d'analyse afin de d'interpréter correctement les résultats obtenus.

Dans les premières études traitant d'un changement de la T_g des liquides confinés^{77,82}, il a été observé des abaissements de T_g dépendant du diamètre des pores, spécialement dans la plage de 4 à 73 nm pour l'ortho-terphényle et l'alcool benzylique confinés dans des CPG. En combinant l'équation de Kelvin ($\Delta T_g = \frac{2\Delta\sigma}{d}$) et la seconde relation d'Ehrenfest ($\frac{dT_g}{dx} = T_g V \frac{\Delta\alpha}{\Delta C_p}$), on peut en déduire que la dépression de T_g sera égale à¹⁰³

$$\Delta T_g = T_g \cdot V \frac{\Delta \alpha \cdot 2 \cdot \Delta \sigma}{\Delta C_n \cdot d}$$
(1.2.2.)

Si l'abaissement de la température de transition vitreuse des liquides dans des pores est relativement faible, on peut supposer que $\Delta \alpha$, ΔC_p et $\Delta \sigma$ sont constants. On a alors une linéarité entre la dépression de T_g et l'inverse de la taille de pore 1/d dans le cas où la taille de pore est relativement grande. Cette relation a été expérimentalement vérifiée pour de nombreux matériaux formateurs de verre confiné^{77,82,103,129}, comme le montre la Figure 14. Cependant, comme pour la fusion de cristaux confinés, cette relation ne permet plus de décrire les observations lorsque la taille des pores devient très petite⁸⁰ comme tend à montrer la Figure 15 et qu'il n'est (i) plus forcément possible de déconvoluer les deux couches ou (ii) l'effet de surface a une influence significative sur tout le matériau confiné. On peut avoir alors deux scénario pour la transition vitreuse : soit un effet de surface graduel, soit une séparation des dynamiques¹³⁰ comme le montre le schéma de la Figure 16. Le scénario à transition vitreuse graduelle a été observé dans le cas du toluène confiné⁸⁶ et celui à deux transitions vitreuses dans le cas de l'ibuprofène¹⁰⁶ ou du Triton X-100¹⁰⁷.



Figure 14. Dépendance de la T_g en fonction de l'inverse de la taille de pore 1/d pour 5 liquides moléculaires confinés (références ^{81,130}).

Une hypothèse émise pour expliquer la mobilité plus rapide des molécules confinées est donc l'effet de taille finie, mentionné plusieurs fois précédemment. Ce confinement géométrique pur inhiberait l'effet de coopérativité limitant ainsi la taille d'arrangements moléculaires formés et modérerait ainsi le ralentissement de la relaxation structurelle principale de la dynamique associée à la transition vitreuse. Cette hypothèse expliquerait l'abaissement de la température de transition vitreuse par rapport à celle du matériau en grand volume^{82,103,114,116}. Une seconde hypothèse consiste à considérer que le ralentissement accru de la dynamique est induit par la surface, avec laquelle les molécules vont interagir^{107,131,132}. On observe alors un changement de comportement dynamique pour les molécules dans la couche de cœur qui passe d'un régime VFTH à un régime de type Arrhenius. Autrement dit, on perd la notion de coopérativité caractéristique des relaxations primaires associées à la dynamique de la transition vitreuse dans les systèmes en *bulk*, n'étant plus coopératif la mobilité de ces molécules



Figure 15. T_g du toluène en fonction de 1/d, la température étant définie par le point d'inflexion et les barres verticales représentent la largeur de la zone de transition vitreuse (références ^{86,130}).

peut alors se faire plus rapidement. Ce phénomène a été observé dans le salol¹³³ et dans l'ibuprofène¹¹⁶ en DRS.

Une autre voie a été étudiée afin d'expliquer cette mobilité accrue en confinement en analysant les différences de densité induites par le confinement. Pour le toluène confiné dans des MCM-41 de différentes tailles (2.4, 3.5 et 4.7 nm)⁸⁶, il a été montré par diffusion neutronique que la densité en confinement est toujours inférieure à celle du *bulk* avec un ralentissement de la mobilité moléculaire¹¹⁴. Ces résultats ne sont pas en accord avec la considération d'un effet plastifiant induit par un volume libre, ce qui est le contraire dans ce cas pour le toluène. Ce comportement a également été observé pour du glycérol confiné dans des matrices Vycor de 7 nm par spectroscopie à annihilation de positons¹³⁴. Les résultats montrent un volume libre local plus élevé ainsi qu'une mobilité moléculaire locale plus lente pour le liquide confiné.

L'interaction entre les molécules et la matrice a un effet très important sur la dynamique de ces dernières. La dynamique moléculaire de l'ortho-terphenyl confiné a été





Figure 16. Discrimination possible de (a) la taille finie par rapport aux (b) effets interfaciaux, sur la dynamique induit par le confinement. Les deux images du panneau b indiquent la différence entre le gradient et les deux scénarios T_g , où le bleu et le rouge indiquent respectivement une dynamique plus lente et plus rapide par rapport au bulk. La flèche indique un échange possible entre les molécules de la couche intérieure et celles la couche de surface (référence ¹³⁰).

étudiée pour des SBA-15 non fonctionnalisées (groupement silanol OH), des SBA-15 fonctionnalisées avec des groupes triméthylsilanes (SBA-Si(CH₃)₃) et des SBA-15 fonctionnalisées avec des groupements COCF₃ (SBA-COCF₃). Les deux matrices fonctionnalisées forment des interactions moins fortes avec l'o-TP confiné¹³⁵ et démontrent l'influence de l'interaction surface-matière confinée sur la dynamique donnant lieu à un processus de relaxation plus rapide dans le cas de surfaces silanisées et à un ralentissement pour les surfaces à groupes silanol. Cela a également été observé pour le toluène¹¹⁴ confiné dans des SBA-15 avec des silanol (Si-OH) et dans des SBA-15 avec des groupes triméthylsilanes (Si-(CH₃)₃) qui démontrent que le ratio [nombre de molécule

à la surface – nombre de molécule au cœur] est modifié. Lorsque les matrices sont silanisées et que l'interaction molécule-surface est plus faible, il y a moins de molécules dans la couches de surface et la dynamique sondée est de ce fait plus rapide. Des études par spectroscopie RMN sur de l'acide phenylphosphonique confiné dans des matrices SBA-15 et des SBA-15 fonctionnalisées avec des groupements amyinopropyle montrent l'effet lorsque l'interaction est cette fois plus forte que la liaison hydrogène formée avec le groupement silanol. Le résultat révèle que les molécules ont une mobilité plus rapide dans le SBA-15 par rapport aux molécules en *bulk* et présentent une faible interaction avec les parois de silice. Dans le cas des SBA-15 fonctionnalisées, il est montré que les molécules sont en interactions fortes avec les groupements amyinopropyle et que la dynamique en est ralentie¹³⁶.

La rugosité peut également jouer un rôle dans la modification de la dynamique. Des études par simulation numérique¹³⁷ ont montré que pour des surfaces rugueuses, c'est le cas pour la silice, la distance de séparation entre les molécules voisines dans la couche de surface est dominée par les effets géométriques : la molécule tend à s'adapter à la surface de la paroi rugueuse et se loge dans un « creux » où l'interaction attractive est la plus forte (Figure 17a) au lieu d'être étroitement compactées comme sur une surface lisse, comme par exemple le graphène (Figure 17b). Ainsi, la distance entre les molécules



Figure 17. Représentations schématiques de molécules adsorbées sur (a) une surface rugueuse (par exemple, la surface d'un pore de silice) et (b) une surface lisse ou une surface atomique à haute densité atomique (par exemple, la surface du graphène). Les cercles verts représentent les molécules d'adsorbat, et les cercles bleus représentent la surface de la paroi (référence ¹³⁷).

d'adsorbat voisines sur une surface rugueuse dépend fortement de la disposition géométrique des atomes de surface et peut jouer sur la densité de la couche de surface et à fortiori sur la mobilité comme vu dans le point précédent. La disposition dans la couche de contact influence également la disposition de la deuxième couche suivante, qui peut également être partiellement noyée dans la couche de contact ; cela peut se propager sur plusieurs couches et créer le scénario de dynamique graduelle illustrée en Figure 16.

1.3. Système à libération prolongée

Au cours des dernières années, les matériaux à base de silice mésoporeuse sont considérés comme des systèmes prometteurs pour la libération prolongée et contrôlée de médicaments⁸ et ont trouvé quelques applications pour l'administration d'une vaste gamme de composés, allant des petites molécules¹³⁸ jusqu'aux biomolécules⁵⁴. Ils présentent l'avantage, par rapport à des solutions solides à base de polymères, d'être inorganiques et de ce fait de pouvoir passer des barrières physiologiques telle que la barrière gastrique.

1.3.1. Dissolution des principes actifs

La majorité de ces médicaments (80 à 90 %) présentent une forme du principe actif qui est pratiquement insoluble dans l'eau¹³⁹. Pour qu'un médicament soit efficace après administration orale, l'absorption du médicament dans la circulation générale est une condition préalable¹⁴⁰. Il existe deux principaux obstacles à l'absorption des médicaments par voie orale : la dissolution dans le liquide gastro-intestinal (GI), suivie d'une perméation à travers la membrane GI¹⁴¹. On peut alors classifier les molécules en fonction du fait qu'elles soient ou non solubles et qu'elles soient ou non perméables (classe I, II, III, IV)¹³⁹. Récemment, selon le *Developability Classification System* (DCS), les médicaments de classe II (insolubles et perméables) de la BCS ont été subdivisés en IIa et IIb selon qu'ils présentent une absorption limitée par la vitesse de dissolution ou par la solubilité, respectivement¹⁴².

Les efforts actuels visant à améliorer la vitesse de dissolution du médicament se concentrent sur des approches visant à augmenter à la fois la surface et la solubilité¹⁴³.

La réduction de la taille des particules, conduisant à une augmentation de la surface spécifique, est potentiellement une approche simple. Diverses techniques de réduction de la taille, y compris le broyage, ont permis d'améliorer la vitesse de dissolution in vitro et par conséquent la biodisponibilité orale¹⁴⁴.

Plusieurs autres approches, comme l'utilisation de polymorphes métastables, de sels et de cocristaux, ont également été utilisées pour améliorer la solubilité et, par conséquent, la vitesse de dissolution des médicaments peu solubles^{139,145,146}. L'utilisation d'un polymorphe métastable, un peu comme la réduction de la taille des particules, apporte généralement une amélioration limitée de la vitesse de dissolution et de la biodisponibilité¹⁴⁷.

L'amorphisation s'impose de plus en plus comme une approche efficace pour accroître la solubilité des médicaments. Un composé amorphe, contrairement à son homologue cristallin, n'a pas la périodicité tridimensionnelle du réseau à longue portée. Par conséquent, il a une énergie libre plus élevée et est instable du point de vue thermodynamique. Une conséquence pharmaceutiquement souhaitable est une solubilité apparente plus élevée que la solubilité cristalline¹, comme le montre la Figure 18 dans le cas de l'indométhacine. Bien qu'il soit établi que l'amorphisation peut être utilisée comme stratégie pour améliorer la solubilité et par conséquent la vitesse de dilution des médicaments peu solubles, l'instabilité physique associée à la forme amorphe représente un défi majeur.

Dans l'hypothèse d'une administration par voie orale, le prochain point critique pour une biodisponibilité potentiellement accrue est le maintien de la sursaturation in vivo :



Figure 18. Profils expérimentaux de solubilité aqueuse pour l'indométhacine cristalline et amorphe. (référence

¹)

l'avantage de solubilité offert par la forme amorphe peut être de courte durée, un effet attribué à une cristallisation rapide dans la forme plus stable du médicament en solution¹. La Figure 19 est un schéma décrivant le comportement de dilution d'un principe actif amorphe. La plus grande solubilité apparente (*Spring Effect*) de la forme amorphe, par rapport à l'état cristallin, peut conduire à une concentration initiale élevée en solution¹⁴⁸ (Figure 19, courbe 2). Toutefois, comme le système est sursaturé par rapport à la forme cristalline thermodynamiquement stable, il existe un risque de cristallisation en soluté qui se traduit par la chute de la concentration en principe actif dans la solution. Cependant, la quantité solubilisée à l'état amorphe reste plus élevée que pour un état cristallin même après récupération de l'équilibre après sursaturation¹, montré en Figure 18 La dispersion solide est une stratégie pour inhiber la cristallisation rapide en solution à l'aide de polymères, et permet d'avoir un profil de libération de type *Spring and Parachute Effect* (Figure 19, courbe 3).



Figure 19. Profils schématiques de la concentration en principe actif en fonction du temps illustrant l'approche « Spring and Parachute » de la sursaturation des systèmes à libération. Profil 1 : dissolution de la phase cristalline la plus stable ; profil 2 : dissolution d'une forme « Spring » en l'absence d'inhibiteurs de précipitation ; profil 3 : dissolution d'une forme « Spring » en présence d'inhibiteurs de précipitation qui agissent comme un « Parachute ». C_{eq} représente la solubilité à l'équilibre (référence ¹⁴⁸).

1.3.2. Mesopores de silice comme système à libération

prolongée et contrôlée

Le concept de la taille des pores en tant que contrôleur de libération a été largement étudié^{71,79,131,138,149,150}. La vitesse de libération est affectée par la variation de la taille des pores. Les profils de libération ont montré que la vitesse de libération du principe actif pouvait être modifiée en régulant la taille des pores. Les résultats présentés en Figure 20 suggèrent que plus le diamètre des canaux est grand et plus la libération est rapide. Cela peut s'expliquer par le fait que la libération suit un profil de cinétique de premier ordre¹³¹ et se traduit par un processus purement diffusif¹⁵¹ et des pores de taille plus importante permettent une diffusion moléculaire de la matrice hôte vers le milieu plus facilement.

La surface d'interaction est également un paramètre très important pour la libération. Un paramètre clef du développement des mésopores de silice est la fonctionnalisation de la surface par des groupements organiques^{48,152,153}. Dans le cas de matrices non-fonctionnalisées, les groupes silanols servent de sites d'adsorption pour la molécule confinée. Cette méthode ne nécessite aucune modification chimique pour former des liaisons chimiques et peut être facilement appliquée à divers molécules. L'adsorption peut être favorisée lorsque la surface des pores est modifiée avec des fonctionnalités, telles que des acides ou des bases faibles, comme des acides carboxyliques ou des amines, pour fournir des interactions molécule-surface



Figure 20. Influence de la taille de pore sur la vitesse de libération dans le cas de l'ibuprofène (référence⁷⁹),



Figure 21. A) interaction de l'ibuprofène avec la paroi de la matrice. A gauche, une matrice nonfonctionnalisée : l'ibuprofène est liée par de faibles liaisons hydrogènes entre son groupement carboxylique et les groupes silanols. A droite, une matrice amino-fonctionnalisée : l'ibuprofène est liée à la paroi des pores par des liaisons ioniques plus fortes entre le groupement carboxylique et amine(référence ³¹). B) Profil de libération de l'érythromycine chargée dans des SBA-15 non-fonctionnalisées et fonctionnalisées à l'aide de groupement TPA¹⁵⁴.

supplémentaires, schématisé en Figure 21A, comme une forte liaison ionique, et de ce fait optimiser les interactions entre la molécule et la matrice de silice. Ces modifications affectent directement la libération de la molécule^{44,48,154} en augmentant sa résistance à la diffusion, comme l'exprime la Figure 21B. Une deuxième stratégie pour un contrôle efficace de la libération de la molécule est la fonctionnalisation de la surface avec des espèces hydrophobes. Dans ce cas, les interactions molécule-surface ne sont pas nécessairement accrues, mais le transport de la molécule hors de la matrice est sérieusement entravé car le milieu aqueux ne pénètre pas facilement dans les pores¹⁵⁵.



Figure 22. A) Schéma représentant une particule mésoporeuse enrobée d'un polymère sensible au pH (référence ¹⁵⁶) et B) Profils de libération de l'indométhacine libérée par ce type de système. (référence ¹⁵⁷)

La libération prolongée précédemment décrite, peut être également contrôlée en greffant un revêtement polymère (enrobage) autour des particules mésoporeuses pour permettant le déclenchement de la libération sous stimuli⁴⁴. Le pH est l'un des stimuli internes les plus utilisés pour déclencher la libération du principe actif en nanomédecine, car différentes pathologies comme le cancer ou les processus inflammatoires présentent des changements de pH au cours de leur évolution¹⁵⁶. La Figure 22A représente schématiquement le processus de contrôle de la libération : les chaînes polymériques empêchent le milieu aqueux de pénétrer dans les pores en étant repliés lors qu'on est en présence d'un milieu très acide et se déplient lorsque le pH augmente, permettant la libération du principe actif. Les résultats sont représentés sur la Figure 22B dans le cas de l'indométhacine enrobé de Kollidon dans un milieu aqueux à pH = 2 pour mimer les conditions de l'estomac et à pH = 6.8 pour simuler les conditions post-traumatiques¹⁵⁷. Pour la plupart des préparations, on observe bien une absence de réponse pour le milieu très acide et la libération commence dès que le pH du milieu atteint 6.8.

Chapitre 2

Matériaux et méthodes

2.1. Matériaux

Les matériaux utilisés dans le cadre de cette thèse sont l'ibuprofène, l'indométhacine, la carbamazépine et le paracétamol. Ces quatres composés sont commercialisés sous des formes cristallines qui sont très peu soluble dans l'eau. De plus, ils sont très instables à l'état amorphe à température ambiante.

2.1.1. <u>Ibuprofène</u>

L'ibuprofène, l'acide 2(4-isobutylphénylphénylphényl)propanoïque C₁₃H₁₈O₂, est un principe actif anti-inflammatoire non stéroïdien largement utilisé ayant des activités analgésiques et antipyrétiques. La structure moléculaire est montrée en Figure 23a. Cette molécule contient un carbone chiral qui permet de trouver deux formes énantiomères : S(+)-Ibuprofène et R(-)-Ibuprofène, le S(+)-Ibuprofène étant la forme pharmacologiquement active. La forme commerciale la plus couramment utilisée est en fait le composé racémique qui se compose d'une population égale de formes R et S ce qui peut être considéré comme une source de désordre. Les dimensions de la molécule sont 1 nm × 0.4 nm × 0.5 nm, déterminées grâce à la base de données CSD et en accord



Figure 23. (a) Molécule d'ibuprofène. (b) Diagramme de Gibbs schématique de l'ibuprofène¹⁶³. (c) Entités dimériques en phase II (en haut) et en phase I (en bas).

avec la littérature^{8,158}. Elle se présente à température ambiante sous la forme d'une poudre cristalline blanche. Cette phase cristalline I est stable jusqu'au point de fusion T_{m,I} = 76 °C¹⁵⁹. Sa structure est résolue¹⁶⁰ et est monoclinique, groupe spatial P2_{1/c}, Z=4. La cristallisation de la phase I issue du liquide sous-refroidie se produit entre T_{m,I} et T_g, la température de transition vitreuse (T_g \approx -50 °C^{161,162}) ; il a été démontré¹⁶³ qu'elle suit un processus classique de nucléation et de croissance dans lequel les domaines de température préférentielle sont clairement distincts : le domaine préférentiel de nucléation est situé juste au-dessus de Tg entre -40 °C et -10 °C, tandis que celui de croissance est situé entre 40°C et 70 °C. En conséquence l'ibuprofène racémique constitue un bon formateur de verre au refroidissement. La cristallisation en phase I se produit donc lors du réchauffage du liquide sous-refroidi après une excursion à basse température audessus de Tg¹⁶⁴. Un état cristallin n'a été détecté¹⁶³ qu'en chauffant à partir d'un état vitreux obtenu par trempe profonde d'un liquide RS-IBP (du liquide à -100 °C, soit Tg - 50 °C). Cette phase cristalline, appelée phase II, est métastable et relativement désordonnée¹⁶⁵ par rapport à la phase I. Les affinements structuraux des diffractions des rayons-X sur poudre effectués en phase II ont montré que le groupe spatial était le même (P2_{1/c}) que celui de la phase I, également caractérisé par un agencement en dimère¹⁶⁶ représenté en Figure 23c. Cette phase II métastable possède un point de fusion $T_{m,II} = 17$ °C¹⁶³. Le diagramme de Gibbs schématique est représenté en Figure 23b.

2.1.2. Indométhacine

L'indométhacine, acide 1-(p-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthylindole-3-acétique C₁₉H₁₆CINO₄, est un anti-inflammatoire non stéroïdien et représentée en Figure 24a. Les dimensions de la molécule sont 1.3 nm × 0.9 nm × 0.5 nm, déterminées grâce à la base de données CSD. Les deux formes cristallines les plus courantes sont appelées α et γ , bien qu'il en existe d'autres (β et δ au minimum^{98,167–169}). Pour obtenir la forme α , 1 g de phase γ est dissous dans 1 mL d'éthanol à 80 °C puis est ajouté 2 mL d'eau distillé à température ambiante¹⁷⁰. Le précipité est séché à 80 °C pendant 12 heures. Ces deux phases constituent un système monotrope dont la phase la plus stable (γ) à température ambiante est la moins dense. La phase γ fond à T_{m, γ} = 161 °C¹⁹ avec une enthalpie de fusion $\Delta H_{m, \gamma} = 110 \text{ J/g}^{19}$. L'état cristallin γ est associé au groupe spatial triclinique centrosymétrique Pī avec Z = 2¹⁷¹. L'agencement en dimères est caractérisé par la liaison



Figure 24. (a) Molécule d'indométhacine. (b) Domaine de nucléation (en haut) et de croissance (en bas) pour les phases α et γ (référence ¹⁹). (c) Agencement moléculaire en phase α (en haut) et en phase γ (en bas) (référence ¹⁷³).

hydrogène du groupe acide carboxylique. La densité de cette phase cristalline γ est de 1.37 g/cm³. La phase α fond à T_{m, $\alpha}$} = 155 °C¹⁹ avec une enthalpie de fusion Δ H_{m, α} = 91 J/g¹⁹. La structure cristalline de la phase α est associée au groupe spatial monoclinique P2₁ avec 3 molécules dans l'unité asymétrique, adoptant 3 conformations très différentes par rapport à la conformation unique de la phase γ^{172} . Il en résulte une organisation en trimères (Figure 24c) censée être à l'origine de sa densité plus élevée¹⁷³, soit 1.43 g/cm³. Le liquide refroidi lentement n'a montré aucune tendance à la cristallisation lors du refroidissement, ainsi que sur une période allant jusqu'à 2 ans à température ambiante¹⁷⁴. La transition vitreuse se produit à T_g = 43 °C¹⁷⁵. Cependant, une fois que l'échantillon amorphe est trituré et maintenu près ou en dessous de sa température de transition vitreuse, la cristallisation de la phase γ peut se produire sur une longue période tandis que la cristallisation à température plus élevée favorise la formation de la phase α^{176} . Les maxima des vitesses de nucléation et de croissance de la forme γ coïncident juste audessus de T_g, alors que le maximum pour la forme α est d'environ 60°C pour la nucléation

et 80°C pour la croissance¹⁹ (Figure 24b). Toutes les informations sont synthétisées sur la Table 1.

Polymorphe	T _m (°C)	∆H _m (J/g)	Groupe d'espace	Z	densité (g/cm³)	Température du maximum de nucléation	Température du maximum de croissance
α	155	91	P21	6	1.43	60	80
γ	161	110	ΡĪ	2	1.37	45	45

Table 1. Propriétés des formes cristallines α et γ de l'indométhacine.

2.1.3. <u>Carbamazépine</u>

La carbamazépine, 5-carbamoyl-5H-dibenzo(b,f)azépine C₁₅H₁₂N₂O, est un principe actif anticonvulsivant et thymorégulateur. Les dimensions de la molécule sont 0.9 nm × 0.4 nm × 0.5 nm, déterminées grâce à la base de données CSD. La carbamazépine existe sous quatre polymorphes anhydres différents¹⁷⁷. Le plus stable des polymorphes connus à température ambiante est une forme monoclinique (forme III) de groupe spatial P2₁/c et de densité de 1.343 g/cm³. La forme III forme un système énantiotrope avec la forme I avec une température de transformation solide–solide T_{III→1} = 150-170 °C¹⁷⁸. La forme I est la forme stable à haute température, au-delà de 87°C¹⁷⁹, et est une forme triclinique d'une densité de 1.31 g/cm³. La forme I fond à T_{m,I} = 191 °C avec une enthalpie de fusion $\Delta H_{m,I}$ = 122 J/g. La carbamazépine est un système qui cristallise facilement au refroidissement et au réchauffage²⁰. Il faut tremper suffisamment rapidement le liquide pour le vitrifier et éviter la cristallisation en forme I vers 165 °C. Au réchauffage, le liquide recristallise vers 95°C en forme I, qui est la plus stable à cette température.

2.1.4. Paracétamol

Le paracétamol, aussi appelé acétaminophène, N-(4-hydroxyphényl)acétamide $C_8H_9NO_2$, est un principe actif utilisé comme antalgique et antipyrétique, qui figure parmi les médicaments les plus communs, utilisés et prescrits au monde. Les dimensions de la molécule sont 0.9 nm × 0.4 nm × 0.2 nm, déterminées grâce à la base de données CSD. Le paracétamol est connu pour avoir trois polymorphes nommés I, II et III. La forme

commerciale et la plus stable à l'ambiante est la forme I. Elle fond à $T_{m,I} = 169 \ ^{\circ}C$ avec une enthalpie de fusion $\Delta H_{m,I} = 182 \ \text{J/g}$. Le paracétamol est un bon formateur de verre au refroidissement et montre une capacité importante à cristalliser au chauffage²⁰. La transition vitreuse est à $T_g = 23 \ ^{\circ}C^{20}$ et le liquide sous-refroidi cristallisation d'abord en forme III vers $T_{am \rightarrow III} = 80 \ ^{\circ}C$ (pour une chauffe à 5 \ ^{\circ}C), et subit une transformation solidesolide III vers II vers $T_{III \rightarrow II} = 125 \ ^{\circ}C$ et la forme II fond à $T_{m,II} = 156 \ ^{\circ}C$ avec une enthalpie de fusion $\Delta H_{m,II} = 176 \ \text{J/g}$. Le domaine de nucléation pour la forme III est situé entre 50 et 60 \ ^C \ ^{180} et celui de la croissance est vers 80 \ ^C \ ^{180}.

2.1.5. <u>Matrices</u>

2.1.5.1. <u>MCM-41</u>

Les matrices MCM-41 sont composées de canaux verticaux sans interconnections. Une analyse des isothermes d'adsorption-désorption d'azote a été utilisée pour obtenir les propriétés texturales de ces matrices. Elles sont caractérisé par un volume poreux V_p = 1.18 cm³/g, une surface spécifique S_{BET} = 1033 m²/g et une taille moyenne des pores D_p = 3.6 nm. La surface spécifique a été déterminée à partir de la partie linéaire des parcelles Brunauer-Emmett-Teller¹⁸¹ (BET), le volume total des pores et la taille des pores ont été déterminés par la méthode de Barrett-Joyner-Halenda (BJH) 28 sur la branche de désorption.

2.1.5.2. <u>SBA-15[6nm]</u>

Les matrices SBA-15[6nm] sont composées de canaux verticaux avec interconnection par des micro-canaux (taille inférieure à 2 nm). Une analyse des isothermes d'adsorption-désorption d'azote a été utilisée pour obtenir les propriétés texturales de ces matrices. Elles sont caractérisé par un volume poreux V_p = 0.88 cm³/g, une surface spécifique S_{BET} = 600 m²/g et une taille moyenne des pores D_p = 6.5 nm. La surface spécifique a été déterminée à partir de la partie linéaire des parcelles Brunauer-Emmett-Teller¹⁸¹ (BET), le volume total des pores et la taille des pores ont été déterminés par la méthode de Barrett-Joyner-Halenda (BJH) 28 sur la branche de désorption.

2.1.5.3. <u>SBA-15[9nm]</u>

Les matrices SBA-15[9nm] sont composées de canaux verticaux avec interconnections par des micro-canaux (taille inférieure à 2 nm). Une analyse des isothermes d'adsorption-désorption d'azote a été utilisée pour obtenir les propriétés texturales de ces matrices. Elles sont caractérisé par un volume poreux V_p = 1.16 cm³/g, une surface spécifique S_{BET} = 450 m²/g et une taille moyenne des pores D_p = 9.4 nm. La surface spécifique a été déterminée à partir de la partie linéaire des parcelles Brunauer-Emmett-Teller¹⁸¹ (BET), le volume total des pores et la taille des pores ont été déterminés par la méthode de Barrett-Joyner-Halenda (BJH) 28 sur la branche de désorption.

2.2. <u>Méthodes</u>

2.2.1. <u>Méthodes de chargement</u>

2.2.1.1. <u>Chargement par broyage</u>

Il est reconnu que le broyage mécanique peut modifier la structure des matériaux en induisant des transformations polymorphiques s'il est réalisé au-dessus de la température de transition vitreuse¹⁸², ou de l'amorphisation s'il est réalisé en dessous de cette transition¹⁸³. Il est aussi reconnu comme méthode de réduction de grains améliorant ainsi la solubilité du PA cristallin. Il peut également être utilisé pour le chargement un principe actif dans le des matériaux mésoporeux¹⁰⁶, en évitant l'utilisation de solvant qui sont non-biocompatibles et la dégradation chimique par fusion à haute température.

Un mélange physique est préparé dans des proportions bien précises : on pèse [X]wt% de principe actif pour [1- x]wt% de mésopores. Le volume total de poudre est ajusté de manière à remplir un tiers du récipient. Deux récipients sont utilisés pour effectuer ce chargement : une jarre en agate de 5 mL avec une bille en agate de 7 mm, ou un tube Eppendorf de 5 mL avec une bille en aluminium de 6 mm. Le tout est alors placé dans un broyeur oscillant *MM400* de chez *Retsch* à température ambiante et réalisé à une fréquence de 30 Hz pendant 6 séquences de 5 min ponctuées de pause d'environ 2 à 3 minutes pour éviter tout échauffement du matériau à l'intérieur du container.

2.2.1.2. <u>Chargement par solution</u>

Le chargement par solution est la méthode la plus répandu pour effectuer un chargement de matériaux mésoporeux⁷⁴. La façon la plus simple d'effectuer un chargement par solution est de mettre en contact la matrice préalablement séchée avec la solution. La solution est aspirée dans les pores par capillarité. La solution ajoutée en excès du volume des pores fait passer d'un processus d'action capillaire à un processus de diffusion, qui est beaucoup plus lent⁶². L'excès de solution est évaporé lentement de préférence pour maximiser les taux de chargement dû à ce passage à un processus de diffusion. Sachant que les matrices sont instables en solution aqueuse¹⁸⁴, il est nécessaire de trouver un juste milieu entre évaporation lente pour maximiser le chargement et évaporation rapide pour ne pas dégrader les matrices.

Les matrices de silice sont prétraitées afin de les sécher et de les purifier. Pour ce faire, environ 30 mg de matrices ont été mis sous vide (inférieur à 10⁻² mbar) dans une cellule en verre, et cette cellule est placée dans un bain d'huile de silicone à 150 °C pendant une durée d'au moins 12 heures. Après ce laps de temps, on laisse la cellule revenir à température ambiante toujours sous vide. Le principe actif est dissous dans un solvant approprié (chloroforme dans le cas de ce travail) à une concentration proche de la limite de solubilité pour avoir le maximum de principe actif, le volume de solvant est ajusté en fonction de la quantité de principe actif qu'on souhaite utilisé. Puis la solution est lentement injectée dans la cellule en verre. On laisse le solvant s'évaporer pendant quelques jours à pression et température ambiante (cela peut varier en fonction du solvant utilisé) sous agitation douce jusqu'à obtenir une poudre.

2.2.1.3. <u>Chargement par fusion</u>

La méthode de chargement par fusion est la plus simple et la plus rapide à effectuer. Cette méthode correspond à la pénétration du principe actif à l'état liquide dans les pores par capillarité. Cependant, le passage à l'état liquide peut parfois générer la destruction des fonctions chimiques des molécules. On l'observe généralement pour des températures de fusion élevées, par exemple le naproxène⁷⁸, induisant une perte partielle ou complète des propriétés thérapeutiques, en raison de modifications de conformation.

Un mélange physique avec les proportions choisies préalablement est placé dans un récipient et chauffée au-dessus de la température de fusion du principe actif. Une agitation est nécessaire pour permettre la mise en contact de toutes les particules de mesopores avec le principe actif liquide. Le temps nécessaire au chargement dépend surtout de la quantité d'échantillon, la condition expérimentale importante à respecter est le contact entre les particules mésoporeuses et le principe actif liquide.

2.2.2. <u>Spectroscopie Raman</u>

La spectroscopie Raman permet d'analyser les trois catégories de mouvements moléculaires existant dans les solides organiques, dans le cadre du modèle du corps rigide.

(i) Les mouvements internes des atomes dans la molécule, principalement étudié dans deux régions spectrales ; entre 500 et 1800 cm⁻¹ sont détectés des modes de vibration du squelette de la molécule et donc caractéristiques de la conformation moléculaire ; le nombre de bandes ainsi que leur profil sont étroitement liés à l'environnement local et sont donc dépendant de l'état physique du matériau. Entre 2800 et 3800 cm⁻¹ sont détectés les modes d'étirement des liaisons C – H, N – H, et O – H souvent analysés pour mettre en évidence l'existence de liaisons hydrogène. (ii) Des mouvements semi-internes (ou semi-externes) correspondant à des rotations de grande amplitude de la molécule ou d'un groupe d'atomes dans la molécule, donnant une signature Raman dans la gamme des très basses fréquences; (iii) les mouvements externes entre une molécule et ses premières voisines. Dans les phases cristallines ordonnées, les mouvements externes fournissent le spectre de phonons correspondant aux vibrations du réseau, signature de l'identité cristalline d'une phase dans un système polymorphique. Le désordre induit souvent l'existence d'environnements moléculaires différents, responsables d'un élargissement inhomogène du spectre des phonons; en augmentant le degré de désordre le spectre de phonons s'élargit et devient un continuum dans l'état amorphe correspondant grossièrement à l'enveloppe des phonons détectés dans les différentes formes cristallines. Ce continuum d'états de vibration est généralement appelée densité d'états de vibration (généralement notée VDOS en anglais). Les composés moléculaires sont caractérisés par le contraste prononcé entre les fortes interactions intramoléculaires (modes internes) covalentes et les interactions intermoléculaires faibles de type van der Waals ou Lennard-Jones (mouvements collectifs basse-fréquence). Cette caractéristique engendre un hiatus entre les modes internes et les modes externes dans le cas de molécules effectivement très rigides. Ceci est pris en considération pour effectuer des renormalisations de spectres afin d'effectuer des analyses quantitatives (taux de cristallinité). Le degré de flexibilité d'une molécule augmentant, peut régulièrement entrainer le recouvrement de modes externes et internes.

Les méthodes les plus couramment utilisées pour l'analyse de l'état solide sont la diffraction des rayons X sur poudre, la calorimétrie à balayage différentiel et différentes techniques spectroscopiques. La spectroscopie Raman est une méthode rapide et non destructive qui sonde les changements structuraux à différents niveaux: conformation moléculaire^{185,186}, ordre à courte distance (environnement moléculaire local¹⁸⁷, associations moléculaires par liaison hydrogène^{188–191}) et ordre à longue distance.

2.2.2.1. <u>Effet Raman</u>

La condition nécessaire pour qu'un mode de vibration soit actif est qui qu'il engendre une modification de la polarisabilité électronique de la molécule analysée. La lumière monochromatique d'un laser est généralement utilisée pour irradier l'échantillon, permettant la déformation du nuage électronique.

Dans le cas d'un traitement classique, le champ électrique \vec{E} associé au rayonnement électromagnétique intéragit avec le nuage électronique de la molécule, créant ainsi un moment dipolaire induit \vec{P} :

$$\vec{\mathbf{P}} = \overline{\overline{\alpha}} \vec{E} \rightarrow \begin{pmatrix} P_{xx} \\ P_{xy} \\ P_{xz} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha_{xx} & \alpha_{xy} & \alpha_{xz} \\ \alpha_{yx} & \alpha_{yy} & \alpha_{yz} \\ \alpha_{zx} & \alpha_{zy} & \alpha_{zz} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E_{xx} \\ E_{xy} \\ E_{xz} \end{pmatrix}$$
(2.1.1.)

Où α représente le tenseur de polarisabilité de la molécule, qui dépend de la symétrie de la molécule. Une condition nécessaire pour qu'un mode de vibration soit actif en Raman est qu'au moins un élément du tenseur de polarisabilité varie, c'est-à-dire $\left(\frac{\partial \alpha_{ij}}{\partial q_k}\right)_0 \neq 0$ pour une vibration moléculaire de coordonnée normale $q_k = q_k^0 \cos(2\pi v_k t)$.

D'un point de vue quantique, l'interaction photon-matière place la molécule dans un état d'énergie virtuel, nettement plus élevé que l'état fondamental mais qui n'atteint généralement pas un état excité. L'énergie est restituée spontanément et la molécule est alors à nouveau dans un état d'énergie fondamental. Dans la majorité des cas il y a retour au même niveau d'énergie, c'est la diffusion élastique ou Rayleigh. Dans le cas contraire, statistiquement moins fréquent, c'est la diffusion Raman. La différence d'énergie entre les états initial et final conduit à un décalage de fréquence (Δv) entre la fréquence du photon émis (v_i) et celle de l'excitatrice (v_0) , appelée glissement de fréquence. Si l'état final est plus énergétique que l'état initial, le décalage Raman ($\Delta v = v_0 - v_i$) est désigné sous le nom de diffusion Stokes. Dans le cas contraire, le transfert d'énergie correspond à $\Delta v =$ $v_0 + v_i$, appelé diffusion anti-Stokes. La complexité de la spectroscopie Raman repose sur le fait que la majeure partie de la lumière est diffusée de manière élastique (diffusion de Rayleigh), de ce fait environ 10⁶ fois plus intense que la diffusion Raman. L'analyse du signal Raman nécessite donc des détecteurs ultra sensibles qui ne doivent surtout pas être exposés au signal diffusé élastiquement. Dans certains cas la molécule peut être placée dans un état excité de durée de vie plus long (10⁻⁸ s) induisant le phénomène de fluorescence¹⁹². Ce processus peut être contourné en choisissant une longueur d'onde incidente (source laser) qui permette de placer la molécule dans un état virtuel de plus basse ou plus haute énergie que l'état excité. Cependant il existe d'autres origines au phénomène de fluorescence qui restent inexpliquées. La Figure 25 montre les différents cas possibles de transfert d'énergie. L'intensité diffusée inélastiquement est proportionnelle à la population du niveau initial, indiguant que la diffusion Stokes est systématiquement plus intense que la diffusion anti-Stokes et est donc préférentiellement analysée.

L'intensité Raman dans le processus de diffusion Stokes est proportionnelle aux paramètres donnés dans l'équation (2.3.) :

$$I_{Raman} \propto N I_0 [n(\nu) + 1] (\nu_0 - \nu_k)^4 \left[\vec{e_f} \frac{\partial \bar{\alpha}}{\partial q_k} \vec{e_f} \right]$$
(2.1.3.)

où *N* représente le nombre de molécules, $[n(v) + 1] = \left[1 - exp\left(\frac{hv}{k_BT}\right)\right]^{-1}$ le facteur de Bose Einstein, $\overline{\alpha}$ le tenseur de polarisation correspondant à la vibration (q_k, v_k) et $\overrightarrow{e_f}$, $\overrightarrow{e_f}$ les vecteurs unitaires définissant les orientations du champ électrique incident et diffusé. Il est notable que l'intensité dépend de la fréquence absolue à la puissance 4 d'un mode de vibration, indiquant l'importance du choix de la longueur d'onde incidente émise par le laser dans l'intensité du signal Raman. Outre les paramètres figurant dans l'équation (2.1.3.), l'activité Raman



Figure 25. Description de l'effet Raman, de la fluorescence, de l'effet Raman résonant, de l'absorption IR et proche-IR (référence ¹⁹²).

dépendra des paramètres qui influencent la polarisabilité. Les vibrations de type élongations symétriques sont sources de fortes modifications de polarisabilité par rapport aux mêmes vibrations asymétriques et ont une intensité Raman importante. De même la polarisabilité est proportionnelle au nombre d'électrons, à la taille atomique ou moléculaire, à la longueur de la liaison et inversement proportionnelle à la force de la liaison. Elle dépend également du type de liaisons, en étant très sensible aux liaisons π par rapport à celles de types σ . De ce fait la spectroscopie Raman est généralement bien adaptée à l'analyse des principes actifs, comparativement aux excipients plus riches en liaisons σ .

2.2.2.2. <u>Les spectromètres Raman</u>

Il existe deux types de spectromètres, les spectromètres de type dispersif et les spectromètres à transformée de Fourrier. L'équipe MMT possède deux spectromètres de type dispersif, caractérisé par un système dispersif constitué de un ou plusieurs réseaux, utilisés dans le but de disperser la lumière blanche diffusée sur le détecteur et de permettre l'analyse sélective des bandes de vibration. Le nombre de réseaux, leurs caractéristiques, la distance focale et la longueur d'onde de la lumière incidente sont les principaux paramètres qui contrôlent la résolution spectrale.

Le spectromètre Raman Dilor XY, est un spectromètre très dispersif, car constitué de trois réseaux (1800 traits/mm), associés dans une configuration correspondant à une distance focale de 800 mm. L'alignement optimal du faisceau et la réduction de la largeur des fentes permet à la fois une détection à très haute résolution (inférieur à 2 cm⁻¹) et une réjection de la lumière diffusée élastiquement à très basse-fréquence (<3 cm⁻¹ pour λ =647.1 nm). Ce système présente donc l'avantage d'obtenir des informations à très basse fréquence, mais au détriment d'une perte d'intensité notable compte tenu de la forte dispersion de la lumière. Il équipé d'un laser à mélange de gaz Argon-Krypton ionisé qui permet de travailler dans une longueur d'ondes de 647.1 nm. Le spectromètre comprend des systèmes d'analyse spectrale, de détection et d'acquisition. L'échantillon est, dans ce travail, analysé en mode macroscopique correspondant à un volume analysé de l'ordre de du cm³. Un schéma du spectromètre est montré en Figure 26. La détection du signal Raman s'effectue par un détecteur à transfert de charges (*CCD*, en anglais *Charge Coupled Device*) constitué d'une barrette de 1024 photodiodes refroidies en permanence grâce à un réservoir d'azote liquide. L'acquisition est assurée par le logiciel



Figure 26. Schéma du spectromètre Raman Dilor 1800. Les abbréviations M sont pour miroir, S pour fente (slit en anglais) et G pour réseau (gratting en anglais).

LABSPEC. Un dispositif de régulation en température permet d'analyser les échantillons à des températures comprises entre -173 °C à 227 °C.

Le spectromètre Raman InVia de Renishaw représenté en Figure 27a (Renishaw plc, Wottonunder-Edge, Gloucestershire, UK) est associé à un microscope Leica. Il est équipé d'un laser à argon et d'une diode laser permettant de travailler à 514.5 et 785 nm respectivement. Le microscope couplé au spectromètre, est équipé d'objectifs de grossissement et distances focales différents permettant d'analyser un volume d'échantillon d'environ quelques dizaines de μm^3 ($Ø_{spot}$ =1 μm et intégration du signal sur environ 30 µm déterminé sur du silicium dans la longueur d'onde 785 nm⁻¹) pour l'objectif Leica (dont les caractéristiques sont un grossissement ×50, une longue distance de travail 8.1 mm et une ouverture numérique 0.5) dans une configuration pour effectuer des cartographies en µ-Raman. Un second objectif, l'Achromat de Renishaw, permet d'analyser une zone spatiale plus importante pour éviter le sous-échantillonnage (Ø_{spot}=1mm multipliée par la pénétration du laser d'environ 200 µm déterminé sur du silicium dans la longueur d'onde 785 nm⁻¹), c'est-à-dire que le spectre obtenu doit être représentatif de l'entièreté de l'échantillon. Le spectre est collecté sur un volume dépendant principalement de l'ouverture numérique (ON) et de la longueur d'onde du rayonnement monochromatique (Figure 27b). Cependant la transparence de l'échantillon au rayonnement incident est un paramètre supplémentaire non pris en compte dans la formule donnant H, qui peut être déterminé expérimentalement. La distance focale du spectromètre est de 250 mm et le système de dispersion de la lumière est constitué d'un seul réseau de 1200 traits/mm pour la longueur d'onde 785 nm utilisée ici. De ce fait, la dispersion est relativement faible par rapport au spectromètre Dilor et ne permet pas la réjection de la lumière diffusée élastiquement. Un système de filtres « edge » est utilisé permettant d'analyser un domaine spectral allant de 300 à 3000 cm⁻¹ en utilisant la diode laser émettant à 785 nm. La limite de 3000 cm⁻¹ est liée à la sensibilité du détecteur dans cette longueur d'onde. L'étude des bandes d'étirement des liaisons C – H, N – H et O – H, détectées au-delà de 3000 cm⁻¹, peut être effectuée avec une source laser émettant à 514.5 nm. Le spectromètre a été récemment muni d'un système de filtres holographiques adapté à la longueur d'onde 785 nm, permettant l'acquisition d'un signal à 20 – 25 cm⁻¹. Dans ce cas un système de filtres supplémentaires ASE, est disposé en sortie de diode pour obtenir une forme de spot de meilleur qualité que le rayonnement brut. La résolution spectrale du spectromètre est d'environ 2 cm⁻¹. La détection du signal Raman s'effectue au moyen d'un détecteur CCD. L'acquisition de données est effectuée à l'aide du logiciel Wire 4. Des dispositifs de régulation en température, pression et humidité, couplés au spectromètre, permettent l'analyse des échantillons dans différentes conditions.



Figure 27.a) Représentation schématique des éléments d'un spectromètre (à gauche) et le spectromètre Invia Renishaw (à droite) et b) Détermination du volume analysé en fonction des caractéristiques de l'objectif.
2.2.2.3. <u>Traitement des spectres basses fréquences</u>

L'analyse du spectre basses fréquences (*LFRS* pour *Low Frequency Raman Scattering*) de matériaux moléculaires désordonnés est très difficile en raison du recouvrement des contributions relaxationnelle (de l'intensité quasi-élastique, I_{QES}) et vibrationnelle (I_{VIB}), comme le montre la Figure 28, dans le cas de l'ibuprofène. Ce domaine (3-200 cm⁻¹) est de ce fait riche d'informations (i) sur l'organisation moléculaire dans les systèmes désordonnés et (ii) sur les mécanismes de transformation de phase (ordre-désordre). L'intensité Raman ($I_{Raman}(\nu, T)$) dans le LFRS est liée à la densité d'états de vibration (*VDOS* de l'anglais *Vibrational Density Of States*, $G(\nu)$) selon l'expression^{193,194} :

$$I_{Raman}(\nu, T) = \frac{[n(\nu, T) + 1]}{\nu} C(\nu) G(\nu)$$
(2.1.4.)

Et

$$\chi''(\nu) = \frac{C(\nu)}{\nu} G(\nu)$$
(2.1.5.)

Où C(v) est le coefficient de couplage lumière-vibration et $\chi''(v)$ est la susceptibilité Raman. En premier lieu, un traitement est effectué pour retirer la ligne de base, on utilise généralement une fonction polynomiale d'ordre 1. Puis, pour obtenir le spectre $\chi''(v)$ (représenté sur la Figure 28b) qui contient les informations structurales, l'intensité Raman est d'abord transformée en une intensité réduite $I_r(v)$ tracée sur la Figure 28a, de manière à s'affranchir des déformations spectrales induites par le facteur de Bose, à l'aide de

$$I_{r}(\nu) = \frac{I_{Raman}(\nu, T)}{[n(\nu, T) + 1]\nu}$$
(2.1.6.)

Dans cette représentation, l'intensité QES est la contribution dominante du spectre basse fréquence. Cette composante est généralement déterminée à partir d'une procédure de *fitting* utilisant une forme de lorentzienne centrée sur v = 0. La composante vibrationnelle est généralement bien décrite avec une fonction log-normale. Après soustraction de la composante QES, $I_r(v)$ peut être converti en susceptibilité Raman par

$$\chi''(\nu) = \nu \times I_r(\nu, T)$$
 (2.1.7.)



Figure 29. Représentations du spectre basse fréquence de l'ibuprofène: a) intensité réduite et description de la procédure de fit du spectre expérimental. b) Susceptibilité Raman dont la composante quasi-élastique a été soustraite au spectre Raman initial afin de ne représenter que la composante purement vibrationnelle.

La dépendance en température de la composante QES est analysée en utilisant la procédure de *fitting* décrite dans la Figure 28. Cette contribution correspond à des mouvements anharmoniques semi externes ou semi internes. Les spectres $I_r(v)$, représentés en Figure 29a, sont normalisés par l'intensité intégrée de la composante vibrationnelle qui dépend peu de la température comme le montre la Figure 29b. Les mouvements anharmoniques sont caractérisés par une forte dépendance en température, car activés thermiquement, et peuvent être considérés comme précurseurs de la transition vitreuse dans les liquides moléculaires fragiles¹⁹⁵. La Figure 30 montre les spectres recueillis pendant une chauffe à partir de l'état vitreux, représentés en intensité



Figure 28. Dépendance en température du LFRS de l'ibuprofène pour a) l'intensité réduite et b) la susceptibilité.

réduite. Cette représentation montre directement la séquence des transitions de phase de l'ibuprofène de l'état vitreux jusqu'à la fusion de la forme cristalline I. De manière plus usuelle, pour représenter cette contribution, $I_r(\omega)$ est intégrée sur un domaine allant de 9 à 35 cm⁻¹, représenté sur la Figure 31a par la zone jaune. Le résultat de cette intégration est tracé en Figure 31b en bas et peut être comparé avec une courbe DSC en Figure 31b (en haut). IQES(T) montre clairement les mêmes transitions de phase que celles observées à partir des expériences DSC, c'est-à-dire la transition vitreuse observée par un changement de pente sur IQES(T) qu'il est possible d'associer au saut ΔC_P dans le thermogramme en DSC. La transition vitreuse de l'ibuprofène dans ces conditions expérimentales est de T_{g,onset} = -50 °C. Lors de la chauffe, la cristallisation sous la forme métastable transitoire II¹⁶³ est détectée par une légère diminution de l'IQES juste au-dessus de 0 °C et la forme II fond à 20 °C clairement mis en évidence par une augmentation de



Figure 30. Analyse de la cristallisation non isotherme : Spectre Raman recueilli lors du chauffage à 0,5 K/min à partir de l'état vitreux obtenu par trempe du liquide à 160 K



Figure 31. a) Domaine d'intégration de l'intensité réduite pour calculer l'IQES. b) l'IQES et DSC obtenue à 0.5°C/min et montrant les mêmes évènements lors d'une chauffe pour de l'ibuprofène vitrifié par trempe du liquide.

l'I_{QES} de l'état liquide sous-refroidi suivi d'une chute brutale qui correspond à la cristallisation en forme stable I de l'ibuprofène¹⁶⁵. Cette cristallisation en forme stable I apparaît plus clairement dans la courbe l_{QES}(T) que dans la courbe DSC qui est composée des signatures superposées de la cristallisation exothermique de forme I et de la fusion endothermique de forme II. De plus, la représentation l_{QES}(T) révèle directement le degré élevé de désordre de la forme II par rapport à la forme I, en comparant les valeurs l_{QES}(T) de la forme II (0.6) et de la forme I (0.2), correspondant probablement à des rotations de grande amplitude d'un petit groupe d'atomes, subsistant lors de la forme II est probablement inhérent aux fluctuations des groupes carboxyliques¹³², et pourrait générer diverses entités dimériques. L'état vitreux n'est probablement pas principalement correspondre à une légère réorganisation des dimères énergétiquement favorisés à l'état liquide¹³² et représentant la principale population dimérique à l'état liquide trempé. La forme stable I fond quant à elle à 75 °C, fusion associée au saut intense de l_{QES}(T). Il est

important de noter que l'ibuprofène amorphe est très instable à température ambiante comme le montre la cristallisation du liquide sous-refroidi entre 0 °C et 20 °C.

2.2.2.4. <u>Traitement des spectres moyennes fréquences</u>

L'analyse de ce domaine spectral permet de suivre les changements de conformation d'une molécule au cours de transformations de phase. Cette région correspond notamment au mode d'étirement des liaisons C=O vers 1600 cm⁻¹, qui dans le cas présent est étudiée pour caractériser l'interaction entre le principe actif confiné avec la paroi interne du mésopore. La molécule confinée forme des liaisons hydrogène avec les groupements Si-OH⁷⁴ en surface de pores.

Dans cette gamme spectrale, la ligne de base utilisée est une fonction polynomiale d'ordre 3, qui se justifie en partie par la contribution du signal de la matrice. Bien que négligeable par rapport au signal du principe actif, le signal de la silice donne une contribution non-linéaire au bruit de fond. Aucune correction d'intensité n'est nécessaire dans cette région spectrale puisque le facteur Bose-Einstein devient proche de 1 audessus de 100 cm⁻¹. Cependant, le spectre doit tout de même être normalisé par rapport aux bandes Raman qui sont indépendantes de la température. Les formes spectrales des fonctions utilisées lors des procédures de *fitting* des bandes Raman sont gaussiennes, lorentziennes ou une combinaison des deux. Les paramètres de forme sont fixés, une fois déterminés, pour l'ensemble de l'échantillon.

Afin d'effectuer un traitement quantitatif (degré de cristallinité et d'amorphe, proportion de matériau A et B, …), lorsque les composants purs sont connus et que leurs spectres peuvent être collectés, la méthode classique directe des moindres carrés (DCLS)¹⁹⁶ peut être appliquée. La méthode DCLS ajuste la combinaison linéaire de spectres à partir des composants purs aux spectres Raman collectés pendant une cartographie, par la méthode des moindres carrés.

L'Analyse en Composantes Principales (ACP) est une méthode descriptive couramment utilisée pour l'analyse de données spectrales Raman¹⁹⁷. L'analyse en composantes principales a pour objectif de trouver à partir du jeu de données les directions de plus grandes variances créant ainsi un nouveau sous-espace de dimensions réduites, comme le montre la Figure 32¹⁹⁸. Ainsi les projections de chaque point du jeu



Figure 32. Représentation géométrique des spectre Raman à trois longueur d'onde, comme un nuage de point dans un espace λ . (référence ¹⁹⁸)

de données sur ces nouveaux axes reconstituent les positions des points les uns par rapport aux autres, en déformant le moins possible le nuage des points initiaux. Ces nouveaux axes de coordonnées s'appellent composantes principales (CPs) et sont orthogonales et donc non-corrélées deux à deux. Chaque CP exprime une partie de la variance totale du système qui est décroissante d'une CP à l'autre. Ainsi la première composante principale extrait la plus grande variance du jeu de données, la seconde exprime la variance résiduelle non prise en compte par la première, etc.... Les projections de chaque point (spectre) sur les nouveaux axes de coordonnées s'appellent *scores*.

2.2.3. <u>Spectroscopie de relaxation diélectrique</u>

La spectroscopie de relaxation diélectrique (*DRS*, en anglais *Dielectric Relaxational Spectroscopy*) est une méthode très utile pour étudier la dynamique moléculaire de divers matériaux, car elle permet de sonder la mobilité moléculaire reflétée dans les processus de relaxation sur une large plage de fréquences allant jusqu'à 16 décades, à différentes températures et pressions. La DRS trouve des applications dans de nombreux domaines de la science et de la technologie, y compris les enquêtes sur les systèmes pharmaceutiques. Cette méthode spectroscopique est utilisée avec succès

dans les études portant sur (i) la dynamique moléculaire de liquides, cristaux liquides, verres, cristaux désordonnés, (ii) le transport de charges dans des liquides ioniques, les semi-conducteurs, les cristaux organiques, les céramiques, etc., (iii) des matériaux de structure des propriétés telles que les compositions de phase et (iv) des effets électriques et optiques non linéaires. La DRS est également un outil très utile pour surveiller les réactions chimiques (y compris la polymérisation, la tautomérisation des médicaments, la mutarotation des sucres) et les transitions de phase, par exemple la cristallisation ou la vitrification²⁴.

La matière peut généralement être décrite par une distribution de charges électriques positives et négatives, répondant à la perturbation qu'est un champ électrique statique \vec{E} par exemple. Lorsque le champ électrique est appliqué sur l'échantillon, une distribution de charges non-sphériques se crée par rapport à l'équilibre, ce phénomène est appelé polarisation \vec{P} . La polarisation est définie comme étant le moment dipolaire par unité de volume, en C.m⁻². Le concept physique de base à garder à l'esprit est que la polarisation résulte d'un déplacement fini de charges dans un champ électrique constant, en contraste avec les phénomènes de conductivité qui correspondent à des mouvements de charges dans un champ électrique statique²⁴.

2.2.3.1. <u>Le spectromètre diélectrique</u>

Le spectromètre Diélectrique utilisé est un analyseur d'impédance Alpha-Beta de Novocontrol Technologies GmbH allant de 10^{-2} à 10^7 Hz. L'échantillon, une poudre, est placé entre deux électrodes de diamètres 2 cm pour celle du bas et 1 cm pour celle du haut. L'épaisseur les séparant correspond à l'épaisseur de la « pastille » obtenu après avoir serré les électrodes dans le modules qui compacte la poudre, environ 0.3 µm. Dans le cas des produits en *bulk*, des espaceurs en silice de 50 µm inerte en *DRS* sont utilisés pour éviter le contact entre les deux électrodes. Les électrodes contenant l'échantillon est placé dans un cryostat où est appliqué un champ électrique sinusoïdal. La régulation en température est gérée par le *Quatro cryo-system* avec une stabilité en température inférieur à 0.5°C, utilisant de l'azote gazeux. Les mesures sont réalisées lors d'isothermes une fois la température stabilisée sur une gamme de température allant de -150°C jusqu'à

une température un peu en dessous de la dégradation/évaporation du principe actif déterminé en ATG.

2.2.3.2. <u>Principes de relaxation diélectrique</u>

Pour des intensités de champs électriques modérés dans la mesure de la polarisation créée, on a alors²⁴ :

$$\vec{P} = \varepsilon_0 \chi_e \vec{E} = \varepsilon_0 (\varepsilon_r - 1) \vec{E}$$
(2.2.1.)

Où χ_e est la susceptibilité électrique, ε_0 la permittivité du vide valant 8.854 × $10^{-12} C^2 . N^{-1} . m^{-1}$ et ε_r la permittivité relative du milieu. Différents types de mécanismes microscopiques opèrent dans le matériau et étant à l'origine de la polarisation. L'une d'entre elle est nommée polarisation induite, P_{ind} , découlant de petits mouvements des électrons et de noyaux sous l'influence d'un champ électrique constant. Un autre procédé microscopique est la polarisation que l'on appelle orientationnelle P_{or} , c'est une polarisation résultant de l'orientation des dipôles permanents sous l'effet d'un champ extérieur appliqué. Si un champ électrique statique est appliqué, une direction préférentielle est imposée aux dipôles. Cette polarisation, ainsi que la polarisation induite précédemment définie, disparaîtront lorsque le champ électrique sera supprimé. En présence d'un champ électrique statique, la polarisation totale de l'échantillon est la somme de la polarisation induite et la polarisation d'orientation²⁴ :

$$\vec{P} = \vec{P}_{ind} + \vec{P}_{or} \tag{2.2.2.}$$

 \vec{P}_{ind} possède un temps de relaxation, τ_{ind} , caractéristique très court, autrement dit la réponse suit immédiatement \vec{E} , il s'agit d'un phénomène de résonance. Contrairement à \vec{P}_{or} qui possède des temps de relaxation caractéristique, τ_{or} , plus long et implique une latence entre le stimulus et la réponse orientationnelle, il s'agit d'un phénomène de relaxation. L'équilibre est obtenu uniquement après un certain temps après l'application du champ extérieur, comme le schéma en Figure 33. Par conséquent, si le champ électrique est appliqué pendant suffisamment de temps pour polariser complètement la partie d'orientation de la polarisation, la permittivité relative observée est appelée permittivité relative statique ou constante diélectrique, ε_s . La polarisation de saturation \vec{P}_s vaut alors²⁴

$$P_s = \varepsilon_0 (\varepsilon_s - 1)E \tag{2.2.3.}$$

A l'opposé, si la polarisation est mesurée immédiatement après l'application du champ, ce qui ne permet pas aux dipôles de s'orienter, alors c'est la constante diélectrique instantanée qui est observée, ε_{∞} . La polarisation induite vaut alors²⁴

$$P_{ind} = P_{\infty} = \varepsilon_0 (\varepsilon_{\infty} - 1)E \tag{2.2.4.}$$

Des équations (2.2.3) et (2.2.4), on peut déduire la polarisation d'orientation de saturation, P_0 , qui n'est autre que la polarisation de saturation totale à laquelle on soustrait la polarisation induite²⁴

$$P_0 = \varepsilon_0 (\varepsilon_{\rm s} - \varepsilon_{\infty}) E \tag{2.2.5.}$$

Si on applique un champ électrique dynamique $\vec{E} = \vec{E}_0 \cos(\omega t)$ avec E_0 l'amplitude du champ et ω la pulsation, la polarisation du milieu devient alors fonction de la fréquence. Les dipôles s'orientent selon le sens du champ en un temps minimum. Pour des fréquences faibles, ils peuvent suivre les oscillations de \vec{E} . Cependant, lorsque les fréquences sont plus élevées, on observe alors un déphasage δ entre \vec{P} et \vec{E} qui traduit un retard entre l'orientation du moment dipolaire et le champ électrique. Les notions de fréquences faibles et élevées sont intrinsèquement liées aux dipôles. Ce retard intervient mathématiquement dans l'équation de la polarisation tel que $\vec{P}(\omega) = \vec{P}_0 \cos(\omega t - \delta)$. La réaction du milieu diélectrique au champ alternatif peut ainsi être écrit en fonction d'une



Figure 33. Changements dans la polarisation, P(t), d'un échantillon polaire dus à l'application d'un champ électrique E(t) (référence ²⁴).

permittivité relative complexe $\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon'(\omega) - i\varepsilon''(\omega)$ avec ε' et ε'' respectivement les parties réelle et imaginaire de ε^{*24} .

2.2.3.3. <u>Modèle de relaxation diélectrique</u>

Modèle de type Debye

Le processus le plus simple pour décrire la dépendance temporelle d'un comportement diélectrique est de dire que le changement de polarisation en présence du champ électrique est proportionnel à sa valeur actuelle, soit une équation différentielle du premier ordre²⁴ :

$$\tau_D \frac{dP_{or}(t)}{dt} = P_0 - P_{or}(t)$$
(2.2.6.)

Avec τ_D étant le temps caractéristique d'une relaxation de Debye. Les solutions à l'équation (2.2.6) lorsqu'on éteint ou allume le champ électrique peuvent s'écrire

Allumé
$$P_{or}(t) = P_0 \left[1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau_D}\right) \right]$$
(2.2.7.)

Eteint
$$P_{or}(t) = P_0 \exp\left(-\frac{t}{\tau_D}\right)$$
 (2.2.8.)

En exploitant l'équation (2.2.5.), on peut résoudre l'équation (2.2.6) et définir la polarisation d'orientation $P_{or}^{*}(t)$ sous l'effet d'un champ électrique dynamique complexe :

$$P_{or}^{*}(t) = \frac{\varepsilon_{0}(\varepsilon_{\rm s} - \varepsilon_{\infty})}{1 + i\omega\tau_{D}} E_{0}e^{i\omega t}$$
(2.2.9.)

En utilisant les équations (2.2..) et (2.2.8.), on peut déterminer que la polarisation totale $P^*(t)$ vaut

$$P^{*}(t) = P_{\infty}^{*}(t) + P_{or}^{*}(t) = \varepsilon_{0}(\varepsilon_{\infty} - 1)E^{*}(t) + \frac{\varepsilon_{0}(\varepsilon_{s} - \varepsilon_{\infty})}{1 + i\omega\tau_{D}}E^{*}(t)$$
(2.2.10.)

En considérant que le déplacement électrique $\vec{D} = \varepsilon_0 \varepsilon \vec{E}$ et $\vec{D} = \varepsilon_0 \vec{E} + \vec{P}$, on trouve pour la permittivité diélectrique complexe ε^*

$$\varepsilon^* = 1 + \frac{P^*(t)}{\varepsilon_0 E^*(t)}$$
 (2.2.11.)

En remplaçant $P^*(t)$ par sa valeur, équation (2.2.10.), on obtient alors le modèle de base de Debye¹⁹⁹ dans le domaine fréquentiel comme étant

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon'(\omega) - i\varepsilon''(\omega) = \varepsilon_{\infty} + \frac{\Delta\varepsilon}{1 + i\omega\tau_D}$$
 (2.2.12.)

82

Avec la force diélectrique $\Delta \varepsilon = (\varepsilon_s - \varepsilon_{\infty})^{24}$. En accord avec ce modèle de Debye, la dispersion diélectrique et l'absorption diélectrique, respectivement la partie réelle et la partie imaginaire de la permittivité complexe, s'écrivent comme suit et sont illustrés en Figure 34.

$$\varepsilon'(\omega) = \varepsilon_{\infty} + \frac{\Delta\varepsilon}{1 + \omega^2 \tau_D^2}$$
(2.2.13.)

$$\varepsilon''(\omega) = \frac{\omega \tau_D \Delta \varepsilon}{1 + \omega^2 \tau_D^2} \tag{2.2.14.}$$

Soit un dipôle dont le temps de caractéristique est τ . Si l'excitation est d'une fréquence faible ($\omega \tau \ll 1$), le dipôle a le temps d'atteindre sa position d'équilibre. On a alors $\varepsilon'(\omega)$ qui vaut ε_s et $\varepsilon''(\omega)$ est nulle car la polarisation est en phase avec le champ électrique. Si l'excitation est d'une fréquence élevée ($\omega \tau \gg 1$), le dipôle n'a pas le temps de répondre au stimulus. On a alors $\varepsilon'(\omega)$ qui vaut ε_{∞} et $\varepsilon''(\omega)$ est toujours nulle car les polarisations atomique et électronique sont en phase avec le champ. Dans le troisième et dernier cas où la fréquence du champ sont de l'ordre du temps de relaxation du dipôle ($\omega \tau \sim 1$), on observe une décroissance de $\varepsilon'(\omega)$ de forme sigmoïdale allant de ε_s à ε_{∞} , alors que $\varepsilon''(\omega)$



Figure 34. Représentation des parties réelle (noire) et imaginaire (rouge) de la permittivité complexe pour un mode de Debye simulé avec des paramètres $\varepsilon_s = 3.65$, $\varepsilon_{\infty} = 2.73$ et $\tau_D = 2.55 \times 10^{-4} s$.

phase avec le champ. On a alors un pic sur $\varepsilon''(\omega)$ dont la position du maximum est donnée par $f_{max} = \frac{1}{2\pi\tau}$.

Modèle de type non-Debye

Des études sur les phénomènes de relaxations diélectriques dans différents types de matériaux ont montré que souvent la réponse d'un grand nombre de matériaux s'éloigne des prédictions du modèle de Debye. Cette différence est interprétée comme une conséquence de l'existence de plusieurs types de dipôles et, pour chaque type, de plusieurs mouvements et configurations possibles. Il existe alors, non pas un seul, mais une distribution de temps de relaxation.

Il existe deux hypothèses quant à l'explication de cette distribution. La première émet l'idée que chaque sous-entité relaxerait avec des temps de relaxation différents ce qui impliquerait alors que l'ensemble soit non-exponentiel, on parle de limite hétérogène. On a donc des sous-entités qui relaxent avec un seul temps de relaxation (type Debye), mais avec des temps individuellement différents. La somme de ces contributions retranscrit le caractère non-exponentiel souhaité. La seconde hypothèse est celle de la limite homogène, qui exprime que chaque sous-entité est de la même forme que l'ensemble, toutes sont non-exponentielles et identiques. Cela traduit un comportement intrinsèquement non-exponentiel. La Figure 35 représente ces deux hypothèses pour un même pic de relaxation²⁰⁰.



Figure 35. Représentation d'une relaxation de type non-Debye (ligne pleine) qui correspond à la superposition des composantes en traits en pointillé. A gauche la limite hétérogène et à droite la limite homogène (référence ²⁰⁰).

Ce sont les interactions entres les entités dans la matière condensée qui sont à l'origine de cet écart au modèle de Debye, qui lui est valide pour des dipôles qui n'interagissent pas entre eux.

Modèle de type Kohlrausch-Williams-Watts

Pour le domaine temporel, on caractérise la distribution de temps de relaxation par une fonction type Kohlrausch-Williams-Watts^{201,202} (KWW) qui exprime l'étirement de l'exponentielle de Debye. L'équation (2.2.8) devient alors

$$P(t) = P_0 \exp\left(-\left[\frac{t}{\tau_{KWW}}\right]^{\beta_{KWW}}\right)$$
(2.2.15.)

L'effet de β_{KWW} , le paramètre d'étirement, est représenté sur la Figure 36. Il quantifie l'écartement au modèle de Debye que peut présenter une relaxation. Ce paramètre est compris entre 0, exclut, et 1, inclut. Un paramètre $\beta_{KWW} = 1$ équivaut au modèle de Debye.

Modèle de type Havriliak-Negami

Pour le domaine fréquentiel, on utilise la fonction empirique de type Havriliak– Negami²⁰³ (HN). L'équation (2.2.12) de la permittivité complexe diélectrique devient alors

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_{\infty} + \frac{\Delta\varepsilon}{[1 + (i\omega\tau_D)^{\alpha_{HN}}]^{\beta_{HN}}}$$
(2.2.16.)

 α_{HN} correspond à l'étalement de la relaxation de type Debye, alors que β_{HN} est lui associé à la distorsion asymétrique, comme le montre les simulations en Figure 37. Ces deux



Figure 36. Influence des paramètres α_{HN} et β_{HN} sur la relaxation. Les autres paramètres ($\Delta \varepsilon$ et τ_D) restent invariant.

paramètres sont compris entre 0 et 1 (0 exclu, 1 inclus). Si les deux exposants sont égaux à 1, on est alors en présence du modèle de Debye.

On relit, par une approximation²⁰⁴, les fonctions KWW et HN par la relation $\alpha_{HN}\beta_{HN}\sim(\beta_{KWW})^{1.23}$.

2.2.4. Autres techniques de caractérisation

2.2.4.1. <u>Calorimétrie différentiel à balayage (DSC)</u>

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

Une cellule de mesure DSC se compose d'un four et d'un capteur intégré pour les positions de l'échantillon et de la référence. Due à la chaleur spécifique (Cp) de l'échantillon, la référence (capsule vide) chauffe généralement plus vite que l'échantillon durant monté en température. Lors d'une transition de phase, que le phénomène soit exothermique ou endothermique, l'échantillon libère ou consomme respectivement de l'énergie thermique et va modifier l'écart de température entre l'échantillon et la référence. Après modélisation des échanges thermiques propres à la tête de mesure et étalonnage, ces différences de température sont transformées en flux de chaleur.



Figure 37. Représentation de la polarisation en fonction du temps ($P_0 = 1C.m^{-2}$ et $\tau_{KWW} = 1s$) dans le cas du modèle de Kohlrausch-Williams-Watts.

Les DSC ont été réalisées sur une *TA Instruments Q1000 TzeroTM DSC* avec un système de refroidissement *RCS* (*Refrigerated Cooling System*) capable de refroidir et de chauffer de manière automatique et continue de -90°C à 550°C et une *TA Instruments Q10* avec un système de refroidissement à azote liquide pour réaliser les expériences à très basses températures, jusque -170 °C. Un balayage à flux d'azote de 50mL/min permet d'améliorer l'efficacité des transferts thermiques en gardant une atmosphère dans le four propre et contrôler. Les capsules utilisées sont des *TA Instruments Tzero* fermées hermétiquement. Les résultats sont analysés à l'aide du logiciel *Universal Analysis* de *TA Instruments*.

2.2.4.2. <u>Analyse thermogravimétrique (ATG)</u>

L'analyse thermogravimétrique (ATG) mesure le changement de masse d'un matériau comme fonction de la température et du temps, dans une atmosphère contrôlée. Son utilisation idéale est de servir à évaluer le contenu volatile (résidu de solvant, eau adsorbé, ...), la stabilité thermique ou encore les caractéristiques de dégradation.

Un analyseur thermogravimétrique typique consiste en une balance de précision avec une cuve d'échantillonnage située à l'intérieur d'un four avec une température de contrôle programmable. La température est généralement augmentée à vitesse constante pour provoquer une réaction thermique. On mesure une variation de masse de l'échantillon au cours de la rampe en température (gain de la masse par oxydation ou perte de masse par évaporation/sublimation par exemple).

L'analyse thermogravimétrique a été effectuée sur une *TA Instruments Thermogravimetric Analyzer Q500.* La calibration en température a été effectuée en utilisant comme référence le point de curie de l'alumel. Les mesures ont été réalisées a une rampe de 5°C/min sous un flux d'azote à 60mL/min pour garder une atmosphère contrôlée et la cellule propre. La masse d'échantillon est d'environ 1mg de principe actif, la masse introduite est donc supérieure à 1mg pour les composite.

La perte de masse à 550°C permet de déterminer la quantité de principe actif présent dans les matériaux composites si le matériau en *bulk* présente bien une perte de masse de 100%.

Le taux de remplissage (*filling degree*) peut être défini comme suit¹³² :

$Taux \ de \ remplissage = \ \frac{m_{API}}{m_{pores} \ V_{pores} \ \rho_l}$

Avec m_{API} la masse de principe actif, m_{pores} la masse de mésopores, V_{pores} le volume poreux total et ρ_l la densité du liquide en *bulk* du matériau confiné. Les valeurs de ρ_l utilisées pour l'ibuprofène est 1.0 g/cm³ ¹³², 1.32 g/cm³ pour l'indométhacine²⁰⁵. Cependant, les données pour la carbamazépine et le paracétamol ne sont pas disponibles et la densité du cristal est donc utilisée, soit 1.343 g/cm³ pour la carbamazépine²⁰⁶ et 1.37 g/cm³ pour le paracétamol²⁰⁷.

2.2.4.3. <u>Diffraction des rayons X sur poudre (PXRD)</u>

La diffraction des rayons X sur poudre (PXRD) est une des nombreuses techniques qui permet de déterminer l'état physique d'un matériau et de déterminer l'organisation structurale à longue portée qui y est présent. Cette technique permet l'identification et quantification de différentes phases, identification de polymorphes, détermination de taille de cristallite, résolution de la structure, etc...

L'interaction d'un faisceau de rayons X avec la matière donne naissance à une émission dans toutes les directions d'un rayonnement de même longueur d'onde et de phase cohérente. Dans le cas de la diffusion par la matière, ce phénomène entraîne une interférence (constructive) des ondes diffusées (de manière cohérente) par chaque atome. Cette onde dépend de la structure atomique de la matière. Les directions pour lesquelles les ondes émises sont en phases sont régies par les conditions de Laue $\vec{k_d} - \vec{k_i} = \vec{K}$ avec $\vec{k_d}, \vec{k_i}$ les vecteurs d'onde des faisceaux diffusé, incident et \vec{K} un vecteur reliant deux nœuds du réseau réciproque du cristal, conditions de Laue illustrées en Figure 38. Ces conditions sont équivalentes à celles de la loi de Bragg qui stipule qu'on a diffraction si et seulement si :

$$n\lambda = 2d_{hkl}\sin(\theta) \tag{2.2.17.}$$

Avec *n* l'ordre de diffraction et nombre entier, λ la longueur d'onde du faisceau X, d_{hkl} la distance interréticulaire qui est la plus courte distance entre deux plans de la famille {*hkl*},



Figure 38. Schéma illustrant les conditions de diffraction de Laue

h, k, l les indices de Miller et θ l'angle de Bragg ou demi-angle de déviation entre la direction du faisceau incident et la direction du faisceau diffracté.

Les expériences de diffraction des rayons X sur poudre (PXRD) ont été réalisées avec un diffractomètre *PanAlytical X'PERT PRO* ($\lambda_{CuK\alpha} = 1,5418$ Å pour K α_1 et K α_2 combinés) équipé d'un détecteur X'celerator (Almlo, Pays-Bas). Les échantillons sont placés dans des capillaires en verre Lindemann ($\emptyset = 0,7$ mm) et installés sur un porte-échantillon rotatif pour placer le maximum de grains en condition de diffraction. Les données ont été enregistrées de 5° à 60° 20 par pas de 0,0167° 20 en utilisant un temps de comptage de 50 secondes par pas. Une chambre *Anton Paar TTK 450* permet de réaliser des expériences en température. Un affinement Rietveld réalisé grâce au logiciel MAUD²⁰⁸, permet la détermination de la taille des cristallites.

2.2.4.4. <u>Physisorption</u>

La manométrie d'adsorption d'azote est largement utilisée pour déterminer la surface et la distribution de la taille des pores d'une variété de matériaux solides différents, tels que des adsorbants industriels, des catalyseurs, des pigments, des céramiques et des matériaux de construction.

Généralement, les équilibres de physisorption sont représentés par des courbes isothermes, Figure 39a, décrivant la quantité adsorbée en fonction de la pression relative



Figure 39. a) Isothermes adsorption-désorption des matrices SBA-15 brutes, b) Distribution de taille de pores associée déterminée sur la branche d'adsorption.

 P/P_0 où P est la pression d'équilibre du gaz au-dessus du solide et P_0 est la pression de vapeur saturante de l'adsorbat à la température de la mesure (77K dans le cas de l'azote). Les expériences de physisorption sont réalisées à -196 °C, sur un instrument Micromeritics Tristar II. Avant l'analyse, une masse connue de 30 à 80 mg de solide est traitée thermiquement sous vide primaire. Un insert est ajouté, destiné à diminuer le volume mort. Une étape d'activation, permettant de libérer la porosité du matériau des molécules adsorbées, est réalisée dans les conditions typiques suivantes : lorsque le principe actif est présent, le solide est chauffé à 80 °C pendant une nuit pour éviter sont évaporation, tandis que la température est élevée à 300 °C pendant 4 heures lorsque les solides sont des matrices de silices mésoporeuses non-chargées. La forme de l'isotherme est caractéristique de la taille des pores composant l'échantillon. Les données ($V_{adsorbé}$ = $f[P/P_0]$) sont ensuite traitées pour extraire ses caractéristiques texturales. La surface spécifique S_{BET} (m^2/g) est calculée en utilisant l'équation BET¹⁸¹ sur une partie linéaire du tracé BET ($P/P_0 = 0.1 - 0.25$). Le volume total des pores V_{total} (cm^3/g) est mesuré sur la branche d'adsorption à $P/P_0 = 0.99$. Le volume de micropores V_{μ} (cm^3/g) est évalué en utilisant la méthode du t-plot ($P/P_0 = 0.2 - 0.5$). Le volume mésoporeux $V_{mesoporeux}$ (approximé) vaut $V_{total} - V_{\mu}$. Le diamètre des pores D_p (nm) est calculé en appliquant le modèle BJH⁶³ sur la branche d'adsorption de l'isotherme, Figure 39b.

2.2.5. <u>Libération de l'ibuprofène</u>

Protocole

Les études de libération ont été réalisées à l'aide d'un spectromètre UV (*UV-1800 Spectrophotometer Shimadzu*) dans une gamme de longueur d'onde allant de 200nm à 250nm, déterminée par rapport au pic d'absorbance à 220nm dans le cas de l'ibuprofène dans cette longueur d'onde. Environ 4.7 mg d'ibuprofène sont ajoutés à 500 mL d'acide chlorhydrique à 0.1 M afin de respecter les conditions Sink (×5). «Sink Conditions - maintenir le volume de milieu de dissolution 5 à 10 fois supérieur au volume au point de saturation du médicament contenu dans le système d'administration du médicament testé.»^{209,210}. La masse prise en compte est celle du principe actif, et non celle du composite. Il faut donc peser une masse supérieure d'échantillon afin d'avoir une quantité de principe actif adéquate. Cette quantité est issue directement de la solubilité dans de l'acide chlorhydrique à 0.1 M qui, dans le cas de l'ibuprofène, est d'environ 47 mg/L.

Les expériences ont été réalisées à température ambiante, dans des conditions d'agitation de 100 rpm, de manière à toujours avoir les particules en mouvement et éviter tout dépôt au fond du récipient.

La solution analysée au spectromètre UV est reversée dans le milieu après chaque mesure pour éviter les variations de volumes tout au long de l'expérience. L'incertitude est d'environ 1 à 2 gouttes à chaque mesure, soit 0.1 mL par point de mesure.

L'absorbance est normalisée par rapport à l'absorbance à l'équilibre après un temps long de libération. On se place toujours en condition de solubilisation de la totalité du principe actif introduit. Dans les conditions Sink, cette condition est évidemment respectée. De plus, l'état amorphe (totalement ou majoritairement en fonction du composite) de l'ibuprofène à l'intérieur des matrices permet d'avoir une sécurité quant à cette limite : un amorphe possède une limite de solubilité plus élevée que ses cristaux associés^{1,211}.

Calibrations

Des calibrations pour deux milieux ont été réalisées à l'aide d'une série de 3 mesures (n=3) pour limiter les incertitudes et les courbes sont représentées en Figure 40. La calibration dans la solution de HCl à 0.1 M est diluée 5 fois (80% d'acide chlorhydrique



Figure 40. Courbe de calibration en absorbance (pic à 220nm) de l'ibuprofène dans a) un milieu PBS et b) un milieu de solution acide chloridrique à 0.1 M.

à 0.1 M pour 20% d'acide chlorhydrique saturé en ibuprofène) et la calibration pour la solution de PBS (pH=7.4) est diluée 100 fois (99% de PBS pour 1% de PBS saturé en ibuprofène). L'absorbance est liée à la concentration de principe actif dans la solution par la loi de Beer-Lambert via l'équation $A = \epsilon lC$, avec A l'absorbance, ϵ le coefficient d'absorption molaire en L. mol⁻¹, l la largeur de cuve en cm et C la concentration de la solution en mol. L⁻¹. On détermine la solubilité de l'ibuprofène comme étant environ 46.7 ± 1.5 mg/L dans la solution acide à 0.1 M, et $1.9 \pm 0.05 g/L$ dans la solution de PBS. Ces résultats sont cohérents avec la littérature^{212,213}.

Choix du milieu et des conditions expérimentales de libération

Etre en condition Sink signifie que la concentration en substance active dans le milieu n'est pas supérieure à 20-30 % (selon les auteurs²¹⁴) de sa solubilité (la limite pour une condition Sink parfaite est 10%). Le respect de cette condition permet de minimiser l'effet de ralentissement qu'aurait une saturation du milieu (diminution du gradient de concentration) sur la dissolution et la libération de la substance active. L'objectif est d'éviter que les conditions, *in vitro*, soient différentes de celles intervenant *in vivo* (par exemple après une administration par voie orale), où l'effet de saturation est empêché par l'absorption de la substance active.

Il est important de noter qu'on ne fait que modéliser un système biologique. Et comme toute modélisation, cela entraine des simplifications pour diverses raisons comme par exemple la réalisation des mesures. Ici, on utilise un milieu de pH=1 pour simuler un

milieu gastrique mais il ne faut pas oublier que ce n'est pas un *Simulated Biological Fluids* (SBF)²¹⁵ qui demanderait d'y ajouter de nombreux éléments. On estime ici que la libération est pilotée par le pH de la solution et on s'affranchi des autres composés.

Jusque-là, il n'a été pris en compte que la composition du milieu. Mais le volume du milieu de libération utilisé est un paramètre important également. Prenons l'exemple de modélisation dans un milieu parodontologique²¹⁶, (i) la salive est en permanence renouveler et (ii) les molécules de PA solubilisées sont absorbées par le corps. La concentration du milieu en PA ne peut donc jamais atteindre la limite de solubilité. En expérimentation, l'utilisation d'un grand volume du milieu de libération (ici, 500 mL) permet de rester sur des concentrations qui sont bien inférieur à la limite de solubilité.

Le milieu dans le corps humain est en permanence renouvelé et le principe actif absorbé. On n'atteint donc jamais la limite de solubilité. Les conditions Sink permettent de simulé ce processus in-vivo.

Le choix du milieu de libération a été défini en fonction de ce qui a déjà été réalisé dans la littérature. Les milieux les plus représentés sont des milieux à pH aux alentours de 7^{68,69,149,217} (soit un milieu PBS, soit un SBF) et des milieux à pH très acide^{68,218}. Le premier milieu modélise un milieu intestinal et le second un milieu gastrique. Les deux milieux ont été testés et les courbes de libération sont présentées en Figure 41. Le milieu de libération choisi est celui qui permet d'avoir la libération la plus lente. Cela permet de d'élaborer un protocole pour mettre en évidence des différences de cinétique dans les libérations. Ces deux courbes en Figure 41 montrent que l'ibuprofène est libéré en environ



Figure 41. Profil de libération de l'ibuprofène pour un matériau composite IBP:MCM-41 40wt% dans a) un milieu PBS et b) un milieu solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 0.1M. Les conditions Sink sont respectées.

5 minutes dans la solution de PBS (Figure 41a) et presque 10min pour la solution d'acide chlorhydrique à 0.1 M (Figure 41b). La solution d'acide chlorhydrique à 0.1 M est la plus adaptée dans le cadre de l'étude réalisée dans ce travail.

Chapitre 3 Chargement à l'état solide

La solubilité et la stabilité des principes actifs (PAs) sont les principaux défis que pose la formulation de médicaments dans le développement pharmaceutique, probablement parce qu'une grande partie des principes actifs sont synthétisés à l'état cristallin qui est souvent un état peu soluble dans l'eau. Le confinement des principes actifs dans des matrices de silice mésoporeuses s'est révélé comme étant une solution très prometteuse pour la stabilisation de forme physique présentant une meilleure solubilité (amorphe⁵⁵, nanocristaux⁴⁷) et pouvant également servir de système à libération prolongée⁸. Cependant, les procédures couramment utilisées pour le chargement des principes actifs présentent certains inconvénients pour les matériaux moléculaires pharmaceutiques. Le chargement par solution²¹⁹ exige la dissolution du principe actif dans des solvants organiques généralement non-biocompatibles, ce qui est considéré comme un inconvénient important pour une application thérapeutique. D'autre part, la méthode par fusion⁶⁹ correspondant à la pénétration du PA fondu dans les pores par capillarité, pourrait dégrader certaines liaisons chimiques et donc des fonctions thérapeutiques des PAs⁷⁸.

Ce chapitre est consacré au développement d'une nouvelle méthode de chargement des principes actifs dans des matrices mésoporeuses. Le but de ce chapitre est de montrer qu'il est possible de réaliser un chargement des principes actifs à l'état solide sans endommager les matrices en co-broyant les matrices mésoporeuses avec les principes actifs. Des études de diffusion des neutrons, microscopie électronique à transmission et physisorption sont réalisées avant et après broyage mécanique afin de déterminer l'effet de ce processus de chargement sur la structure mésoporeuse des matrices. Enfin, les paramètres optimaux de chargement (temps de broyage et taux de chargement) sont déterminés pour 3 matrices (MCM-41, SBA-15[4nm] et SBA-15[6nm] avec respectivement des tailles de pore de 3, 4 et 6 nm) et 3 principes actifs (ibuprofène, carbamazépine et indométhacine).

3.1. Effet du broyage sur les matrices

Le broyage mécanique est reconnu comme une méthode permettant de réduire la taille des cristallites à l'échelle nanométrique. Dans ce contexte, cette méthode a été testée comme méthode de chargement, considérant qu'à partir d'une certaine taille les grains pourraient pénétrer à l'intérieur des canaux cylindriques. Cette technique est également connue pour induire des transformations de phases polymorphiques^{183,220} et comme méthode non conventionnelle d'amorphisation à l'état solide, si le broyage est effectué à des températures bien inférieures à Tg¹⁸³. Il est important de préciser que le broyage n'a pas pour but d'amorphiser le principe actif mais bien de charger le matériau dans les mésopores.

Les propriétés texturales des matrices peuvent être analysées par physisorption de N₂*. Les isothermes d'adsorption et désorption sont représentées sur la Figure 42a avec leur distribution de taille de pores associée sur la Figure 42b. La Table 2 reprend les différents paramètres caractérisant ces matrices. Les isothermes peuvent être classées



Figure 42. a) Isothermes adsorption-désorption des 4 différentes matrices utilisées et b) leurs distributions de tailles de pores associée déterminées sur la branche de desorption.

^{*} Les expériences et les traitements de données de Physisorption de N₂ ont été réalisés par Carmen Ciotonea et Jérémy Dhainaut (Université de Lille, UCCS) en type IV et présentent une hystérèse de type H1. Un comportement de type IV est une caractéristique partagée par beaucoup de matériaux de type mésoporeux. L'hystérèse est due au phénomène de capillarité. Les courbes isothermes d'adsorption de gaz obtenues pour des matériaux mésoporeux présentent généralement de brusques variations de la quantité d'azote adsorbée à des pressions inferieures à la pression de vapeur saturante du gaz P₀. Ces variations sont associées à la condensation, dite capillaire, du fluide dans les mésopores²²¹ et permet de minimiser l'énergie. Lorsque la pression est réduite pendant la désorption, un gradient plus élevé est nécessaire pour extraire les molécules adsorbées de leurs sites car elles interagissent avec les parois du mésopore. Donc, une même molécule se désorbe à plus basse pression qu'elle ne s'adsorbe. Les hystérèses de type H1 présentes ici sont souvent associées à des matériaux poreux possédant une distribution étroite de pores, ce qui est cohérent avec les différentes matrices utilisées dans ce travail.

Table 2. Propriétés texturales des différentes matrices utilisées dans ce travail. La taille de pore D_p est déterminée par méthode BJH sur la branche de désorption.

	S _{BET} (m²/g)	V _{ads} (cm ³ /g)	D _p (nm)
MCM-41 [3nm]	1033	1.18	3.6
SBA-15 [4nm]	787	0.67	4.2
SBA-15 [6nm]	600	0.88	6.5
SBA-15 [9nm]	457	1.16	9.4

Connaître l'effet d'un broyage sur la structure poreuse des matrices est d'une importance fondamentale. La Figure 43 montre des analyses par microscopie électronique à transmission[†] dans le cas de matrices broyées et non-broyées. Plusieurs séries d'expériences avec différentes conditions de focalisation ont été réalisées afin de mesurer avec précision la taille des pores. La taille moyenne des pores du SBA-15 avant broyage est comprise entre 5 et 8.3 nm pour les différentes conditions de focalisation, ce qui donne un diamètre moyen des pores de 6.7 nm. Ce résultat est conforme aux expériences de physisorption N₂ réalisées sur la matrice SBA-15. La Figure 43 montre deux exemples d'échantillons SBA-15 avant (Figure 43a) et après 30 min de broyage (Figure 43b) avec une condition de mise au point presque équivalente. Les profils

[†] Les expériences et les traitements de données de Microscopie Electronique à Transmission ont été réalisés par Alexandre Mussi (Université de Lille, UMET).



Figure 43. Analyses par microscopie électronique à transmission : (a) SBA-15, (b) SBA-15 après 30 min de broyage, (c) profils d'intensité du SBA-15 avant broyage (ligne noire) et après broyage (ligne gris clair). Les bandes rouges sur les images (a) et (b) correspondent aux profils d'intensité représentés en (c).

d'intensité (Figure 43c) révèlent une taille moyenne de pores de 7.9 nm pour l'échantillon non broyé et une taille moyenne de pores de 7.2 nm pour l'échantillon broyé, pour cette condition de focalisation spécifique. Par conséquent, la taille des pores du SBA-15 ne semble pas affectée par un broyage de 30 min. Il a été observé que le broyage ne fait que réduire la taille des grains sans modifier la structure périodique de la matrice SBA-15 qui est clairement encore observable sur des imagerie TEM.

Cependant, les imageries TEM ont le désavantage de ne sonder que quelques grains mésoporeux, qui peuvent ne pas être représentatif de la totalité de l'échantillon. Afin de remédier à cela, des analyses de diffusion des neutrons aux petits angles[‡] ont été effectuées à l'ILL de Grenoble sur la ligne D16 présentés en Figure 44a, afin d'analyser la structure mésoporeuse macroscopiquement. Les pics de diffraction observés ici sont dus à la périodicité de la porosité, sachant que les matrices sont composées de silice amorphe. Les diffractogrammes des 3 échantillons (matrice, matrice broyée et matrice chargée par broyage) montrent des pics de diffractions correspondant à la maille

[‡] Les expériences de diffusion neutronique aux petits angles ont été réalisées par Viviana Cristiglio (ILL)



Figure 44. (a) Diffusion des neutrons aux petits angles pour des matrices SBA-15 non broyées (rouge), après 30 min de broyage (noire), matériau composite confiné avec 37 % en masse d'ibuprofène (bleue). (b) Imagerie TEM de plusieurs grains de silice. Le cercle rouge montre des grains qui ne semblent pas poreux.

hexagonale formée par les canaux poreux parallèles. La présence de ces pics de diffraction pour les échantillons broyés prouve que la structure mésoporeuse est bien préservée à l'issue du broyage mécanique de 30 minutes. La diffusion diffuse qui tend à faire monter la ligne de base pour les 2 échantillons ayant subi un broyage (courbes noire et bleue) peut être due à de la silice non-poreuse qui résulterait de l'abrasion des bords des particules mésoporeuses et engendrerait de la silice non-poreuse, indiquée par un cercle rouge sur la Figure 44b. La position du pic de diffraction (100) permet de remonter la distance entre 2 centres de canaux et correspond à une distance de 9.62 nm, ce qui concorde avec la taille de pores (environ 6nm) à laquelle est ajoutée l'épaisseur des mûrs (environ 3-4 nm⁶⁴). On remarque par contre un élargissement des pics de diffraction qui correspond à une diminution de la longueur de cohérence après broyage (1457 à 1271 Å), c'est-à-dire à une réduction de taille de grains.

3.2. Optimisation du chargement

Une des questions les plus évidentes qu'on peut se poser dans le cadre du confinement de matériaux dans des matrices mésoporeuses est de se demander

comment démontrer que le matériau est bien à l'intérieur des mésopores. Il est indispensable de développer des stratégies afin de pouvoir répondre à cette question. L'ibuprofène, qui est une molécule largement étudiée dans le contexte du confinement^{8,104,116,132,219}, est un candidat idéal pour l'étude de cette méthode de chargement. L'amorphisation par broyage mécanique n'est possible qu'à des températures nettement inférieures à la température de transition vitreuse du matériau. La température de transition vitreuse de l'ibuprofène est $T_g = -50$ °C et ne peut donc pas être amorphisé par broyage à température ambiante. Cette conjecture est vérifiée par l'absence de signature d'une composante amorphe, excès de VDOS à très basse fréquence dans le spectre de l'ibuprofène broyé 30 minutes sur la Figure 45b (spectre rouge) qui se superpose avec le spectre de l'ibuprofène forme I (spectre noir). De ce fait, si une signature amorphe est détectée dans l'échantillon, on peut alors directement en conclure qu'elle due à la contribution d'un état amorphe confiné à l'intérieur des mésopores. Des analyses LFRS ont été effectuées à température ambiante sur des échantillons IBP:SBA-15 broyés pendant 30 minutes avec des concentrations d'IBP variant de 35 à 50 % en masse. L'intensité Raman a été transformée en susceptibilité Raman et les spectres $\chi''(\omega)$ ont été représentés sur la Figure 45a. Il convient de noter que le signal du SBA-15 est très faible par rapport à celui du principe actif, comme on peut le constater pour l'ibuprofène dans l'insert de la Figure 45c. Le signal des matrices est alors noyé dans la ligne de base et est généralement retiré lors du traitement de données. Il est alors possible d'attribuer le signal obtenu après traitement à celui du principe actif seul. Il est clairement observé qu'en dessous de 40% d'ibuprofène, aucun pic de phonon n'émerge de la très large contribution VDOS de l'état amorphe. Ceci indique qu'après 30 minutes de broyage, la totalité de l'ibuprofène pour une concentration inférieure à 40% a été confinée avec succès dans les pores du SBA-15. On peut observer que le spectre de l'ibuprofène totalement confiné (35 et 37%) est significativement différent de celui du PA amorphe en grand volume (bulk), indiquant deux organisations moléculaires différentes dans les états amorphe confinée et en bulk. Ceci est probablement induit par la présence de deux populations moléculaires, c'est-à-dire des molécules liées à la surface interne des pores et des molécules situées au cœur des canaux. Au-delà de 37% d'ibuprofène, on commence à observer l'émergence de phonons

de la phase cristalline, ce qui révèle la présence de cristal dans l'échantillon mais sans savoir si ces cristaux sont à l'intérieur ou à l'extérieur.



Figure 45. (a) Susceptibilité Raman à température ambiante des composites IBP:SBA-15 tracés pour 50, 45, 40, 37 et 35% massique d'ibuprofène. Les spectres d'ibuprofène confiné sont comparés à ceux de de l'ibuprofène en bulk (lignes grises) liquide sous-refroidis en bas et la forme I de l'ibuprofène broyé seul dans les conditions de broyage pour le confinement. L'insert montre les spectres Raman du SBA-15, de l'ibuprofène liquide sous-refroidi et du composite IBP:SBA-15 à 37% à température ambiante. L'étoile indique une raie laser. (b) Susceptibilité Raman à température ambiante de l'ibuprofène cristallin forme I tel qu'il est reçu et après 30 min de broyage.

Lorsque du cristal est présent dans l'échantillon, il est nécessaire d'appliquer d'autres méthodes pour démontrer le confinement. Comme indiqué dans le Chapitre 1, les propriétés thermodynamiques peuvent être très affectées par le confinement, telles que la fusion et la recristallisation. La dépendance en température de l'IQES a été calculée à partir des spectres d'Ir(ω) collectés au cours de rampes de chauffage, et tracée pour les composites IBP:SBA-15 à 50 et 37 % sur la Figure 46a, auxquelles est ajouté la courbe de l'ibuprofène vitreux *bulk* à titre de comparaison. La courbe IQES du composite IBP:SBA-15 à 37% (courbe rouge) révèle principalement une nette modification de la pente de l'IQES(T) vers T ~ - 55 °C (localisée par la flèche magenta). Un peu au-dessus de cette température, un second changement subtil est détecté, moins marqué que le premier



Figure 46. (a) Courbes $I_{QES}(T)$ de plusieurs composites IBP:SBA-15 obtenus par chauffage à 0.5 °C/min par rapport à ceux des IBP vitreux en bulk. L'IBP vitreux a été obtenu par trempe de l'état liquide jusqu'à -100 °C. La ligne pointillée indique la température de la transition vitreuse (T_g) en vrac. (b) Thermogrammes DSC à 20 °C/min de ces mêmes échantillons. L'insert compare le pic de fusion du cristal bulk (pointillés noirs) avec le cristal présent dans l'échantillon IBP:SBA-15 50% à la première chauffe (endothermes vers le haut).

(indiqué par la flèche orange). Ces changements de pente correspondent à deux transitions vitreuses, respectivement $T_{g,1}$ et $T_{g,2}$. Il est clair qu'il n'y a pas de cristallisation dans toute la gamme de température de T_g à T_m , lors d'une chauffe lente de l'échantillon, c'est-à-dire par application de l'historique thermique qui induit les cristallisations successives sous les formes II et I de l'ibuprofène en *bulk*. Ceci indique la stabilité relativement élevée de l'état amorphe confiné de l'ibuprofène par rapport à la forme en *bulk*.

La courbe $I_{QES}(T)$ correspondant au premier chauffage du composite IBP:SBA-15 50% (courbe bleue) est nettement inférieure aux autres courbes $I_{QES}(T)$ à basse température. Cela est principalement induit par la présence de cristaux d'ibuprofène sous la forme I. Ceci est conforme à l'observation des pics de phonons dans cet échantillon sur la Figure 45a, reflétant la présence de cristallites de forme I caractérisées par une très faible intensité quasi-élastique. Les cassures de pente relatives aux transitions vitreuses $T_{g,1}$ et $T_{g,2}$ sont également observées pour cet échantillon. Autour de la température ambiante (~20 °C), on observe une augmentation importante de l'IQES(T) avant une augmentation plus forte correspondant à la fusion de la forme I.

Après le premier chauffage du composite à IBP:SBA-15 50% à 100 °C, l'échantillon a été refroidi à -100 °C (5 °C/min) pour un second chauffage. La courbe lors(T) correspondant au deuxième chauffage de l'échantillon IBP:SBA-15 à 50% (courbe verte) montre clairement une augmentation drastique de l'intensité quasi élastique à basse température par rapport à la courbe réalisée au premier chauffage. Cette augmentation résulte de la vitrification de l'ibuprofène anciennement cristallin lors du refroidissement juste après la première chauffe. Par conséquent, l'intensité quasi-élastique est plus importante car la contribution de la nouvelle fraction amorphe est additionnée à celle présente dès l'élaboration du composite. Lors du chauffage, les deux changements de pente localisés par les flèches lors de la première chauffe sont également observés. De plus, une diminution de l'intensité quasi-élastique est clairement observée, reflétant la cristallisation d'ibuprofène à la température où se produit la forme II en bulk. Ce résultat permet de mettre en évidence que l'ibuprofène cristallin présent juste après élaboration est à l'extérieur des pores et cette fraction d'ibuprofène peut recristalliser lors de la seconde chauffe car il suit le comportement en bulk. La fusion de la phase I à l'extérieur des pores est observée à la même température dans les expériences de chauffage, légèrement inférieure à la température mesurée de la phase I en bulk.

Pour que la détection du saut ΔC_p soit détectable par DSC, il est nécessaire de chauffer à une vitesse de 20 °C/min. Dans ces conditions, le liquide sous-refroidi en *bulk* ne recristallise pas. Par conséquent, la stabilité de l'ibuprofène amorphe confiné dans les matrices SBA-15 n'a été analysée que par LFRS. Les expériences DSC indiquent que les flèches orange et magenta correspondent à des sauts ΔC_p associés à des transitions vitreuses. Ces événements correspondent en tout point à ceux observés dans la représentation de la dépendance en température de l'I_{QES}(T) en Figure 46a. Ces deux sauts ΔC_p clairement observés par DSC sont les signatures des deux transitions vitreuses T_{g,1} et T_{g,2}, précédemment observées dans des matériaux vitreux confinés^{107,135}. Lors de la première chauffe de l'échantillon IBP:SBA-15 à 50%, un faible évènement endothermique est clairement observé autour de 25 °C où l'intensité quasi-élastique augmente de manière significative, reflétant probablement une pré-fusion induite par la

distribution de taille des cristallites de la Forme I. La fusion complète de la Forme I est réalisée quelques degrés sous la fusion de la Forme I cristalline en *bulk*, et la transformation est plus large que la forme I en vrac, tant dans les études DSC que LFRS. En effectuant le rapport des enthalpies de fusion et des sauts ΔC_p entre le matériau IBP:SBA-15 50% ($\Delta H_m = 33 \text{ J/g}$) et le cristal en *bulk* ($\Delta H_m = 128 \text{ J/g}$), la fraction cristalline d'ibuprofène est estimée à environ 26%. L'estimation est la même en effectuant les rapports de saut ΔC_p entre les deux chauffes pour quantifier l'apport de la nouvelle fraction amorphe issue des cristaux à l'extérieur ($\Delta C_p = 0.41 \text{ J/g/°C}$ pour la première chauffe et $\Delta C_p = 0.55 \text{ J/g/°C}$ pour la deuxième chauffe).

Ces expériences montrent que la quantité maximale de chargement en PA à l'intérieur des pores est donc de 37% en masse. Dans le but d'optimiser également le temps de broyage, les analyses des enthalpies de fusion mesurées par DSC sur des composites IBP:SBA-15 à 50% ont été reportées dans la Table 3 pour divers temps de broyage. Chaque broyage est fractionné par séquence de 5 minutes suivies par une pauses de 2 à 3 minutes de manière (i) à éviter l'échauffement thermique de l'échantillon dû aux chocs mécaniques et (ii) ré-homogénéiser la matière à l'intérieur du contenant qui peut se bloquer sur les surfaces et ne plus participer au broyage. Cette quantité d'ibuprofène a été choisie pour pouvoir suivre l'évolution de la fraction cristalline à l'extérieur des pores. Les masses sont corrigées à partir des mesures ATG afin d'obtenir la masse d'IBP exacte pour les calculs des enthalpies de fusion.

Table 3.enthalpie de fusion des cristaux restants dans les composite IBP:SBA-15 50 % par rapport au temps de broyage.

Temps de broyage (min)	Cristal	5	10	20	30
$\Delta H_m (J/g)$	128	55	33	32	34

Ces résultats révèlent que l'ibuprofène est rapidement chargé dans la matrice poreuse, car au-delà de 10 min de broyage, aucun changement dans l'enthalpie de fusion n'est détecté.

Les paramètres optimaux sont maintenant connus pour un système PA:matrice. De manière analogues, les paramètres sont déterminés pour les autres matrices. Les



Figure 47. Courbes DSC réalisées à 20 °C/min pour de l'ibuprofène confinée à différents ratio IBP:Matrice dans des matrices (a) MCM-41 et (b) SBA-15 de 4nm. (endothermes vers le haut)

courbes DSC pour l'ibuprofène confiné dans des matrices MCM-41[3nm] et SBA-15[4nm] sont tracées en Figure 47. Les courbes IBP:MCM-41[3nm] à 40% (Figure 47a, courbe rouge) et IBP:SBA-15[4nm] à 25% (Figure 47b, courbe rouge) présentent toutes deux les mêmes comportements : un saut ΔC_p , correspondant à la transition vitreuse des systèmes étudiés, sont observés à Tg = -52 °C. Contrairement aux matrices SBA-15[6nm] discuté précédemment, le passage de l'état solide à l'état liquide se fait d'un seul saut et non par un double saut ΔC_p . Cela est dû à l'effet de la surface sur la thermodynamique du matériau confiné qui se fait sentir plus intensément lorsque la taille de pore est plus petite⁸⁶. Une fois la T_g passée, les systèmes ne montrent plus d'événement thermique jusqu'à l'état liquide à 100 °C. Cela prouve bien que l'ibuprofène est complètement confiné à l'intérieur des matrices dans ces ratios 40% et 25% pour les matrices MCM-41[3nm] et SBA-15[4nm] respectivement. Les premières chauffes pour les systèmes IBP:MCM-41[3nm] à 50% et IBP:SBA-15[4nm] à 30% sont représentées en courbes bleues. Un saut ΔC_{D} apparaît pour les deux échantillons à la même température pour ceux chargés à 40% pour les MCM-41[3nm] et à 25% pour les SBA-15[4nm]. Un événement endothermique se produit vers 70 °C et correspond à la fusion des cristaux à l'extérieur des matrices. Une fois à 100 °C, les échantillons sont refroidis jusqu'à -150 °C à 20 °C/min afin d'effectuer une seconde chauffe, tracées en courbes vertes. L'influence de l'ibuprofène amorphe à l'extérieur se fait fortement ressentir pour l'échantillon IBP:MCM-41[3nm], où la transition se fait dorénavant par un double saut ΔC_p qui correspond à l'ajout de la contribution à l'extérieur. Cependant, cet effet ne se remarque par sur le système IBP:SBA-15[4nm], probablement car il y a trop peu de matière amorphe à l'extérieur pour structurer le saut ΔC_{p} .

3.3. <u>Analyses de l'architecture des</u> <u>composites</u>

L'analyse de l'architecture par isothermes adsoption-desorption d'azote des composites après broyage peut donner des informations importantes sur l'influence du broyage sur la matrice. Il vient d'être démontrer que la structure mésoporeuse est préservée pour un grain bien que le broyage semble détruire les bords du grain. Les expériences de physisorption sont réalisées sur des échantillons ayant subi les conditions de broyage déterminées précédemment, soit une fréquence de vibration de 30 Hz pendant 6 cycles de 5 minutes.

Les isothermes adsorption-désorption pour la matrice SBA-15 brute (courbe noire), SBA-15 broyée 30 minutes (courbe rouge) et des matrices SBA-15 après un protocole de calcination pour évaporer l'ibuprofène d'un composite IBP:SBA-15 à 37% (courbe bleue) sont représentées en Figure 48a. La courbe verte de la Figure 48b représente des SBA-15 qui sont préalablement chargées avec de l'eau, puis broyées pendant 30 minutes et



Figure 48. Isothermes adsorption-désorption des SBA-15 (courbe noire), SBA-15 broyé (courbe rouge) et de la matrice SBA-15 après calcination et évaporation de (a) l'ibuprofène et (b) l'eau. Les matrices sont toutes vides pendant l'analyse. ensuite calcinées pour évaporer l'eau. Les matrices analysées sont toutes vides lors de l'expérience de physisorption. Les propriétés texturales de ces 4 échantillons sont décrites dans la Table 4.

	S_{BET} (m²/g)	V_{ads} (cm³/g)	D p (nm)
SBA-15	600	0.85	6.7
SBA-15 milled	290	0.18	6
IBP:SBA-15 calcined	618	0.77	6.6
H ₂ O:SBA-15 calcined	590	0.89	6.8

Table 4. Propriétés texturales des matrices après calcination. Les calculs sont effectués sur la branche d'adsorption

On remarque que les isothermes des deux échantillons broyés, en Figure 48, sont de type IV-H2 par le fait que les branches d'adsorption et de désorption ne sont plus verticales mais obliques. Il est d'un consensus établi que la branche utilisée pour le calcul de la distribution de taille de pores est la désorption pour des isothermes de type IV-H1. Cependant, en présence d'hystérèses de type H2, la distribution de la taille et de la forme des pores n'est pas toujours bien définie. En effet, la boucle H2 est particulièrement difficile à interpréter. Il n'est d'ailleurs pas recommandé d'utiliser la branche de désorption pour une isotherme de type IV-H2⁴⁶. L'analyse par physisorption N₂ peut donner une image faussée de la distribution de la taille de pores pour des systèmes plus complexes, complexité induite ici par le broyage mécanique. C'est pour cela que le calcul des propriétés texturales est effectué sur la branche d'adsorption dans la Table 4. Un résultat surprenant issu de ces expériences est la diminution drastique du volume adsorbé dans le cas des matrices broyées seules (courbe rouge). Sachant que les analyses précédentes en microscopie électronique et par diffusion neutronique aux petits angles ont démontré que la porosité est préservée, il semble que l'accès à cette porosité est obstrué. Lorsque la matrice est broyée avec l'ibuprofène (courbe bleue), il est observé une légère diminution du volume adsorbé qui peut résulter de la silice non-poreuse détectée par microscopie électronique. Le volume adsorbé associé à la matrice chargée avec de l'eau puis broyée ne montre aucune variation notable. Cette donnée traduit le fait que, une fois à l'intérieur de la porosité, la matière (eau ou ibuprofène dans ce cas) permet de stabiliser la porosité et de préserver les bords des grains du broyage mécanique. Un fois cette matière évaporée, l'accès à la porosité est disponible pour l'azote lors de la physisorption alors que dans le cas d'un broyage des matrices seules, la silice nonporeuse peut être responsable de l'obstruction des canaux et ne s'évapore pas lors du traitement thermique. Lors du calcul de la taille de pores, dans les 4 situations les valeurs sont semblables et attestent que le broyage mécanique ne détruit pas les canaux.

L'architecture des composites a été étudiée dans le cas de matrices chargées d'ibuprofène pour 3 taux de chargement différents. Le premier correspond à 25% d'ibuprofène, soit en dessous du taux de chargement optimum, et dans ce cas toute la masse d'ibuprofène est à l'intérieur. Le deuxième est à 37%, soit le taux de chargement optimum, tout l'ibuprofène est à l'intérieur et il n'est plus possible d'en ajouter. Le dernier est à 50%, on se situe au-dessus du taux de chargement maximal et il reste une partie de l'ibuprofène à l'extérieur à l'état cristallin. Les isothermes d'adsorption-désorption de ces 3 échantillons sont tracées en Figure 49 et les propriétés texturales sont quant à elles données dans la Table 5.

	S_{BET} (m²/g)	V_{ads} (cm³/g)	D p (nm)
SBA-15	600	0.85	6.7
IBP:SBA-15 25wt%	69	0.21	10.5
IBP:SBA-15 37wt%	48	0.18	12.8
IBP:SBA-15 50wt%	64	0.18	9.6

Table 5. Propriétés texturales des matrices chargées d'ibuprofène. Les calculs sont effectués sur la branche d'adsorption.

Les isothermes sont de types IV-H2 pour les 3 composites comme le montrent les courbes de l'encadré de la Figure 49. Ces résultats sont en accord avec les courbes des matrices vides étudiées après broyage (Figure 48), qui présentent également des courbes de type IV-H2. Une grande disparité caractérise les échantillons chargés des matrices vides, qui se traduit dans les propriétés texturales sur la Table 5 par un volume adsorbé très faible, à l'instar des matrices broyées seules, Table 4. Les calculs des tailles de pores montrent bien que lorsque les matrices ont subi un broyage, les résultats obtenus ne sont plus représentatifs des matrices⁴⁶ vu qu'ils suggèrent une augmentation de la taille de


Figure 49. Isothermes adsorption-désorption des SBA-15 (noire), et de 3 échantillons confinés : 25wt% (courbe rouge), 37wt% (courbe bleue) et 50wt% (courbe verte). L'insert représente un zoom sur les hystérèses des courbes composites.

pores. Les résultats des différents volumes adsorbés peuvent être expliqués par les scénarios illustrés sur la Figure 50, inspiré de Guenneau et al.¹¹². (i) Le premier cas est la matrice brute, sans traitement mécanique, et les molécules d'azote accèdent à la cavité. (ii) Le deuxième cas correspond aux matrices broyées seules dont le volume déterminé est très faible alors que les expériences de diffusion neutronique aux petits angles et de microscopie électronique à transmission ont clairement montré que la porosité et l'organisation de la porosité étaient préservées. Les études ont dévoilé qu'une petite partie de la silice semblait être non-poreuse et a été interprétée comme l'abrasion des extrémités des grains poreux. Cette infime quantité de silice peut alors venir obstruer l'entrée des canaux à l'azote et donner l'image d'un matériau non poreux en physisorption. (iii) Le troisième cas est celui du composite chargé d'ibuprofène en-dessous du taux optimal de chargement (soit 25%). Le volume mesuré est très faible pour ce composite. Deux scénarios peuvent être décrits ici. Le premier (non-montré) serait que l'ibuprofène forme un bouchon, à l'image cas des matrices broyées seules, et que la cavité ne soit pas



*Figure 50. Schémas de scénarios possibles illustrant les résultats des expériences de physisorption, inspiré de la référence*¹¹².

accessible à l'azote. Ce scénario semble par contre peu probable compte tenu de la mobilité de l'ibuprofène à l'état liquide à la température de l'expérience (80°C). De la silice bouchant les entrées des canaux ne semble pas non plus correspondre aux résultats. Une fois le composite passé à 300°C pendant 4 heures pour évaporer l'ibuprofène, un volume poreux est de nouveau détecté. L'ibuprofène se répartirait dans l'intégralité du pore une fois chargé et l'accès pour l'azote ne serait plus possible. (iv) Le dernier cas est celui du composite chargé au taux maximal (soit 37%). Comme pour l'échantillon à 25%, le volume mesuré est quasi inexistant. Cela peut être expliqué par le fait de charger de plus en plus d'ibuprofène dans un même volume et donc d'en augmenter la densité. Pour les deux cas le volume est totalement occupé mais la matière est plus dense dans le cas des taux de chargement élevés.

3.4. Taux de chargement optimal

L'optimisation du taux de chargement a été étudiée dans le cas de l'ibuprofène pour 3 systèmes différents, confiné dans des MCM-41[3nm], des SBA-15[4nm] et des SBA-15[6nm]. Il est nécessaire de réaliser ces études sur les autres principes actifs utilisés dans ce travail. Il est possible d'obtenir ces informations grâce à des expériences de thermogravimétrie. Sur la Figure 51 sont tracées les courbes ATG des produits en *bulk* et de composites à différents taux de chargement dans des MCM-41[3nm]. Ces résultats montrent bien qu'il est possible de contrôler le taux de chargement de manière très



Figure 51. Courbes ATG des produits bulk et confiné à différents taux de chargement dans des MCM-41 pour (a) l'ibuprofène, (b) l'indométhacine et (c) la carbamazépine.

précise, au pourcentage près. Ces courbes mettent en évidence des pertes de masses par étapes dans les matériaux composites. La dérivé de ces pertes de masse par rapport à la température sont représentées sur la Figure 52 afin d'analyser en détail les variations de pertes de masse. Les différentes pertes de masses en étapes sur la Figure 51 sont associées à des pics sur leurs signaux dérivés. Pour l'ibuprofène, il a été montré que pour les MCM-41[3nm] le taux de chargement optimal est de 40% et que l'ajout d'ibuprofène entraine la présence de cristaux à l'extérieur vu que l'ibuprofène ne peut pas être amorphisé par broyage à température ambiante. Sur la Figure 52a, les courbes dérivées



Figure 52. Courbes dérivées des pertes de masse par rapport à la température des produits bulk et confiné à différents taux de chargement dans des MCM-41 pour (a) l'ibuprofène, (b) l'indométhacine et (c) la carbamazépine. Les échelles sont arbitraires pour mettre en évidence les composantes de la matière à l'extérieures des pores.

des pertes de masse par rapport à la température dans le cas de l'ibuprofène montre une évaporation en une seule étape pour le *bulk* associé à au pic unique dont le maximum se situe vers 140 °C. Pour le produit confiné à 40% la perte de masse est déplacée vers les hautes températures à 165 °C suivie d'une perte de masse très étalée entre 200 et 400 °C. La première perte de masse est associée aux molécules de la couche de cœur alors que celle entre 200 et 400 °C à la couche de surface dont les molécules forme des interactions avec la matrice. Lorsqu'il reste de l'ibuprofène à l'extérieur, à un taux de chargement de 50% (courbe bleue), un pic émerge à la localisation de celui de l'ibuprofène *bulk*, associé à ces cristaux extérieurs. A plus haute température, les pics associés aux couches de cœur et de surface sont toujours présent. En utilisant cette analyse sur les composites à base d'indométhacine et de carbamazépine, il est donc possible de déterminer le taux de chargement optimal pour ces systèmes.

Dans le cas de l'indométhacine, Figure 52b, la perte de masse s'effectue en plusieurs étapes qui démontrent bien le succès du confinement pour les deux taux de chargement, et une composante très intense émerge à l'emplacement du pic du *bulk* qui caractérise de l'indométhacine à l'extérieur des mésopores lorsque le taux de chargement passe de 40 à 45 %. Pour la carbamazépine, Figure 52c, la perte de masse est également en plusieurs étapes et lorsque le taux de chargement augmente au-delà de 40%, un épaulement émerge pour présenter un comportement bimodal pour les taux de chargement de 45 et 50%, la contribution est d'ailleurs plus intense pour le 50% par rapport au 45% car l'ajout de carbamazépine reste à l'extérieur et augmente cette contribution. Il est important de préciser que le signal dérivé pour la carbamazépine *bulk* n'est pas tracé du fait de la proximité des évènements et le recouvrement du double pic par le signal *bulk*.

3.5. Conclusions

Les résultats obtenus dans ce chapitre prouvent que le co-broyage de matrices de silice mésoporeuses avec des principes actifs est une méthode de chargement à l'état solide qui permet de lever les verrous pharmacologiques que sont l'utilisation de solvant organique lors d'un chargement par solution ou la possible dégradation du principe actif lors du chargement par fusion (capillarité). Il a été montré ici à l'aide de 3 techniques (diffusion neutronique, microscopie électronique à transmission et physisorption) que le processus de broyage n'endommageait pas la structure mésoporeuse et induisait seulement une réduction de la taille de particule, avec cependant destruction des pores en surface de particule qui entraine une légère baisse du volume poreux observé.

Des études par spectroscopie Raman basse fréquence ont permis d'analyser l'état physique, la mobilité moléculaire et les transformations de phase de l'ibuprofène confiné lors du chauffage. Il a été démontré que l'état physique de l'ibuprofène confiné dans les matrices de silice était amorphe dans toute la gamme de température étudié (-100°C à 100°C) ce qui démontre la propension du confinement à l'échelle nanométrique à la stabilisation de l'état amorphe.

Le chargement a été réalisé avec succès pour différents systèmes principes actifs – matrices (IBP, IMC, CBZ – MCM-41[3nm], SBA-15) dont les paramètres optimaux de chargement ont été déterminés comme étant indépendant du principe actif chargé et visiblement uniquement dépendant de la matrice, soit 40% dans les matrices MCM-41[3nm] pour les 3 principes actifs.

Chapitre 4 Manipulation de l'état physique des matériaux moléculaires et de ses conditions de stabilité sous confinement

Il a été montré dans la littérature et dans le chapitre précédent la capacité de stabiliser l'état amorphe sous confinement. Il est également reconnu que la matière moléculaire peut être confinée à l'état nanocristallisé^{47,76,81,82} en utilisant des matrices poreuses de taille suffisamment grande pour permettre la réalisation du phénomène de nucléation croissance^{101,102}. Il est donc intéressant d'explorer l'état physique de la matière confinée à l'état solide, ainsi que sa stabilité, en fonction de la taille de pores, avec des conséquences significatives sur les conditions de stabilité et les modes de libération.

Ce chapitre est voué à l'étude de l'état physique des matériaux moléculaires confinés par broyage mécanique, ainsi qu'aux paramètres qui gouvernent la stabilité de ces états physiques. Ces études sont réalisées par spectroscopie Raman sur 3 principes actifs : l'ibuprofène, l'indométhacine et la carbamazépine. Les investigations portent sur plusieurs paramètres comme la taille de pore, le taux de chargement ou le polymorphe utilisé lors du chargement à l'état solide. La méthode de chargement par co-broyage est également comparée à la méthode par solution. Le chapitre se décompose en 4 partie dont les 3 premières explorent un des 3 principes actifs et la dernière est une discussion sur l'avancé de nos connaissance sur la stabilisation des états physiques confinés ainsi que certaines critiques et questions qui restent ouvertes.

4.1. Étude de l'ibuprofène

Les courbes DSC pour des vitesses de chauffe de 1 °C/min pour l'ibuprofène confiné dans des matrices SBA-15 de 9nm chargées à 35%, et à 45% et de l'ibuprofène vitreux obtenu par trempe du liquide sont représentées sur la Figure 53. Il est important de noter qu'avec cette vitesse de chauffe la forme métastable II n'est plus détectée (Figure 53a) par dévitrification du liquide trempé. L'ibuprofène cristallise directement dans la phase stable I vers 20 °C. Le thermogramme de l'échantillon chargé à 45% (Figure 53b) montre un événement endothermique vers 70 °C qui est la signature de la fusion de cristaux d'ibuprofène dont le pic est plus large et un peu décalé vers les basses températures par rapport au *bulk*, ce qui reflète probablement la distribution de tailles des



Figure 53. Courbes DSC à une vitesse de chauffe de 1 °C/min pour (a) l'ibuprofène vitrifiée, (b) le composite IBP:SBA-15[9nm] chargé à 45% et (c) IBP:SBA-15[9nm] chargée à 35%. Le premier cycle de chauffage est tracé en noire et le deuxième cycle en rouge. La vitesse de refroidissement de 20 °C/min. La ligne verticale en pointillés correspond à la fusion de la phase I en bulk (endotherme en haut). Les courbes sont verticalement décalées pour la clarté. (d) Diffractogrammes des matrices SBA-15[9nm] (rouge), IBP:SBA-15[9nm] à 35% (bleu) et l'ibuprofène forme I (noir).

cristallites, confinés ou non, inhérente au broyage mécanique. On note également un large épaulement du pic endothermique à partir de 50 °C environ, qui pourrait être attribué à la fusion de nanocristaux certainement confinés. Une fois à l'état liquide à 100 °C, l'échantillon est refroidi à 20 °C/min jusqu'à -80 °C pour réaliser une seconde chauffe. Lors de cette seconde chauffe, un pic exothermique de faible intensité est perçu vers 40 °C suivit d'un pic endothermique à exactement la même position que celui présent lors de la première chauffe. L'exotherme indique la cristallisation de l'ibuprofène à l'extérieur des pores. Cette matière cristallisée fond ensuite vers 70 °C, fusion caractérisée par un endotherme sensiblement plus fin que celui observé à la première chauffe.

La courbe DSC de l'échantillon IBP:SBA-15[9nm] chargé à 35% (Figure 53c), présente un large endotherme qui correspond à la fusion de matière cristallisée à T_{m,onset} = 41 °C présente dans l'échantillon et détectée par diffraction des rayons-X. Le diagramme de diffraction représenté en Figure 53d présente des pics de diffraction qui coïncident avec ceux de la forme stable I de l'ibuprofène. Comme pour l'échantillon à 45%, on réalise une seconde chauffe caractérisée par une courbe DSC ne montrant aucun événement thermique. Le décalage de la température de fusion vers les basses températures reflète une taille de cristallites relativement petite en accord avec l'équation de Gibbs-Thompson (équation 1.2.1.) en considérant que l'effet de taille est dû aux canaux et non à la dimension des nanocristaux. La dépression de la température de fusion est tracée en fonction de la taille de pores sur la Figure 54 grâce aux valeurs obtenues dans la littérature⁸¹ et montre bien le comportement linéaire dans ce tracé spécifique comme attendu^{76,81} dans le cadre de la fusion des cristaux confinés. Une analyse microstructurale du diffractogramme (courbe bleue) en utilisant le programme MAUD, a permis de déterminer une taille de cristallites d'environ 300 nm. On remarque que l'endotherme observé à la première chauffe dans le composite à 35% correspond grossièrement à l'aile prononcée, détectée lors de la première chauffe de l'échantillon chargé à 45%. Il semblerait donc à la vue de ces résultats que la stabilité des nanocristaux est principalement liée à la taille des pores, plutôt qu'à la taille des nanocristaux qui se développent selon la direction-z^{222,223} (l'axe des canaux), permettant ainsi d'atteindre une dimension allant jusqu'à 300 nm alors que la taille de pore est seulement de 9 nm. Le fait



1/d (nm ⁻¹)	T _m (°C)	∆T _m (°C)
0 (bulk)	75	0
0.003	74.5	0.5
0.010	72.7	2.3
0.014	71.5	3.5
0.021	70.1	4.9
0.026	68.8	6.2
0.111	44	31

Figure 54. A gauche, le tracé de la variation de la température de fusion en fonction de l'inverse de la taille de pore. Les points bleus sont les valeurs obtenues de la littérature (référence⁸¹) et le point rouge est la valeur obtenu dans ce travail. A droite, le tableau des valeurs de ces températures de fusion.

de n'observer aucun événement thermique lors de la seconde chauffe prouve bien que ces cristaux d'ibuprofène sont confinés à l'intérieur des pores puisque qu'un amorphe à l'extérieur aurait recristallisé dans ces conditions expérimentales, comme le montre l'échantillon à 45% (Figure 53b).

Afin de pouvoir sonder le comportement de la transition vitreuse avec et sans la présence de ces cristaux, il est nécessaire de réaliser des procédures de chauffage plus rapides pour amplifier le signal du flux de chaleur et permettre la détection de la transition vitreuse. La Figure 55 représente les courbes DSC des composites IBP:SBA-15[9nm] à 35% pour une vitesse de chauffe de 20 °C/min, pour deux procédures de chauffage successives. Ces traces DSC sont comparées à celle de l'ibuprofène en *bulk* pour le signal du flux de chaleur (Figure 55a) et pour la dérivée de ce flux de chaleur (Figure 55b). Lors de la première procédure de chauffage du composite, une transition vitreuse est clairement visible dans ces conditions expérimentales avec un double saut ΔC_p à T_{g.onset} = -50 °C (Figure 55a, courbe rouge) qui se traduit par deux pics sur la dérivée de ce signal de flux de chaleur. La Figure 55b montre clairement que la température de transition vitreuse du matériau confiné (repérée par les traits pointillés rouges) est détectée à plus basse température que celle du matériau en *bulk* (traits bleus). Ces résultats sont en accord avec le modèle présenté au chapitre 1 paragraphe 1.2.3.2. dans lequel la mobilité de la population au cœur du pore est considérée être plus rapide que celle du *bulk*. Les



Figure 55. (a) Courbes des flux de chaleurs pour l'ibuprofène vitrifié (noire), le composite IBP:SBA-15[9nm] 35% pour la première chauffe (rouge) et pour la seconde chauffe (bleue) et (b) les signaux dérivés par rapport à la température associés. Les lignes en pointillées localisent les maximums des pics sur le signal dérivé. (vitesse de chauffe 20°C/min, endothermique vers le haut)

molécules formant des liaisons avec la matrice sont associées au second pic de la dérivée du signal, dont le maximum se situe à -34 °C. La fusion des nanocristaux est détectée via l'endotherme large à T_{m,onset} = 44 °C. Il est intéressant de noter que la fusion des cristaux confinés dépend de la vitesse de chauffe. Une fois à l'état liquide, le composite est refroidi à 20 °C/min jusque -150 °C pour la seconde procédure de chauffage. Le signal du flux de chaleur (Figure 55a, courbe bleue) présente toujours ce double saut ΔC_p à la même température qu'à la première chauffe comme l'attestent les dérivées du flux de chaleur représentées sur la Figure 55b (courbes rouge et bleue). Le saut ΔC_p lors de la seconde chauffe est légèrement plus grand avec la ligne de base un peu plus haute après la transition vitreuse. Cette contribution supplémentaire est due à la nouvelle contribution amorphe provenant de la fusion des nanocristaux. L'estimation de la proportion de matière cristalline dans l'échantillon peut être déterminée grâce au rapport des sauts ΔC_p (lors de la première procédure de chauffe 0.45 J/g/°C et de la seconde 0.49 J/g/°C, soit 8% de matière cristalline), ou bien par le rapport des enthalpies de fusion comme établi précédemment (confiné 10 J/g et bulk 128 J/g, soit 8% de cristal également). Les résultats montrent que la nouvelle contribution amorphe se répercute sur le premier saut ΔC_p dont l'intensité du pic de la dérivée est plus importante, alors que les courbes se superposent parfaitement pour le second pic. Cela démontre que les nanocristaux sont situés au centre des pores, et entourés par de la matière amorphe, plus précisément du liquide sousrefroidi lors du chargement à température ambiante. Ce résultat est en accord avec ceux obtenus pour les études de cristaux confinés de l'indométhacine et l'acide flufénamique par RMN^{98,109}.

Pour analyser la distribution de cette faible fraction de matière cristalline à l'intérieur de l'échantillon, une cartographie μ -Raman a été réalisée sur un composite IBP:SBA-15[9nm] chargé à 35%. L'image Raman obtenue est représentée en Figure 56. Cette image représente un volume d'échantillon d'une surface de 300 × 300 μ m², et balayée par pas de 4 μ m. La pénétration du faisceau laser pour une longueur d'onde λ =785 nm et l'objectif 50X de longue distance focale est d'environ 30 μ m (Chapitre 2). Il est important de garder à l'esprit qu'un spot laser ($\emptyset \sim 1\mu$ m) recouvre plusieurs milliers de canaux et qu'il n'est pas possible de discriminer l'état physique de la matière à l'intérieur d'un canal



Figure 56. Cartographie µ-Raman du composite IBP:SBA-15[9nm] 35%. L'échelle de couleur correspond à un degré de cristallinité. Les spectres représentés décrivent la zone spatiale pointée par la flèche associée.

cylindrique. Cette image Raman a été obtenue en effectuant un traitement DCLS à partir des spectres de référence correspondant à l'ibuprofène cristallin et de l'ibuprofène amorphe dans l'état liquide sous-refroidi. L'image obtenue reflète directement une distribution relativement hétérogène du degré de cristallinité au sein des pores. On distingue notamment des régions correspondant à des états très nanostructurés (en bleu) caractérisés par des spectres où les modes de réseau ne sont pas détectables, mais des structurations plus ou moins marquées (vers 60 et 80 cm⁻¹) dans les spectres sont clairement observées et dessinent l'enveloppe des phonons du cristal. D'autres zones en rouge, correspondent à des spectres de phonons élargis et reflètent un degré de cristallinité prononcé. Des zones vertes présentent un degré de cristallinité intermédiaire avec les modes de réseaux très distinguables mais élargis par rapport au spectre rouge, ainsi qu'une intensité plus élevée aux très basses fréquences vers 20-30 cm⁻¹. L'image Raman de la Figure 56 semble donc indiquer la coexistence d'états physiques très différents, de l'état amorphe à l'état cristallin via des états nano ou micro cristallisés, répartis de manière hétérogène. L'image présente une forte dominance bleue, indiquant une forte tendance amorphe. L'analyse quantitative DCLS sur toute la zone cartographiée nous donne une proportion de matière cristalline d'environ 15%. Ce résultat, qui diffère un peu de celui obtenu en DSC, peut en partie s'expliquer par le fait que le volume sélectionné pour l'analyse ne reflète pas exactement l'état physique de la totalité de l'échantillon. Le sous échantillonnage est le principal inconvénient de l'analyse µ-Raman, mais la technique apporte des informations sur la description de l'état physique à l'échelle de quelques centaines de µm³ qui ne peuvent être obtenus par une autre technique. Une fois fondu l'ibuprofène ne recristallise plus, que ce soit lors d'une procédure de chauffage lente, Figure 53c courbe rouge, ou lors d'un vieillissement isotherme à température ambiante (au moins 4 mois).

Un chargement par solution a été réalisé afin de comparer l'état physique de l'ibuprofène confiné à partir d'un état liquide à celui obtenu par un chargement à l'état solide. La Figure 57 montre les courbes DSC d'un composite IBP:SBA-15[9nm] à 35% (déterminé par thermogravimétrie) lors de deux procédures de chauffage consécutives. L'allure quadratique de la ligne de base est due à la contribution de la matrice. Les deux traces DSC ne montrent aucun événement thermodynamique, endothermique ou



Figure 57. Courbes DSC d'un composite IBP:SBA-15[9nm] à 35% préparé par solution. La première chauffe est représentée en noire et la seconde en rouge. Vitesse de chauffe de 1 °C/min et endothermes vers le haut.

exothermique. Cela signifie que l'ibuprofène est bien à l'intérieur des matrices sinon il y aurait détection d'un signal exothermique indiquant la recristallisation de la matière amorphe extérieure aux pores, comme sur la Figure 53c, et que l'ibuprofène est totalement amorphe. On montre que la formation de nanocristaux est inhibée par chargement par solution de l'ibuprofène. Cette interprétation est également valide pour le chargement par fusion qui est cohérent avec l'absence de recristallisation, une fois que la matière cristalline confinée a été fondue. De ce fait, seul le chargement par broyage mécanique permet d'avoir des nanocristaux confinés dans ces matrices avec un ratio 35% d'ibuprofène et 65% de SBA-15[9nm].

Des analyses DSC ont également été effectuées pour un taux de chargement par broyage inférieur à 35% dans ce même type de matrice poreuse. La Figure 58 montre la comparaison des courbes DSC de composites IBP:SBA-15[9nm] chargés à 35% (courbe rouge) et à 25% (courbe bleue). La courbe bleue ne révèle aucun pic endothermique, aussi bien à T = 50-60 °C qui serait la signature de cristaux confinés, ainsi qu'à T = 74 °C qui déterminerait la présence de cristaux à l'extérieur de la matrice. Un saut ΔC_p caractéristique d'une transition vitreuse est observée à T_{g,onset} = -56 °C témoigne de la présence de matière amorphe confinée. Ces résultats montrent que l'état physique de l'ibuprofène dépend à la fois de la taille de pores et du taux de chargement, pour un chargement à l'état solide, observé récemment dans le cas de la tolbutamide²²⁴ et de l'indométhacine⁹⁸. L'absence de matière cristalline peut être interprétée par une fraction



Figure 58. Courbes DSC de deux composite IBP:SBA-15[9nm], l'un à 35% (rouge) et l'autre à 25% (bleue) préparé par broyage. Seules les premières chauffes sont représentées. Vitesse de chauffe de 20 °C/min et endothermes vers le haut. Les courbes sont déplacées verticalement pour plus de clarté.

importante du principe actif en interaction avec les pores, donc en surface, la population de cœur étant en trop faible quantité pour engendrer la cristallisation. Cette interprétation est corroborée par les analyses ATG des systèmes IBP:SBA-15[9nm] à 20, 25 et 35% en Figure 59. Pour ces 3 taux de chargement, la principale différence se localise sur le pic à 150 °C, Figure 59b, associée à la perte de masse correspondant à la dégradation des molécules composant le cœur. L'intensité du pic, reliée directement à la vitesse



Figure 59. (a) Courbes thermogravimétriques de composés IBP:SBA-15[9nm] à des taux de chargement de 20, 25 et 35% et (b) leurs dérivées par rapport à la température.

d'ibuprofène perdu et indirectement à la quantité d'ibuprofène perdue (représenté sur les courbes Figure 59a), diminue graduellement de 35% à 20%. Le pic associé aux molécules composant la couche de surface, détecté de 200 à 400 °C sur la Figure 59b, a la même intensité pour les 3 taux de chargement. Ces résultats semblent montrer que la quantité d'ibuprofène situé au cœur est plus faible pour les taux de chargement plus faible alors que la couche de molécules de surface n'est pas modifiée à ces taux de chargement. Il n'y aurait donc pas assez de molécules au cœur pour engendrer la cristallisation.

4.2. Étude de l'indométhacine

L'indométhacine est un composé très étudié pour son polymorphisme à la fois riche et original, dans la mesure où les états cristallins α et γ forment un système monotropique caractérisé par un état stable (forme γ) moins dense que la forme α . Compte tenu de sa température de transition vitreuse (Tg = 42 °C) supérieure à la température de chargement et de stockage (température ambiante), il est intéressant d'étudier le comportement du matériau confiné par chargement à l'état solide, dans les différentes matrices poreuses MCM41, SBA-15 de tailles 6 et 9 nm.

4.2.1. γ-Indométhacine:MCM-41

Les conditions de chargement optimales sont 30 minutes de broyage à un taux de chargement de 40%, comme démontré dans le Chapitre 3 Paragraphe 3.4. Cependant, le taux de chargement utilisé est de 35% pour s'accorder une sécurité et éviter les résidus de matière à l'extérieur.

Le chargement à l'état solide par broyage permet de stabiliser des états nanocristallisés qui n'ont pas été observés jusqu'alors par les méthodes de chargement par fusion ou par solution, comme il vient d'être démontrer dans le cas de l'ibuprofène. On peut donc s'attendre à pouvoir stabiliser des états nanocristallisés d'indométhacine en la confinant dans des matrices mésoporeuses.

Une analyse par spectroscopie Raman lors d'une procédure de chauffage de 20 à 150 °C d'un composite IMC:MCM-41[3nm] à 35% est représentée en Figure 60. L'analyse de la région spectrale allant de 1500 à 1800 cm⁻¹ a été étudiée dans la mesure où elle permet d'identifier les différentes formes cristallines, ainsi que l'état amorphe²²⁵. La



Figure 60. (a) Description de la zone d'intégration, en grise sur le spectre de l'échantillon, qui caractérise la signature du cristal γ. Le résultat de cette intégration est représenté en (b). Des spectres à différentes températures lors de la chauffe sont tracés en (c), (d) et (e).

configuration utilisée est la source laser de longueur d'onde 785 nm et l'objectif achromat afin d'analyser un volume représentatif de l'échantillon. La Figure 60a montre dans le domaine fréquentiel analysé, les spectres de référence bleu et rouge représentant respectivement l'état amorphe obtenu par trempe du liquide et la forme cristalline y, le spectre noir étant celui de l'échantillon collecté au début de la chauffe, à 20 °C. Ce spectre montre clairement la coexistence de l'état amorphe avec la matière cristallisée sous forme y. L'intégration de l'intensité entre 1690 et 1705 cm⁻¹ permet de caractériser quantitativement l'état physique de IMC confiné, c'est-à-dire de déterminer la proportion de forme y par rapport à l'état amorphe. Lors de la chauffe, l'intensité intégrée de la zone caractérisant l'état cristallin (représentée Figure 60b) augmente entre 20 et 60 °C pour ensuite diminuer entre 60 et 110 °C. Cette évolution transcrit une cristallisation de l'indométhacine entre 20 et 60 °C, comme le démontrent les spectres en Figure 60c et Figure 60d avec une augmentation importante de l'intensité de la bande à 1700 cm⁻¹, signature du cristal γ. La diminution de l'intensité intégrée entre 60 et 110 °C symbolise la fusion de ces cristaux confinés comme l'atteste la disparition de la bande du cristal par comparaison des spectres représentés sur les Figure 60d et Figure 60e.

L'évolution de l'intensité intégrée lors de la chauffe ne présente pas de plateau au départ de l'expérience et montre une évolution dès les premiers instants. Afin de sonder l'évolution de l'état physique et d'établir l'état d'équilibre, un vieillissement isotherme à température ambiante a été réalisé. Le traitement des données est le même que pour la chauffe, c'est-à-dire détermination de l'intensité intégrée entre 1690 et 1705 cm⁻¹, tracée en fonction du temps en Figure 61. Comme pour la chauffe, dès le départ de l'expérience, on peut clairement observer la signature du cristal y identifié par la bande fine à 1700 cm⁻ ¹. Cette contribution cristalline évolue et croît lentement lors de l'isotherme qui démontre la cristallisation de l'indométhacine à l'intérieur des pores à température ambiante. Il est impossible de déterminer la nature exacte de l'état physique initial, c'est-à-dire savoir si la matière est totalement ou déjà partiellement cristallisée au chargement dans la mesure où la transformation cinétique commence dès le chargement, donc avant le début de l'analyse. Le temps nécessaire entre la fin du chargement et le début de l'acquisition des données a été estimé à environ une trentaine de minutes minimum. Cette cinétique est ajustée à l'aide d'un modèle JMAK²²⁶⁻²²⁸ (Johnson-Mehl-Avrami-Kolmogorov) qui décrit la dépendance temporelle de la fraction cristalline via

$$V(t) \equiv y_f + (y_i - y_f) exp[-k \times t^n]$$

 y_i est l'intensité intégrée à t = to, y_f est l'intensité intégrée à l'équilibre, k est la constante de vitesse de cristallisation et n est le paramètre ou exposant d'Avrami. Ce paramètre fournit des informations sur la dimensionnalité de la croissance des cristaux (croissance en une, deux ou trois dimensions) et la dépendance temporelle du processus de nucléation (l'événement de nucléation peut être instantané pour une valeur de 0 ou sporadique, le nombre de noyaux augmentant linéairement dans le temps pour une valeur de 1). La courbe a été décalée de manière à ce que l'accord entre les données et la courbe ajustée soit optimum en considérant l'hypothèse qu'à t=0, c'est-à-dire à la fin du co-broyage, la matière confinée est complètement amorphe. Dans ces conditions le temps entre la fin du broyage, considéré comme début de la cinétique de cristallisation, et le début des acquisitions des spectres est déterminé être de 38 minutes. L'exposant d'Avrami a une valeur n = 1.05 ce qui signifie que les cristaux ont une croissance unidimensionnelle suivant la direction des canaux, à partir de noyaux préexistants. Il est notable que la matière cristallisée n'est pas quantifiable de manière absolue, dans la



Figure 61. Résultat de l'intégration de l'intensité de la zone caractérisant le cristal lors d'une isotherme à température ambiante. Les spectres représentés correspondent à l'échantillon au départ de l'expérience ($t_0 = 0$) et à la fin de celle-ci (t = 8h).

mesure où l'état cristallin confiné n'est pas accessible et qu'il n'existe donc pas de spectre de référence de cet état physique. Ce type de cinétique a déjà été observé pour des matériaux confinés^{117,229} pour d'autres méthodes de chargement mais dans des pores de taille supérieure. Du fénofibrate nanocristallin confiné dans des membranes d'oxyde d'aluminium anodique poreux (AAO, réseaux uniformes de pores unidirectionnels et non réticulants) de tailles 18, 55, 73, 100, et 150 nm et charger par capillarité (fusion)¹¹⁷.

Une fois les cristaux confinés fondus, Figure 60e, l'indométhacine amenée à température ambiante est à l'état amorphe, au moins 8 mois. Seul, le chargement à l'état solide permet d'induire ce comportement qui n'a jamais été observé pour les autres

méthodes de chargement pour des tailles de pores de 3 nm. Le fait que l'état amorphe confiné obtenu par fusion de la matière cristallisée confinée soit stable, indique que cette cristallisation est initiée à partir de noyaux préexistants en accord avec la valeur de l'exposant d'Avrami très proche de 1.

4.2.2. <u>α-Indométhacine:MCM-41</u>

Afin de vérifier la véracité de l'hypothèse émise précédemment qui tend à considérer que la matière amorphe confinée à l'état solide est constituée de noyaux de l'état cristallin co-broyé, il a été entrepris d'analyser l'indométhacine confiné à partir de co-broyage de la forme α et de matrices MCM-41[3nm].

Une procédure de chauffage d'un composite α -IMC:MCM-41[3nm] à 35% a été effectuée dans les mêmes conditions que les composites à base de forme γ co-broyée, et les résultats sont présentés sur la Figure 62. A l'instar du cas de la forme γ de l'indométhacine, l'intégration sur un domaine spectral caractéristique de la forme α , soit la bande à 1660 cm⁻¹, est représentée en gris sur la Figure 62a. La variation de la quantité de forme α (correspondant à cette intégration) en fonction de la température est présentée en Figure 62b et des spectres à différentes températures sont tracés pour 30°C, 80°C et 110°C sur les Figure 62c, d et e respectivement. L'échantillon présente un subtile signal



Figure 62. (a) Description de la zone d'intégration, en grise sur le spectre de l'échantillon, qui caractérise la signature du cristal α. (b) Le résultat de cette intégration est représentée en (b). Des spectres à différentes températures lors de la chauffe sont tracés en (c), (d) et (e).

de cristal au début de l'expérience comme le montre le spectre à 30 °C en Figure 62c. Un changement dans l'intensité intégrée est mesuré vers 50 °C et atteint un maximum vers 80°C. Cette augmentation de l'intensité intégrée, caractéristique de la forme α , correspond en effet à la cristallisation de la forme α comme le montre le spectre à 80°C en Figure 62d avec la bande à 1660 cm⁻¹ et l'émergence du doublet à 1690 cm⁻¹. L'intensité intégrée commence à diminuer à partir de 85°C jusque 110 °C, qui traduit la fusion des cristaux confinés comme le montre le spectre sur la Figure 62e avec la disparition des signatures de la forme α . Ceci confirme l'hypothèse que la matière amorphe confinée par co-broyage d'une forme cristalline est composée de noyaux de cette forme cristalline.

Afin d'étudier la stabilité de l'amorphe, le composite est analysé à différents temps. La Figure 63a représente le composite α -IMC:MCM-41[3nm] à l'instant t = t₀, à t = 2 heures, à t = 1 jour et à t = 8 jours après le chargement. Le spectre à t_0 , courbe noire, ne montre aucune signature de cristallisation, à l'instar de l'échantillon étudié lors de la chauffe précédemment. Les spectres après 2 heures (spectre rouge) et 1 jour de vieillissement à température ambiante (spectre bleu) présentent des changements subtils sur les bandes des vibrations C=O à 1660 et 1690 cm⁻¹ et il est toujours difficile de distinguer une signature concrète de la forme a. Après 8 jours de stockage à température et pression ambiante (spectre vert), il est possible de distinguer clairement des signatures de cristallisation de la forme α . La cristallisation sous confinement de la forme α est beaucoup plus lente que celle de la forme y. Dans le cas de la forme y, la cristallisation a déjà commencé après un peu plus de 30 minutes de la fin du co-broyage et est très avancée après 2 heures, comme le montre le panel de spectres tracés Figure 61. Pour la forme α , il n'est pas possible de détecter la forme cristalline que ce soit après 2 heures ou même après 1 jour. Après 8 jours, on n'atteint toujours pas le degré de cristallinité au maximum de cristallisation obtenu lors de la procédure de chauffage, Figure 62d, à 80 °C. Cela peut s'explique par le fait que le maximum de la vitesse de croissance en bulk de la forme γ se situe juste au-dessus de T_g, soit autour de 40-45 °C alors que le maximum de la vitesse de croissance de la forme α se situe vers 80 °C¹⁹. Le confinement de l'indométhacine par co-broyage du polymorphe α permet de confirmer qu'à t = 0 (conceptuellement différent de to qui est l'origine temporelle de l'acquisition de données)



Figure 63. (a) Spectre du composite α -IMC:MCM-41 à différent temps lors d'une cinétique à conditions ambiantes.

l'état physique de l'indométhacine confinée est totalement amorphe. Il est également montré que les noyaux relatifs aux différentes formes physiques sont relativement stables à température ambiante, voisine de la température de transition vitreuse en *bulk*. Dans ce cas, la stabilité de l'état physique après chargement dépend de la vitesse de croissance de la forme cristalline en *bulk*.

Comme pour l'ibuprofène dans les SBA-15[9nm] et l'indométhacine forme γ , une fois fondu l'état amorphe est stable et ne recristallise pas après plusieurs mois. Ces données mettent en évidence que c'est bien la nucléation qui est inhibée sous confinement pour empêcher la cristallisation, alors que le processus de croissance est quant à lui toujours possible, ce qui est en accord les hypothèses émises précédemment^{47,55,230,231}.

4.2.3. PolyAmorphisme ?

Un aspect des spectres présentés dans la sous-partie précédente n'a pas été relevé jusqu'alors : la modification des bandes C=O des composantes amorphes dans les composites, à partir du chargement par co-broyage du polymorphe α ou du polymorphe

 γ . Le panel de spectres présentés dans la Figure 64 dans deux gammes spectrales, la zone des vibrations C=O entre 1650 et 1700 cm⁻¹ et la région basse fréquence pour différents échantillons, permet de mettre en évidence des organisations moléculaires différentes dans l'état amorphe confiné comparativement à l'état amorphe en *bulk*. Tous les spectres présentés ont été enregistrés à température ambiante. Les composites décrits par la mention « Melted from », ont subi au préalable les procédures de chauffage présentées sur la Figure 60 pour la forme γ et la Figure 62 pour la forme α , puis ramenés à température ambiante.

La Figure 64a présente les spectres des composites α-IMC:MCM-41[3nm] et γ-IMC:MCM-41[3nm] à t = t₀, ainsi que l'IMC vitrifiée par trempe du liquide. La position des bandes de vibration C=O des différents amorphes sont les mêmes, repérées à une fréquence de 1682 cm⁻¹ et localisées par la ligne en pointillés serrés verticale. La Figure 64b présente les spectres des composites α-IMC:MCM-41[3nm] après une procédure de chauffage et fusion des cristaux confinés, y-IMC:MCM-41[3nm] également après avoir fondu les cristaux confinés et de l'IMC amorphe en bulk. La bande dans l'état amorphe en *bulk* centrée sur 1682 cm⁻¹ a été interprétée comme représentant la population de molécules principalement arrangées en dimères dans l'état amorphe²³². La position des bandes de vibration C=O des états amorphes confinés par co-broyage des formes α et γ sont identiques et repérées à 1679 cm⁻¹ et localisées par la ligne en pointillés larges verticale. La position est cependant décalée vers les basses fréquences de 3 cm⁻¹ par rapport à l'amorphe en bulk. De plus, on observe une nette différence dans le profil des bandes des états amorphes confinés comparativement à celui observé dans l'état amorphe en *bulk*, avec une contribution qui émerge à 1650 cm⁻¹. Un décalage de la bande C=O vers les basses fréquences ou bien une contribution supplémentaire dans l'aile basse fréquence de la bande peuvent résulter du durcissement de la vibration ou de la formation de nouvelles liaisons H. Ces modifications spectrales peuvent avoir différentes origines. (i) le confinement peut engendrer un léger effet de compression qui renforce les liaisons H. (ii) les interactions entre les molécules et les surfaces de pores via liaisons H peuvent induire une nouvelle bande de vibration C=O à plus basse fréquence. La Figure 64c montre les spectres des composites y-IMC:MCM-41[3nm] à t = t₀ et y-IMC:MCM-41[3nm] après 2 jours de vieillissement à température ambiante. L'observation la plus notable est l'augmentation en intensité de la bande à 1700 cm⁻¹ qui reflète la cristallisation et donc à fortiori, l'intensité de la contribution amorphe diminue. De plus, le changement



Figure 64. Les figures (a), (b) et (c) représentent les spectres enregistrés à la température ambiante entre 1630 et 1750 cm⁻¹ pour différents échantillons et les figures (d), (e) et (f) représentent leurs susceptibilités Raman : IMC vitrifié (ligne noire), α -IMC:MCM-41 à t = t₀ (ligne rouge), γ -IMC:MCM-41 à t = t₀ (ligne rouge), α -IMC:MCM-41 après une chauffe (ligne verte) et γ -IMC:MCM-41 après 2 jours de vieillissement à température ambiante (ligne violette).

dans le rapport d'intensité I_{1680}/I_{1650} qui diminue est décelable, ainsi que le décalage de 3 cm⁻¹ de la bande à 1682 cm⁻¹ qui se décale à 1679 cm⁻¹. On observe le changement dans le profil des bandes de l'amorphe qui caractériserait l'interaction avec la matrice également lors d'un vieillissement à température ambiante.

Les spectres basse fréquence, Figure 64d, sont tracés dans la représentation de la susceptibilité Raman pour le composite α -IMC:MCM-41[3nm] à t = t₀ et pour l'IMC à l'état amorphe en *bulk*. On peut observer que le spectre de l'IMC confiné est significativement différent de celui de l'IMC amorphe en *bulk*, indiquant deux organisations moléculaires différentes dans les états amorphes confiné et en *bulk*. En Figure 64e sont représentés les spectres de la susceptibilité Raman du composite α -IMC:MCM-41[3nm] à t = t₀ et après fusion des cristaux confinés. On peut clairement détecter une différence dans le spectre après la fusion des cristaux avec une double structuration de la VDOS qui n'est pas présente à t = t₀. Cette double structuration peut être associée à l'émergence de la bande à 1650 cm⁻¹ dans les spectres à moyenne fréquence. Cette organisation de l'état amorphe confiné ne dépend pas du polymorphe utilisé lors du chargement, les spectres étant identiques à basse fréquence (Figure 64f).

La Figure 65 présente Les traces DSC pour le composite IMC:MCM-41[3nm] à 35% lors de deux chauffes consécutives. Lors de la première chauffe, plusieurs évènements sont détectables : (i) un saut ΔC_p associé à une T_g vers 40 °C suivie immédiatement (ii) d'une cristallisation observée par l'exotherme à partir de 50 °C, (iii) d'une fusion des nanocristaux qui est cependant impossible à séparer du processus de cristallisation et (iv) une chute du flux de chaleur correspondant au domaine de température où le composite montre des signes de début de dégradation en spectroscopie Raman (non montrée, le bruit de fond augmente très fortement). Lors de la seconde chauffe, un seul évènement est observé avec un saut ΔC_p associé à une T_g vers 10 °C. Ces résultats tendent à soutenir l'interprétation de deux amorphes confinés dont l'un possède des « caractéristique du *bulk* » avec une T_g à 40 °C équivalente de celle du liquide trempée *bulk*. Et le second amorphe confiné avec des « caractéristique du confinement » présent une T_g à 10 °C caractéristique des matériaux confinés.



Figure 65. Traces DSC d'un composite IMC:MCM-41 à 35% pour deux montées en températures successives, la première en noire et la seconde en rouge. Vitesse de chauffe de 20 °C/min. Endotherme vers le haut. Les traces ont été verticalement décalées pour la clarté de la figure.

L'analyse de l'indométhacine permet donc de montrer clairement l'existence d'un état amorphe confiné différent de celui de l'état bulk, principalement à cause de l'existence de deux populations de molécules. L'état amorphe d'une population de cœur serait très semblable à celui du bulk alors que la population formant une couche en interaction avec la surface via des liaisons H est caractérisée par une organisation différente. Cette coexistence de deux populations donne un spectre basse fréquence clairement différent du spectre de l'état amorphe en bulk. Cette différence d'organisation est également observée dans l'ibuprofène confiné (Figure 45) de manière moins marquée, certainement à cause d'interactions de différente nature (liaisons H très directionnelles, répulsives. Ceci demanderait des études supplémentaires) entre molécules d'ibuprofène et surface de pores. Une autre différence importante est que l'indométhacine est chargé dans l'état amorphe confiné « caractéristique du bulk » (Tg vers 40 °C, VDOS non-structuré et bande C=O localisée à 1682 cm⁻¹). Ces caractéristiques subissent un changement vers un état amorphe confiné « caractéristique du confinement » (Tg vers 10 °C, VDOS structuré et bande C=O localisée à 1679 cm⁻¹ avec changement dans le rapport d'intensité I_{1680}/I_{1650}) probablement à cause d'une mobilité moléculaire lente car la température de chargement est en-dessous de T_g. De ce fait l'état amorphe juste après confinement contient des noyaux de la forme utilisée pour le chargement. Dans certains cas de chargement (\emptyset = 3, taux de chargement de 20%) une transformation amorphe – amorphe est donc observée via une cristallisation partielle suivie d'une fusion. Cette transformation peut s'apparenter à une transition polyamorphique assistée par le confinement spatial.

4.2.4. γ-Indométhacine:SBA-15

La forme γ de l'indométhacine a également été chargée dans les matrices SBA-15 de 6nm et de 9nm par co-broyage, pour étudier l'influence de la taille de pore sur l'état physique de l'IMC et sa stabilité. Les chargements sont effectués par broyage et dans des proportions de 35% d'indométhacine de manière à avoir la totalité de l'indométhacine confiné à l'intérieur des pores.

Contrairement au système IMC:MCM-41[3nm], les deux composites ne montrent aucune évolution à partir de t = t₀. Cela peut s'expliquer par le fait que les cinétiques de cristallisation sont de plus en plus ralenties à fur et à mesure de la diminution de la taille de pore. Les MCM-41[3nm] semblent être assez petits pour ralentir suffisamment la cinétique de cristallisation de la phase y, de manière à ce qu'elle soit en grande partie analysable à partir de t₀ = 38 min. Une cinétique plus rapide pour les matrices SBA-15[6nm] et SBA-15[9nm] permet d'expliquer que l'évolution du degré de cristallinité est terminée à t = t₀. Ceci est en accord avec les observations réalisées lors d'études de cristallisations isothermes du fénofibrate confiné dans des alumines nanoporeuses de différents taille de pores¹¹⁷. Ce type d'évolution est cohérent avec celui théoriquement prévu pour une réduction de taille inférieure à la taille caractéristique ξ^{233} . Les intégrations de l'intensité de la signature du cristal y ont été réalisées comme décrites dans le paragraphe 4.2.1 pour les deux systèmes, et leurs dépendances en température sont tracées sur les Figure 66a et Figure 66b. Les deux courbes montrent des tendances similaires avec absence d'augmentation du degré de cristallinité au départ de la procédure de chauffage, contrairement au système confiné dans des MCM-41[3nm]. Ceci confirme que l'état d'équilibre était atteint à t₀, à cause d'une cinétique de croissance cristalline très rapide. Dès le début de la procédure de chauffage, la fusion très graduelle de la matière cristallisée est détectée. On observe une rupture de pente dans les deux évolutions du degré de cristallinité vers 98 °C et 118 °C pour les systèmes IMC:SBA-15[6nm] et



Figure 66. (a) Evolution du degré de cristallinité (intensité intégrée de la bande à 1700 cm⁻¹) lors d'une chauffe pour les composites préparés par broyage IMC:SBA-15[6nm] à 35% et (b) IMC:SBA-15[9nm] à 35%. (c) Des spectres à différentes températures sont représentés dans le cas du composite IMC:SBA-15[6nm].

IMC:SBA-15[9nm] respectivement. Ce phénomène est identifiable sur les spectres représentés sur la Figure 66c. On notera une pente plus importante dans l'échantillon IMC:SBA-15[9nm] dans la première partie de la procédure de chauffage, qui reflète certainement une plus forte proportion de matière cristalline dans ce cas. Le changement de pente peut être expliqué par l'existence d'une distribution de tailles très large reflétant deux populations de matière cristalline disparate, matière « très mal cristallisée » dont la fusion donne une faible contribution à la diminution du signal cristallin, et de la matière caractérisée par un plus haut degré de cristallisation associée à une distribution plus fine de tailles de domaines plus élevées dont la fusion est observée à plus haute température et donne une contribution plus significative à la diminution du signal cristallin. De ce fait la fusion de la matière cristalline s'étend sur un très large intervalle de température (de 20 à 140 °C) et donne un très faible signal DSC, très difficilement interprétable. Les thermogrammes ne sont donc pas présentés dans cette étude. Un plateau est atteint à 140 °C dans le cas du composite IMC:SBA-15[6nm] et 145 °C dans le cas du IMC:SBA-15[9nm] ce qui signifie la disparition totale de la signature du cristal y, bien en dessous de la température de fusion du *bulk* ($T_{m,y}$ = 161 °C).

4.2.5. <u>Étude quantitative de l'état physique par cartographie</u> Raman

Les évolutions des systèmes à base d'indométhacine confinée dans les 3 matrices différentes ont été étudiées dans les différents paragraphes précédents. Afin d'étudier la distribution de ces degrés de cristallinité dans l'échantillon, à l'instar de l'ibuprofène, des cartographies ont été réalisées par spectroscopie μ -Raman dans le domaine basses fréquences et représentées sur la Figure 67. Cette imagerie Raman a été obtenue en effectuant un traitement DCLS en utilisant les spectres de références de l'indométhacine cristalline forme γ et de l'indométhacine amorphe confinée collectés à température ambiante. Les échantillons analysés lors de ces cartographie sont IMC:MCM-41[3nm] à 35% (Figure 67a), IMC:SBA-15[6nm] à 35% (Figure 67b) et IMC:SBA-15[9nm] à 35% (Figure 67c).

Comme attendu suite à la cartographie de l'ibuprofène étudiée précédemment, les 3 échantillons présentent des distributions du degré de cristallinité hétérogènes avec des aspects communs à l'image obtenue sur l'IBP (Figure 56) où peuvent être distingués des îlots d'un degré cristallin très important pour les deux matrices SBA-15. Cependant, l'échantillon à base de MCM-41[3nm] ne possède pas de zone d'un degré de cristallinité très important avec des spectres caractérisés par un degré de cristallinité qui varient de 10% à 30%. Le calcul de la contribution cristalline par DCLS pour l'image est de 22%. Les deux échantillons élaborés à partir des matrices SBA-15 quant à eux possèdent cette distribution avec des îlots très cristallins, le degré de cristallinité variant de 20% à quasiment 100% pour les deux échantillons (échelle de couleur différente du composite IMC:MCM-41[3nm]). Le composite préparé à partir des SBA-15[9nm] montre une densité plus importante de ces zones cristallines mais la distribution est analogue pour les deux échantillons. Les calculs de la contribution cristalline par DCLS pour les cartographies sont de 47% pour le composite IMC:SBA-15[6nm] et 58% pour le composite IMC:SBA-15[9nm].

Les spectres associés à ces zones sont représentés avec leur image Raman associée. Le spectre bleu est corrélé aux zones bleues de la cartographie qui correspond aux parties de faible degré de cristallinité et le spectre rouge est corrélé aux zones rouges de la cartographie qui correspond aux parties de haut degré de cristallinité. Les spectres des différentes cartographies montrent que les bandes associées aux modes de réseaux



Figure 67. A gauche, cartographies μ -Raman de 3 composites à base d'indométhacine confinée dans (a) des MCM-41, (b) des SBA-15[6nm] et (c) SBA-15[9nm]. L'échelle de couleurs est différente pour IMC:MCM-41 par rapport aux deux autres composites. A droite, les spectres susceptibilité Raman des zones correspondant aux degrés de cristallinité les plus faibles en bleues, les plus fortes en rouges et les spectres de l'indométhacine amorphe (verte pointillées) et cristal y (noire pointillées).

des cristaux ne sont pas décalés en fréquences pour le cristal confiné par rapport au cristal en *bulk*. Il a déjà été démontré que des décalages très importants de la réquences des phonons sont attendus lors de variation de pression²³⁴, par exemple sur la cafféine²²⁰, où un durcissement de la dynamique est attendu lorsque la pression augmente²²⁰. Ces résultats révèlent que les cristaux confinés ne sont pas soumis à des effets de pression à l'intérieur des pores. Cela est en accord avec le modèle établi avec la présence des cristaux au centre du pore et le fait que les effets de pression sont limités à une très courte distance à partir des parois^{137,235}.

La Figure 68 présente les 3 composites à base d'indométhacine confiné dans les MCM-41[3nm], SBA-15[6nm] et SBA-15[9nm] en diffraction des rayons-X (Figure 68a) et en susceptibilité Raman obtenu avec l'objectif *achromat* pour analyser un volume suffisamment important pour éviter le sous-échantillonnage (Figure 68b). Les pics de diffraction présentés ne montrent aucun décalage en 20 pour les cristaux confinés, confirmant ainsi les analyses Raman basse fréquence. Les paramètres de maille obtenus par analyse micro-structurale sur les composites ne diffèrent pas de ceux de la forme γ en *bulk* de l'indométhacine. Ce sont les tailles de cristallites qui diminuent, comme attendus, avec des tailles de 100nm pour IMC:MCM-41[3nm] et 130nm pour les composites IMC:SBA-15[6nm] et IMC :SBA-15[9nm]. L'analyse par DCLS (combinaison linéaire des spectres de référence de l'amorphe et du cristal pour *fitter* les spectres expérimentaux des composites) des spectres susceptibilité Raman en Figure 68b donne



Figure 68. Comparaison des 3 composites à base d'indométhacine : (a) diffractogrammes en XRD et (b) susceptibilité Raman.

des degrés de cristallinité de 24 %, 43 % et 53 % pour les composites élaborés avec les MCM-41[3nm], SBA-15[6nm] et SBA-15[9nm] respectivement. Ces contributions cristallines sont analogues à la cartographie, avec de légères différences qui peuvent être expliquées par les hétérogénéités spatiales des échantillons et donc un possible souséchantillonnage déjà évoqué lors de l'analyse de la cartographie de l'ibuprofène confiné dans les matrices SBA-15[9nm] à 35%.

4.2.6. <u>Influence du taux de chargement sur l'état physique et sa</u> stabilité

L'étude du taux de chargement sur l'état physique confiné a également été étudié pour les composites à base d'indométhacine. Tout d'abord, une procédure de chauffage d'un composite IMC:MCM-41[3nm] à 20% est présenté en Figure 69 avec l'intensité intégrée (Figure 69a) obtenue par le traitement de données décrit sur la Figure 60, soit une intégration sur la signature du cristal γ entre 1690 et 1705 cm⁻¹. Des spectres sont représentés à différentes températures pour suivre le processus. Comme pour le composite à IMC:MCM-41[3nm] chargé à 35% présenté en Figure 60, on observe en



Figure 69. (a) Intensité intégrée de la signature du cristal (traitement en Figure 59) avec des spectres représentés à différentes température à (b) 30°C, (c) 60°C et (d) 85°C.

premier lieu une augmentation de l'intensité intégrée associé à une cristallisation qui est clairement distinguable sur les spectres à 30 °C et 60 °C avec l'émergence de la bande du cristal y à 1700 cm⁻¹, suivi d'une fusion de ces cristaux confinés, entre 60 °C et 85 °C, avec la diminution de l'intensité intégrée et la disparition de la bande à 1700 cm⁻¹. On remarque que la température où le degré de cristallinité est le maximum est la même (soit 60 °C) que pour le composite à 35%. Par contre, deux éléments sont différents : (i) le degré de cristallinité est clairement moindre dans le cas du composite à 20% comparé à celui à 35% à 60 °C, et (ii) la fusion des cristaux s'effectue sur un intervalle de température plus restreint, avec un état totalement amorphe à 85 °C pour le 20% alors qu'il faut chauffer le composite à 35% jusqu'à 120 °C pour une fusion complète. Cela peut être interpréter par considération d'une distribution de la taille de cristallites moins large, donc plus homogène avec l'absence des cristallites de plus grande taille qui fondent à plus haute température (entre 85 et 120 °C) et qui représentent une plus grande masse de matière cristalline. Les nanocristaux confinés sont localisés dans la couche de cœur du mésopores^{109,224} et les résultats présentés en Figure 59 pour les analyses par ATG de différents taux de chargement pour un même système molécule - matrice ont montré que la matière tend à se stocker dans cette couche de cœur lorsque le taux de chargement augmente. Cela impliquerait de ce fait des cristaux de taille plus petite pour le taux de chargement à 20% par rapport à 35%. Les cristallites de plus petites tailles fondent alors à plus basse température, en accord avec l'équation de Gibbs-Thompson, ce qui permet d'interpréter la stabilité des cristaux lors d'un chargement à 35% et la fusion des cristallites dans le cas du chargement à 20%.

Des études de cinétiques à température ambiante ont été réalisées sur des composites IMC:MCM-41[3nm] et IMC:SBA-15[6nm] chargés à 20%. La cinétique du composite IMC:MCM-41[3nm] à 20% est détaillée en Figure 70. L'intensité intégrée (Figure 70a), toujours déterminée par le même traitement, c'est-à-dire intégration de la bande à 1700 cm⁻¹, augmente au cours du temps et est associée à une cristallisation de l'indométhacine confinée. Elle est clairement identifiable sur les spectres avec une bande qui émerge tout juste de la composante amorphe sur le spectre collecté à t = t₀ (Figure 70b) alors que l'intensité de cette même bande est clairement plus importante sur le spectre représenté en noir après 6h de cinétique sur la Figure 70c. Cependant, le



Figure 70. (a) Intensité intégrée de la signature du cristal (traitement en Figure 59) avec des spectres représentés à différents temps de la cinétique à (b) $t = t_0$ et (c) à la fin de la cinétique en noire à t = 6h. Des spectres réalisés à t = 4j, 5j et 6j sont également tracés respectivement en rouge, bleu et vert.

comportement de ce composite à 20% diffère de celui à 35% par le fait que les cristaux confinés ne sont pas stables et disparaissent après une période de croissance lors d'un vieillissement plus long à température ambiante. Il reste un léger épaulement après 4 jours de stockage et l'échantillon est totalement amorphe après 6 jours. Un comportement analogue est observé dans le composite IMC:SBA-15[6nm] à 20% avec observation de l'intensité intégrée de la bande du cristal γ à 1700 cm⁻¹ diminuant en fonction du temps représentée sur la Figure 71a. L'intensité de la bande relative à la contribution amorphe à 1670 cm⁻¹ augmente au détriment de celle de la bande à 1700 cm⁻¹. Lors du stockage de l'échantillon, la fusion des nanocristaux se poursuit petit à petit. Ce comportement est lié directement au taux de chargement des composites puisque l'analyse des spectres des composites chargés à 35% après plusieurs mois, reportés sur la Figure 72, reflètent des états physiques similaires à ceux pris après le chargement des matrices, que ce soit



Figure 71. (a) Intensité intégrée de la signature du cristal (traitement en Figure 59) avec (b) des spectres représentés à différents temps de la cinétique.

dans le cas du composite IMC:MCM-41[3nm] à 35% (Figure 72a) ou du composite IMC:SBA-15[6nm] à 35% (Figure 72b). Les légères différences peuvent être imputées à l'hétérogénéité des échantillons, détaillés précédemment en Figure 67.

La structuration des bandes distinctives de l'état amorphe, Figure 73, présente le même comportement que pour les composite à 35% pour l'IMC:MCM-41[3nm]. La structuration est semblable à celle de l'état amorphe en *bulk* à t = t₀ avec la position vers 1682 cm⁻¹. Cette bande se décale vers les basses fréquences à 1679 cm⁻¹. A cela s'ajoute le changement dans le rapport d'intensité entre la bande à 1679 cm⁻¹ et celle à 1650 cm⁻¹ (a)



Figure 72. Spectres Raman des composites tracés après le chargement et après plusieurs mois de stockage pour (a) IMC:MCM-41 à 35% et (b) IMC:SBA-15[6nm] à 35%.



Figure 73. Spectres Raman du composite IMC:MCM-41 à 20% à $t = t_0$ (noire), t = 6 heures (rouge) et t = 6 jours (bleue).

¹, le rapport d'intensité I_{1680}/I_{1650} diminue. Ces changements interviennent en même temps que la cristallisation, lors des 6 premières heures de la cinétique. Une fois les cristaux fondus après 6 jours de stockage sous conditions ambiantes, la structuration de l'amorphe confiné est toujours visible et les bandes à 1679 cm⁻¹ et 1650 cm⁻¹ sont plus intenses que pour le spectre à t = 6heures due à la fusion des cristaux et l'apport d'une contribution amorphe supplémentaire.

Afin de déterminer si cette organisation n'est pas induite par la méthode de chargement (par co-broyage), à l'instar des nanocristaux, la Figure 74 permet de comparer les spectres de composites d'IMC:MCM-41[3nm] à 20% chargé par solution (spectre rouge), d'IMC:MCM-41[3nm] à 20% chargé par broyage (spectre bleu), et d'IMC:MCM-41[3nm] à 35% chargé par broyage (spectre noir). Il est clairement montré ici que le profil des bandes entre 1650 – 1700 cm⁻¹ est distinctif des états confinés. La structuration de ces bandes n'est pas dépendante de la méthode de chargement comme le démontrent les spectres à 20% pour les deux méthodes de chargement (spectres rouge et bleu) qui sont parfaitement superposés. Les différences de structurations des deux bandes entre 1650 – 1700 cm⁻¹ peut être imputées au taux de chargement avec une


Figure 74. Spectres Raman de composites IMC:MCM-41 à 20% (spectre bleu) et 35% (spectre noir) préparés par broyage et 20% (spectre rouge) préparé par solution.

structuration différente entre les 2 échantillons à 20% et celui à 35%. Le rapport d'intensité I_{1680}/I_{1650} augmente lorsque le taux de chargement augmente ce qui reflète un ratio de molécule plus important dans la couche de cœur par rapport à la couche de surface lorsque le taux de chargement augmente.

4.3. Étude de la carbamazépine

La carbamazépine est un composé, à l'instar de l'indométhacine, qui possède un polymorphisme riche et une transition vitreuse juste au-dessus de la température ambiante (T_g = 50 °C). Il a paru intéressant d'effectuer une étude afin de réaliser une comparaison avec l'indométhacine pour recueillir des informations complémentaires et enrichir nos connaissances sur les processus qui régissent la cristallisation et la stabilisation de ces cristaux sous confinement.

4.3.1. <u>Stabilité physique lors de vieillissements isothermes à</u>



Figure 75. (a) Description de la zone d'intégration, en grise sur les spectres du liquide trempé (rouge) et du cristal forme III (noir). Le résultat de cette intégration est représenté en (b). Les spectres collectés au début (bleu) et à la fin (vert) de l'isotherme sont représentés en (a) pour un composite III-CBZ:MCM-41[3nm] à 35%.

Sur la Figure 75 sont présentés les spectres colletés lors d'un vieillissement isotherme à température ambiante d'un composite III-CBZ:MCM-41[3nm], correspondant au chargement de la forme cristalline de la carbamazépine commerciale. Les spectres bleu et vert correspondent respectivement aux spectres collectés au début (t = t₀) et à la fin de l'expérience (t = 21 h). L'intégration de l'intensité caractéristique du cristal III, zone grise entre 265 et 280 cm⁻¹ sur la Figure 75a, est représentée sur la Figure 75b. On peut clairement observer les signatures du cristal III identifié par l'épaulement vers 185 cm⁻¹ et la bande à 270 cm⁻¹. Cette contribution cristalline évolue et décroît très lentement lors de l'isotherme qui semble démontrer l'instabilité des cristaux confinés qui ont totalement disparus après 36 jours de vieillissement isotherme à température ambiante.

Un composite III-CBZ:MCM-41[3nm] chargé à 20% a également été étudié et a montré un état physique totalement amorphe dès l'instant t = t_0 , comportement qu'il est possible de corréler avec l'indométhacine dont le composite IMC:MCM-41[3nm] à 20% présente un degré de cristallinité beaucoup plus faible que le composé à 35%. De plus,

les cristaux dans le cas de l'IMC:MCM-41[3nm] à 20% sont instables et un état totalement amorphe est stabilisé après 6 jours de vieillissement à température ambiante.

Une étude de vieillissement isotherme à température ambiante a également été réalisée sur un composite III-CBZ:SBA-15[6nm] et les résultats sont tracés en Figure 76. L'intensité intégrée du domaine spectral caractéristique du cristal III, procédure analogue décrite en Figure 75, est présentée en Figure 76a et des spectres collectés au début (t = to, en noir), après 7 heures (en rouge) et après 69 jours (en bleu). Le résultat de l'intégration ne semble pas montrer d'évolution du degré de cristallinité, en accord avec la superposition des spectres à t = t₀ et t = 7 h. Le degré de cristallinité à t = t₀ est plus important pour le composite CBZ:SBA-15[6nm] par rapport au composite CBZ:MCM-41[3nm], en accord avec les composites IMC:MCM-41[3nm] et IMC:SBA-15[6nm] qui présentent tous deux la même tendance. Le spectre collecté après 69 jours montre une différence dans le degré de cristallinité qui reflète à nouveau une instabilité des cristaux confinés de carbamazépine. Celle-ci diffère du comportement observé pour les cristaux d'indométhacine confinés, dans la mesure où les cristaux de carbamazépine montrent une instabilité dans les systèmes CBZ:MCM-41[3nm] et CBZ:SBA-15[6nm] à 35% alors que les cristaux d'indométhacine semblent stables après 5 mois de vieillissement isotherme à température ambiante (Paragraphe 4.2.6, Figure 72).



Figure 76. (a) Résultat de l'intensité intégrée sur le domaine spectral caractéristique de la forme III pour le composite. (b) Les spectres collectés au début (noir) et à la fin (rouge) de l'isotherme de 7 heures, ainsi qu'après 69 jours de vieillissement isotherme à température ambiante pour un composite CBZ:SBA-15[6nm] à 35%.

La forme I a également été chargée dans des MCM-41[3nm] à 35%. La I-CBZ a été obtenue par traitement isotherme à 180 °C pendant 12 heures de la forme III. Le spectre du composite est tracé en Figure 77 et montre des signatures de la forme I, dont la plus évidente est localisée par la flèche verticale.



Figure 77. Spectres de la carbamazépine forme I (en noir), du liquide trempé (en rouge) et du composite I-CBZ:MCM-41 à 35% (en bleu). La flèche localise la signature la plus évidente de la forme I dans le composite.

4.3.2. Stabilité physique lors du chauffage

Une procédure de chauffage pour un composite III-CBZ:MCM-41[3nm] a été réalisée. L'analyse des spectres a consisté à intégrer l'intensité sur le domaine spectral caractéristique de la forme III, procédure décrite précédemment. Cette intensité est tracée en fonction de la température en Figure 78, et des spectres prélevés à des températures de 20, 45 et 120 °C sont présentés pour illustrer les variations de l'intensité. Lors de la chauffe, l'intensité intégrée de la zone caractérisant l'état cristallin forme III augmente entre 20 et 45 °C pour ensuite diminuer entre 45 et 110 °C. Cette évolution entre 20 et 45 °C s'accompagne d'un affinement significatif du spectre, qui reflète une augmentation de la longueur de cohérence dans le réseau cristallin. Une interprétation directe consiste à



Figure 78. Résultat de l'intensité intégrée du domaine spectral caractéristique de la forme III (en bas). Les spectres collectés à $T = 20^{\circ}$ C, à $T = 45^{\circ}$ C et à $T = 120^{\circ}$ C sont tracé en haut et respectivement de gauche à droite.

considérer une augmentation de taille de cristallites qui pourrait résulter d'un phénomène de coalescence de domaines cristallins confinés à l'intérieur des mésopores. Les résultats des expériences de vieillissement isotherme à température ambiante présentées précédemment semblent réfuter l'hypothèse d'une cristallisation. La diminution de l'intensité intégrée entre 45 et 110 °C symbolise la fusion de ces cristaux confinés comme l'atteste la disparition de la bande du cristal forme III à 280 cm⁻¹ sur le spectre collecté à 120 °C.

4.4. <u>Conclusions</u>

Les analyses sur l'indométhacine ont clairement montré que la stabilité de l'état amorphe résultait de l'inhibition du phénomène de nucléation, dans la mesure où la cristallisation est observée à l'état confiné et interprétée comme un phénomène de

croissance à partir de noyaux existants de formes α ou γ . Le rayon critique de nucléation en *bulk* est inférieur au nanomètre à température ambiante¹⁹. De ce fait la considération d'un rayon critique trop important par rapport à la taille des pores ne permet pas d'expliquer l'inhibition du phénomène de nucléation, excepté si on considère que les paramètres qui sous-tendent le phénomène de nucléation en bulk sont modifiés à l'état confiné. On peut effectivement penser que les effets de surface des pores sur la couche de principe actif vont avoir un rôle important sur le phénomène de nucléation. En particulier, les forces de tension de surface liquide - solide peuvent être modifiées, faisant ainsi varier le rayon critique de nucléation et le domaine de nucléation. Les résultats présentés dans ce chapitre montrent que la formation de noyaux et leur stabilité ne sont pas régies par les mêmes mécanismes. Le chargement de principes actifs dont les transitions vitreuses sont aux voisinages ou supérieures à la température ambiante (carbamazépine $T_g = 51$ °C, cimétidine $T_g = 45$ °C, paracétamol $T_g = 23$ °C) ont tous montrés une tendance à cristalliser. Cependant, les paramètres qui gouvernent la stabilité de ces nanocristaux semblent différents selon les principes actifs. Ceci peut s'expliquer par une énergie de surface liquide – solide différente. L'ibuprofène se démarque par le fait qu'il n'y a pas détection de nanocristaux dans les matrices de très petites tailles (inférieure à 6nm) probablement parce que les noyaux introduit par co-broyage ne sont pas stable à température ambiante (T_g + 70 °C).

L'étude de l'indométacine a mis en évidence une transformation amorphe – amorphe via une cristallisation partielle. Cette transformation est induite notamment par des effets de surface importants clairement détectés en sondant les vibrations C=O impliquées dans des liaisons H, mais également la partie basses fréquences du spectre Raman (VDOS) caractéristique de l'organisation moléculaire, ainsi que des changements important sur le comportement à la transitions vitreuse. Ce « polyamorphisme assisté par confinement spatial » mérite d'être approfondi grâce à des études de diffusion au petits angles pour sonder les réarrangements d'organisations moléculaires restreintes spatialement, ou des études par spectroscopie RMN pour sonder l'environnement locale de ces différents amorphes.

Chapitre 5 Thermodynamique et dynamique de l'état confiné

Les études réalisées dans les chapitres précédents montrent qu'il est possible de manipuler l'état physique des principes actifs en stabilisant soit un état amorphe, soit un état nanocristallin en coexistence d'un état amorphe. Différents paramètres influent sur cet état physique et sa stabilité telle que la taille de pore. Il a été notamment développé l'impact du taux de chargement, dont très peu de travaux dans la littérature étudient l'effet sur la stabilité de l'état physique des matériaux confinés. Le confinement modifie également la dynamique moléculaire des systèmes à l'état amorphe, dont l'effet de taille de pore sur la dynamique sondée par DRS n'est plus à démontrer^{71,116,118,236}. Cependant, l'impact du taux de chargement n'a jamais été étudié par spectroscopie de relaxation diélectrique à notre connaissance.

Ce chapitre est dédié à l'étude calorimétrique (DSC) de la transition vitreuse et de la dynamique moléculaire des matériaux confinés. L'exploration des représentations ΔT_g en fonction de l'inverse de la taille de pore 1/d pour des combinaisons de 4 matrices (MCM-41[3nm], SBA-15[4nm], SBA-15[6nm] et SBA-15[9nm]) et de 4 principes actifs (ibuprofène, paracétamol, indométhacine et carbamazépine) est étudiée afin de caractériser l'effet sur la transition vitreuse de la taille de pore. L'impact du taux de chargement est également étudié par DSC sur différents matrices chargées d'ibuprofène. La spectroscopie de relaxation diélectrique permet d'analyser la dynamique moléculaire de dans une large gamme de températures et de fréquences pour les amorphes d'ibuprofène confinés afin de mettre en évidence l'influence du taux de chargement.

5.1. <u>Étude de la transition vitreuse des</u> <u>systèmes confinés par calorimétrie[§]</u>

Plusieurs paramètres peuvent avoir une influence sur les propriétés dynamiques et thermodynamiques^{116,135,237} : (i) la taille de pore^{116,117}, (ii) l'interaction entre les molécules confinées et la matrice hôte, comme la fonctionnalisation^{114,135} ou le type de pore^{95,96} (silice ou carbone), (ii) le taux de chargement²³⁷. Il existe de nombreuses publications rapportant l'effet de la taille de pores sur la dynamique et la thermodynamique des matériaux confiné avec la mobilité qui plus rapide lorsque la taille des pores diminue^{80,106,237}. Cependant, il n'existe que très peu d'études qui traitent de ce paramètre « taux de chargement », d'autant plus expérimentales. Une étude réalisée à partir de glycérol et de propylène glycol confinés en des matrices CPG partiellement et complètement remplies et analysés par DSC et les résultats tendent à montrer qu'il n'y a pas d'effet significatif sur la transition vitreuse du taux de remplissage des pores pour des CPG non-silanisés²³⁷.

5.1.1. Influence de la méthode de chargement sur la transition

<u>vitreuse</u>

Les courbes DSC pour des composites IBP:SBA-15 chargés à environ 37% selon les trois méthodes (broyage, solution et fusion) sont présentées sur la Figure 79a et associées à leurs dérivés en Figure 79b. Dans un premier temps, aucun évènement ne se produit vers 75°C correspondant à la fusion des cristaux d'ibuprofène à l'extérieur des mésopores. Dans un second temps, un double saut ΔC_P est détecté vers -50°C.

[§] Les systèmes étudiés par calorimétrie sont tous en présence d'eau et réalisées dans des capsules fermées hermétiquement. L'effet plastifiant de l'eau n'étant pas étudié dans ce manuscrit (contrairement aux études par DRS), des investigations seront à mener avec une étude approfondie de l'influence de l'eau sur la thermodynamique des états confinés.



Figure 79. Courbes DSC des composites IBP:SBA-15[6nm] préparés à l'aide de trois méthodes de chargement. (a) Signaux de flux thermique et (b) les dérivées respectives par rapport à la température. Toutes les courbes sont verticalement décalées pour la visibilité.

L'ibuprofène est donc complètement chargé dans les trois composites. Sur les signaux dérivés du flux de chaleur par rapport à la température (Figure 79b), un saut Δ Cp dans le signal de flux de chaleur (Figure 79a) sera associé à un pic. Les signaux des dérivées, uniquement représentés sur la gamme de température de la transition vitreuse, montrent clairement le processus en deux étapes avec les deux pics très bien définis pour les échantillons préparés par broyage (courbe noire) et par solution (courbe rouge). Pour l'échantillon préparé par fusion (courbe bleue), malgré le fait que les deux pics soient moins bien définis, on peut tout de même voir que la transition solide-liquide s'effectue en deux étapes. Le deuxième cycle de chauffage de chaque composite (données non tracées) affiche une courbe superposée au premier cycle de chauffage. Ces courbes mettent en évidence que la transition vitreuse est similaire et ne semble pas affectée par la méthode de chargement dans le cas de l'ibuprofène confiné dans ces matrices SBA-15[6nm].

5.1.2. <u>Influence de la présence de nanocristaux sur la transition</u> vitreuse

Dans les chapitres précédents, il a été montré qu'il est possible de stabiliser des états physiques nanocristallins en coexistence avec des états amorphes en manipulant certains paramètres (tailles de pore, taux de chargement). En premier lieu, il est



Figure 80. Thermogrammes des composites (a) Para:SBA-15[9] 35%, (b) IBP:SBA-15[9nm] 35%, (c) IMC:SBA-15[6nm] 35% et (d) IMC:SBA-15[9nm] 35%. Le flux de chaleur est représenté sur la partie haute des figures et la dérivé par rapport à la température sur la partie basse. Vitesse de chauffe de 20°C/min et endotherme vers le haut. La ligne verticale localise la fusion du polymorphe en bulk utilisé lors du chargement.

intéressant d'analyser l'impact de la présence de ces nanocristaux sur la transition vitreuse. Des expériences DSC ont été réalisées à une vitesse de chauffe de 20 °C/min afin de maximiser le signal du flux de chaleur obtenu et représenté pour 4 composites : Para:SBA-15[9nm] 35%, IBP:SBA-15[9nm] 35%, IMC:SBA-15[6nm] 35% et IMC:SBA-15[9nm] 35% sur, respectivement la Figure 80a, b, c et d. Ces composites ont été judicieusement choisis pour pouvoir réaliser cette étude : les échantillons à base de carbamazépine se dégradent très facilement à haute température, et le composite IMC:MCM-41[3nm] se caractérise par une superposition des évènements thermiques

difficilement déconvoluables. Le composite de paracétamol, Figure 80a, montre un saut ΔC_p sur le signal du flux de chaleur (partie haute) qui correspond à la transition vitreuse T_{g,onset} = -6 °C auquel est associé un pic sur son signal dérivé par rapport à la température (partie basse), température décalé vers les basses températures par rapport à la Tg,bulk = 23 °C. Un évènement endothermique se produit entre 90 et 150 °C qui correspond à la fusion des nanocristaux confinés. La fusion de ces nanocristaux est très étalée et décalée vers les basses températures par rapport à la fusion en *bulk* du cristal forme I, utilisé lors du chargement par broyage mécanique. Cet abaissement est caractéristique de cristaux confinés et l'étalement en température dénote de tailles de cristallites très hétérogènes. Une fois à l'état liquide, l'échantillon est refroidi à une vitesse de 20°C/min afin de réaliser une seconde chauffe. Lors de cette seconde chauffe, seul un saut ΔC_p est observé à Lors de la seconde chauffe, courbe rouge, il ne se produit qu'un saut ΔC_p à T_{g,onset} = -6 °C dont l'intensité est plus importante et qui correspond à la nouvelle part amorphe issue de la fusion des nanocristaux. Aucun phénomène exothermique ou endothermique ne se produit après la transition vitreuse lors de la seconde chauffe. Le saut ΔC_p se produit à la même température lors des deux chauffes, c'est-à-dire avec nanocristaux confiné et sans. Ceci est d'autant plus visible sur la dérivé par rapport à la température du flux de chaleur dont le pic associé à ce saut ΔC_p à exactement la même position (T = -4 °C) et largeur (T = [-11; 4] °C) en température, l'intensité est tout de fois plus importante pour la seconde chauffe grâce à la contribution de la nouvelle part amorphe issue de la fusion des nanocristaux.

Ce comportement est analogue pour les 3 autres composites de la Figure 80 (IBP:SBA-15[9nm] 35%, IMC:SBA-15[6nm] 35% et IMC:SBA-15[9nm] 35%). Les première chauffes des 3 composites présentent le saut ΔC_p dont les valeurs sont $T_{g,onset}$ = -50 °C pour IBP:SBA-15[6nm], $T_{g,onset}$ = 21 °C pour IMC:SBA-15[9nm] et $T_{g,onset}$ = 30 °C pour IMC:SBA-15[9nm], tous à des températures plus basses que la $T_{g,bulk}$ qui sont -45 °C pour l'ibuprofène et 45 °C pour l'indométhacine. Lors de la seconde chauffe, une fois les nanocristaux fondus, est observé un saut ΔC_p à la même température qu'au premier chauffage respectif. Encore une fois, cela se vérifie sur les signaux dérivé par rapport à la température du flux de chaleur avec des positions et des largeurs identiques. Il existe cependant une différence entre les deux chauffes entre les 4 composites : les nouvelles

contributions au saut ΔC_P ne sont pas les mêmes. Pour l'ibuprofène, qui est la molécule modèle et qui est très largement étudié dans la littérature, une fois les cristaux fondu, la contribution amorphe supplémentaire se localise sur le premier saut ΔC_P à basse température associé à la population de molécule au cœur du pore selon le modèle à deux couches préétabli. Ce résultat suggère que les cristaux sont situés au cœur du canal du pore et entourés d'une couche amorphe, ce qui est en accord avec les études RMN à l'état solide dans le cas de l'acide flufénamique¹⁰⁹. Cependant, ce modèle ne semble pas être applicable pour les 3 autres composites présentés en Figure 80. La courbe dérivée par rapport à la température du flux de chaleur du composite IMC:SBA-15[9nm], Figure 80d, montre que la nouvelle contribution se situe plutôt vers les hautes températures alors que pour cette même courbe pour le composite Para:SBA-15[9nm], Figure 80a, la nouvelle contribution amorphe se répartie sur toute la gamme de température de la transition vitreuse. Cela peut s'interpréter par une redistribution de la matière amorphe lorsque la mobilité est rapide à haute température alors que les cristaux sont tout de même au centre du mésopore.

5.1.3. Influence de la taille de pore sur la transition vitreuse

Il vient d'être montré que les nanocristaux confinés n'influent pas sur la température ou la largeur de la transition vitreuse. Par conséquent, les analyses sur l'effet de la taille de pores sur la transition vitreuse sont faites sur les composites totalement amorphe ayant subi un traitement thermique pour fondre les nanocristaux si nécessaire. Le composite est refroidi à partir de l'état liquide et la transition vitreuse est analysée lors de cette seconde chauffe.

5.1.3.1. Ibuprofène

Les composites à base d'ibuprofène utilisés pour cette études sont 40% pour les matrices MCM-41[3nm], 25% pour les SBA-15[4nm], 37% pour les SBA-15[6nm] et 35% pour les SBA-15[9nm], les analyses sont représentées en Figure 81. Les vitesses de chauffes sont de 20°C/min. Les températures de transitions vitreuses déterminées grâce au signal du flux de chaleur correspond à la valeur *onset* et est indiqué sur la courbe associée, Figure 81a. Le signal dérivé par rapport à la température du flux de chaleur est tracé en Figure 81b afin d'avoir une vue plus détaillée de la transition. La Figure 81c révèle

l'influence du confinement en traçant la variation de la température de transition vitreuse T_g par rapport à celle du *bulk* en fonction de l'inverse de la taille de pore d, qui est déterminée comme étant au maximum de la distribution de la taille de pores.

On remarque que la transition vitreuse est décalée vers les basses températures lors que l'ibuprofène est confiné dans les matrices avec des T_g valant -53 °C dans les MCM-41[3nm], -53 °C dans les SBA-15[4nm], -53 °C dans les SBA-15[6nm] et -50 °C dans les SBA-15[9nm], tous plus bas que la transition du liquide trempé *bulk* à -45 °C. Les signaux dérivés par rapport à la température du flux de chaleur, Figure 81b, mettent en évidence un comportement à double- T_g , caractérisé par le double pic, dans le cas des matrices SBA-15 de 6 et 9 nm dont les maxima sont situés à -49 °C et -34°C pour les



Figure 81. Influence de la taille de pore sur la mesure de la transition vitreuse pour des composites à base d'ibuprofène. Vitesse de chauffe à 20 °C/min et endothermes vers le haut. (a) signal du flux de chaleur et (b) leurs dérivées par rapport à la température. (c) Variation de la température de transition vitreuse T_g en fonction de l'inverse de la taille de pore 1/d, la ligne en pointillés est un guide pour l'œil. Toutes les courbes sont verticalement décalées pour la visibilité.

SBA-15[6nm] et -44 °C et -34 °C pour les SBA-15[9nm]. Pour les échantillons IBP:MCM-41[3nm] et IBP:SBA-15[4nm], un très large pic structurée est observé de -55 °C à -25 °C, structuration d'autant plus marqué sur les IBP:SBA-15[4nm].

Les résultats des mesures sur les T_g montrent un comportement qui est bien connu du confinement dans des matrices de silice mésoporeuses avec un décalage vers les basses températures de la transition vitreuse^{77,82,103,129}. La représentation en Figure 81c révèle une évolution linéaire, ligne en pointillée, pour des tailles de pore supérieur ou égale à 6 nm, qui dénote d'un effet de confinement qui s'estompe pour des tailles de pore très petites où le comportement ne peut plus être décrit par cette relation linaire⁸⁰. Les tracés mettent en évidence un comportement à double-Tg dans le cas des matrices SBA-15 de 6 et 9 nm avec les deux pics dont les maxima sont situés à -49 °C et -34°C pour les SBA-15[6nm] et -44 °C et -34 °C pour les SBA-15[9nm]. D'après le modèle à deux couches préétabli¹³⁰, il semble que la taille de pore n'a pas d'influence sur la dynamique de la couche de molécules en interaction avec la matrice avec des Tg similaire (-34 °C pour le mode haute température des composites IBP:SBA-15[6nm] et IBP:SBA-15[9nm]), alors que pour la couche de cœur, qui subit l'effet de taille finie et associé à la contribution basse température, montre une Tg plus basse pour les SBA-15[6nm] (-49 °C) par rapport au SBA-15[9nm] (-42°C). Les deux matrices avec les pores les plus petits, MCM-41[3nm] et SBA-15[4nm] présentent un seul pic très large structuré. Ces matrices se comportent selon le scénario du gradient de Tg¹³⁰. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait qu'il n'est plus forcément possible de déconvoluer les deux douches et que l'effet de surface se fait ressentir dans tout le volume mésoporeux^{86,130}. La forme du pic sur le signal dérivé de l'IBP:SBA-15[4nm] tend à confirmer cette interprétation avec cette assymétrisation qui dénote des prémisses du double pic observé pour les tailles de pores plus importante. C'est également ces effets de surface qui permettent d'interpréter la perte de la relation linaire pour des pores de petite taille sur la Figure 81c, qui a été observée précédemment¹¹⁴ par diffusion neutronique et calorimétrie adiabatique.

5.1.3.2. <u>Paracétamol</u>

Les mêmes études sont présentées sur la Figure 82 dans le cas du paracétamol. Le paracétamol est un matériau qui recristallise très facilement en partant du liquide trempé lors d'une chauffe²⁰, comme le montre la courbe DSC réalisée à une vitesse de chauffe de 20 °C/min du paracétamol vitrifié par trempe du liquide sur la Figure 82a. Or, aucun phénomène exothermique n'est observé sur les traces DSC des différents composites, ce qui démontre que le paracétamol est totalement confiné dans tous les systèmes présentés. Les taux de chargement utilisés sont 35% pour les MCM-41[3nm], SBA-15[6nm] et SBA-15[9nm], et 25% pour les SBA-15[4nm]. On note que la transition vitreuse est décalée vers les basses températures lors que le paracétamol est confiné dans les matrices avec des T_g valant -16 °C dans les MCM-41[3nm], -15 °C dans les SBA-15[6nm] et -6 °C dans les SBA-15[9nm], tous plus bas que la transition du liquide trempé *bulk* à 23 °C. Le décalage vers les basses températures est plus important dans le cas du paracétamol que pour l'ibuprofène, ce qui est en accord



Figure 82. Influence de la taille de pore sur la mesure de la transition vitreuse pour des composites à base de paracétamol. Vitesse de chauffe à 20 °C/min et endothermes vers le haut. (a) flux de chaleur et (b) leurs dérivées par rapport à la température. (c) Variation de la température de transition vitreuse T_g en fonction de l'inverse de la taille de pore 1/d, la ligne en pointillée est un guide pour l'œil. Toutes les courbes sont verticalement décalées pour la visibilité.

avec la relation adaptée d'Ehrenfest¹⁰³ $\Delta T_g = T_g \cdot V \frac{\Delta \alpha \cdot 2 \cdot \Delta \sigma}{\Delta C_p \cdot d}$ qui suggère que des matériaux avec des T_g plus hautes vont subir des décalages plus importants, en considérant que les abaissement des T_g soient faibles pour que $\Delta \alpha$, $\Delta \sigma$ et ΔC_p soient considérés constants. Cela peut expliquer alors la perte de cette relation linéaire pour les pores de petites tailles qui engendrerait des ΔT_g trop important. Les signaux dérivés par rapport à la température du flux de chaleur, Figure 82b, mettent en évidence un comportement unique de T_g graduelle avec un seul pic large structuré sur le signal dérivé, associé à un seul et unique saut ΔC_p lors de la transition vitreuse. A l'instar de l'ibuprofène, le paracétamol présente un décalage de la température de transition vitreuse avec le confinement. La même évolution linaire est observée, ligne en pointillée sur la Figure 82c, pour les tailles de pores supérieur ou égale à 6 nm et une perte de ce comportement linéaire lorsque les pores sont plus petits que 6 nm.

5.1.3.3. Indométhacine

Sur la Figure 83 sont tracées ces études dans le cas de l'indométhacine. Les taux de chargement utilisés sont 35% pour les 3 matrices MCM-41[3nm], SBA-15[6nm] et SBA-15[9nm]. Le décalage de la transition vitreuse est important vers les basses températures, comme pour le paracétamol. Les transitions vitreuses de l'indométhacine confinée sont 8 °C dans les MCM-41[3nm], 21 °C dans les SBA-15[6nm] et 30 °C dans les SBA-15[9nm], tous plus bas que la T_g du liquide trempé *bulk* à 45 °C. Cela est encore une fois cohérent avec la relation d'Ehrenfest¹⁰³. Ce décalage est visible très nettement sur les dérivées par rapport à la température du flux de chaleur, Figure 83b, avec l'ensemble du pic associé à la transition vitreuse qui se décale vers les basses températues . Ces signaux dérivés mettent en évidence un comportement de T_g graduelle avec un seul pic large structuré, qui est associé à un seul et unique saut ΔC_p lors de la transition vitreuse. La Figure 83c quant à elle révèle un comportement différents des deux matériaux précédemment analysés : la relation linéaire de ΔT_g en fonction de 1/d n'est pas rompu pour les matrices les plus petites de ce travail, c'est-à-dire 3 nm.



Figure 83. Influence de la taille de pore sur la mesure de la transition vitreuse pour des composites à base d'indométhacine. Vitesse de chauffe à 20 °C/min et endothermes vers le haut. (a) flux de chaleur et (b) leurs dérivées par rapport à la température. (c) Variation de la température de transition vitreuse T_g en fonction de l'inverse de la taille de pore 1/d, la ligne en pointillés est un guide pour l'œil. Toutes les courbes sont verticalement décalées pour la visibilité.

5.1.3.4. <u>Carbamazépine</u>

Le panel de Figure 84 montre les études dans le cas de composite à base de carbamazépine. Les taux de chargement utilisés sont 35% pour les 3 matrices MCM-41[3nm], SBA-15[6nm] et SBA-15[9nm] et 25% dans pour les SBA-15[4nm]. La carbamazépine est un matériau qui recristallise facilement, que se soit lors du refroidissement à partir du liquide ou lors du réchauffage à partir du liquide trempé²⁰. Le liquide trempé recristallise lors d'une chauffe à une vitesse de 20 °C/min, caractérisée par l'exotherme vers 100 °C sur la Figure 84a. Les matériaux composites quant à eux ne présentent aucun événement exothermique associé à une recristallisation, ce qui prouve une fois de plus le succès du confinement de la totalité de la carbamazépine à l'intérieur de ces différentes matrices. La transition vitreuse est décalée vers les basses



Figure 84. Influence de la taille de pore sur la mesure de la transition vitreuse pour des composites à base de carbamazépine. Vitesse de chauffe à 20 °C/min et endothermes vers le haut. (a) flux de chaleur et (b) leurs dérivées par rapport à la température. (c) Variation de la température de transition vitreuse T_g en fonction de l'inverse de la taille de pore 1/d, la ligne en pointillée est un guide pour l'œil. Toutes les courbes sont verticalement décalées pour la visibilité.

températures par rapport au liquide trempé *bulk*. Ce décalage est visible très nettement sur les dérivée par rapport à la température du flux de chaleur, Figure 84b, avec le pic associé à la transition vitreuse et on remarque que le domaine de transition, associé à la largeur du pic, s'élargi lors que la taille de pore diminue. Sur le tracé de ΔT_g en fonction de 1/d en Figure 84c, il est clairement mis en évidence l'effet de confinement avec ce décalage de T_g. Cependant, il est difficile d'en extraire une relation linéaire comme qu'on peut avoir dans l'ibuprofène, le paracétamol et l'indométhacine.

5.1.4. Influence du taux de chargement sur la transition

vitreuse

Le taux de chargement est étudié en premier lieu en DSC pour l'ibuprofène confiné dans les matrices MCM-41[3nm], SBA-15[6nm] et SBA-15[9nm]. Des analyses par thermogravimétrie sont présentées sur la Figure 85 pour (a) les pertes de masse et (b) leurs dérivées associées pour des composites IBP:MCM-41[3nm] à 20 et 40%. L'échantillon à 40% à déjà été étudié dans le Chapitre 3, et on associe la perte rapide entre 25 et 50 °C à l'eau faiblement liée, le pic vers 150 °C à l'évaporation de l'ibuprofène de la couche de cœur et le pic large de 300 à 400 °C à la couche de surface. Il est important de noter que seulement au-delà de 400 °C il n'y a plus de variation dans la masse de l'échantillon. Cela signifie que, malgré le fait d'avoir séparé les deux pics en associant les deux couches, il existe une perte de masse faible et continue entre 150 et 300 °C. Cette remarque est d'autant plus importante pour l'échantillon à 20% qui lui ne présente qu'on très faible pic vers 100 °C, alors que le pic entre 300 et 400 °C est toujours présent. Cette perte de masse continue est donc associée à l'évaporation de l'ibuprofène sur toute la gamme de température mais probablement également à de l'eau plus fortement liée avec la matrice, ce qui explique les pertes de masse entre 50 et 100 °C. Les données, non-présentées, montrent un comportement similaire pour les matrices SBA-15[6nm] chargées à 20 et 37 %.

La Figure 86 présente les analyses DSC sur ces systèmes : Les flux de chaleur, Figure 86a, sont représentés pour les composites IBP:MCM-41[3nm] à 15, 20, 25, 33 et 40% et leurs dérivées par rapport à la température en Figure 86b. Les composites IBP:SBA-15[6nm] à 15, 20, 25, 33 et 37% sont représentés en Figure 86c et d, respectivement les signaux flux de chaleur et leurs dérivées par rapport à la température.



Figure 85. Courbe (a) ATG et (b) leurs dérivées par rapport à la température associées pour des composites IBP:MCM-41 à 20 et 40%

Les composites IBP:SBA-15[9nm] à 25 et 35% sont représentés en Figure 86e et f, respectivement les signaux flux de chaleur et leurs dérivées par rapport à la température.



Figure 86. Panel de figures représentant les flux de chaleur des composites à différant taux de remplissage pour le composite (a) IBP:MCM-41, (c) IBP:SBA-15[6nm] et (e) IBP:SBA-15[9nm] et leurs dérivées par rapport à la température associées respectivement (b), (d) et (f). Les lignes en pointillées horizontales sur les signaux flux de chaleur en (a), (c) et (e) sont des guides pour les yeux pour visualisé le saut de Δ Cp. Les lignes en pointillées verticales sur les signaux dérivés déterminent la largeur de la transition vitreuse. Vitesse de chauffe de 20 °C/min et endothermes vers le haut. Toutes les courbes sont verticalement décalées pour la visibilité.

Les lignes en pointillés horizontales sur les signaux de flux de chaleur sont des guides pour l'œil et permettent de visualiser le saut de ΔC_p qui est très léger pour les échantillons les moins chargés, et ce même à une vitesse de chauffe de 20 °C/min. Les lignes en pointillées verticales sur les signaux dérivés des flux de chaleur délimitent la largeur des domaines de la transition vitreuse. Les T_g déterminées sur les signaux des flux de chaleur sont les valeurs *onset* et elles varient entre -54 et -52 °C pour les composite IBP:MCM-41[3nm], entre -55 et -53 °C pour les IBP:SBA-15[6nm] et entre -53 et -50 °C pour IBP:SBA-15[6nm]. Il est difficile de faire ressortir une différence dans ces résultats tant les mesures sont dépendantes des lignes de bases et des tangentes appliquées dans le traitement des données lors de la détermination de la T_g, comme les barres d'erreurs le montrent les représentations ΔT_g en fonction de 1/d sur les Figure 81c, Figure 82c, Figure 83c et Figure 84c.

Les signaux dérivés par rapport à la température des flux de chaleur permettent d'avoir une vue plus détaillée de cette transition vitreuse. Le composite IBP:MCM-41[3nm] en Figure 86b s'effectue en seule une transition large caractérisé par un pic large sur le signal dérivé pour les 5 taux de chargement. Le domaine de température est également le même pour les 5 échantillons qui est localisé entre les lignes en pointillées verticales. Les composites IBP:SBA-15[6nm] en Figure 86d et les composites IBP:SBA-15[9nm] en Figure 86f quant à eux révèlent un changement de scénarios de la transition avec une transition à double-Tg lorsque les pores sont à des taux de chargement élevés à un scénario à T_g-graduelle lorsqu'on réduit le taux de chargement. Ceci est particulièrement visible sur les composite IBP:SBA-15[6nm] qui montre une assymétrisation (20 et 25%) du pic unique (15%) au fur et à mesure que le taux de chargement augmente jusqu'à obtenir une double-T_g (33 et 37%). A l'instar des MCM-41[3nm], le domaine de température de la transition est encore une fois le même et localisée par les lignes en pointillées verticales. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par Zheng et al.²³⁷ qui ne détecte pas de différences significatives sur la Tg en fonction du taux de chargement pour du glycérol et du propylène glycol confiné dans des matrices de silice non-silanisée.

5.1.5. Discussion

L'étude des différents principes actifs a confirmé un abaissement de T_g des matériaux confinés par rapport aux températures de transition vitreuse déterminées en *bulk*. Un point commun à ces études est l'observation d'une transition vitreuse très étalée par rapport à celle observée dans le *bulk*. Le cas de l'ibuprofène peut être distingué des autres par l'observation d'un double saut ΔC_p dans des domaines de température situés de part et d'autre du saut ΔC_p détecté sur le *bulk*. Cette observation d'un double saut peut être liée à l'existence de deux populations différentes de molécules (cœur et couche) dont



Figure 87. Spectres Raman de (a) l'ibuprofène (spectre noir) et le composite IBP:SBA-15[6nm]à 37%, (b) spectres du composite IBP:SBA-15[6nm]à 37% à plusieurs températures et (c) spectres du composite IMC:MCM-41 à plusieurs températures pour mettre en évidence les liaisons H.

la différence de dynamique très marquée serait inhérente à une interaction couche – surface de nature différente.

Les spectres Raman de l'ibuprofène, ibuprofène confiné et indométhacine confiné dans le domaine spectral 1500-1800 cm⁻¹ sont représentés sur la Figure 87 à plusieurs températures pour mettre en évidence les liaisons H. L'étirement de la liaison C=O du groupement carboxylique se situe vers 1640 cm⁻¹ dans le cas d'libuprofène¹⁶⁵. Il est observé une bande à 1700 cm⁻¹ lorsque l'ibuprofène est confiné qui n'est pas présente dans l'ibuprofène vitrifié *bulk*. L'apparition de cette bande est inhérente au confinement de l'ibuprofène dans les matrices de silice mésoporeuses. Ce résultat peut être interprété par une nature répulsive ou/et très directionnelle de la liaison H²³⁸ qui rend les liaisons H entre surface et PA très rigides.

Les évolutions des positions des bandes localisées à 1650 et 1700 cm⁻¹ dans le cas de l'ibuprofène confiné et les bandes localisées à 1650 et 1680 cm⁻¹ dans le cas de l'indométhacine sont tracées en Figure 88. Ces bandes montrent une évolution en température typique de vibrations d'une liaison impliquée dans une liaison H, avec une pente positive qui est la signature spectroscopique de ce type de liaisons. Lorsqu'une liaison est impliquée dans une interaction hydrogène, les modes de vibration (particulièrement ceux d'étirement qui sont fortement influencés) sont assouplis par cette interaction. Lorsque la température augmente, ces interactions hydrogène sont rompues



Figure 88. Evolution en fonction de la température de la position des bandes C=O caractéristiques des liaisons H dans (a) l'ibuprofène et (b) l'indométhacine confinés.

ce qui entraine un durcissement du mode de vibration détecté par un décalage vers les hautes fréquences de la bande Raman. Dans les deux matériaux, l'évolution de la bande apparue lors du confinement (1700 cm⁻¹ pour l'ibuprofène et 1650 cm⁻¹ pour l'indométhacine) ont des pentes différentes par rapport à la population associée au cœur (1650 cm⁻¹ pour l'ibuprofène et 1680 cm⁻¹ pour l'indométhacine). Les pentes p sont prises entre 30 et 120 °C l'indométhacine *bulk* et les 2 composites, entre -50 et -10 °C pour l'ibuprofène *bulk*, et sur toute la gamme de températures pour les 2 composites à base d'ibuprofène. Ces pentes sont reportées dans la Table 6 suivante :

Table 6. Valeurs des pentes associées à l'évolution en température des différentes bandes C=O dans l'ibuprofène et l'indométhacine

Principe actif	Bandes	Valeur des pentes p (10 ⁻² cm ⁻¹ /°C)
lbuprofène	C=O population de surface	8.9
	C=O population de cœur	5.7
	C=O bulk	5.1
Indométhacine	C=O population de surface	2.8
	C=O population de cœur	3.3
	C=O bulk	2.7

Il est notable que l'évolution en température de la bande C=O de la population de cœur est semblable à celle du *bulk* dans le cas des 2 matériaux. Le rapport de ces pentes entre la bande associée à la surface et celle associée au cœur sont $\frac{p_{surface}}{p_{core}} = 0.85$ pour l'indométhacine et $\frac{p_{surface}}{p_{core}} = 1.54$ pour l'ibuprofène. Ces résultats tendent à montrer qu'il y aurait moins de différences entre la couche de surface et la couche de cœur dans le cas de l'indométhacine par rapport à l'ibuprofène, et pourrait expliquer la double T_g. Des études supplémentaires sur des composés qui présentent une double T_g sont à envisager, tel que le salol¹³³ ou le triton X-100¹⁰⁷.

Le saut dans l'évolution de la position des bandes C=O de l'indométhacine confiné sur la Figure 88 est due aux subtiles différences dans les spectres tracés en Figure 87c. Afin de s'assurer que ce phénomène est bien physique et non un artéfact de la procédure de *fitting*, une analyse en composantes principales (ACP) a été réalisée. La Figure 89 présente les images des scores (à droite) associés aux CP1, CP2 et CP3 (à gauche) obtenues à la fin d'une CPA réalisée sur une chauffe du composite IMC:MCM-41[3nm] à 35% dans la gamme de température 20 – 50 °C, ce qui correspond à 60 spectres. L'observation des CPs et des *scores* ont permis de montrer que seules les deux premières CPs étaient significatives. A partir de la troisième CP, toutes les autres CP-s rendent compte du bruit de la mesure. Les scores des CP1 et CP2 montrent des changements brusques à 30 °C qui correspondent



Figure 89. Scores (à droite) associés à aux composantes principales (à gauche) CP1, CP2 et CP3 (de haut en bas) obtenus après une ACP réalisée sur les spectres de 20 à 50 °C (60 spectres) lors d'une chauffe du composite IMC:MCM-41 à 35%.

exactement à la température où le saut dans l'évolution de la position de la bande à 1680 s'effectue. Les CP1 et CP2 reflètent tous deux un même évènement physique mais via deux signatures différentes, donc deux CPs qui présentent le changement brutal à la même température.

Lorsque le taux de chargement pour l'ibuprofène confiné dans les 2 matrices SBA-15, le double saut ΔC_p se devient un seul saut ΔC_p large. Les différences entre la couche de surface et la couche de cœur réduiraient en diminue le taux de chargement et changerait le scénario à double T_g par un scénario a T_g graduelle. Cela se confirme avec la structuration moins marquée sur les bandes de l'amorphe à 1650-1680 cm⁻¹ de l'indométhacine confiné à des taux de chargement de 20 et 35 %, Figure 72, qui dénote d'une différence moins marquée entre les couches. L'étude de mésopores à surface fonctionnalisée pour modifier le type d'interaction entre la matrice et la molécule confinée est une perspective intéressante pour éclairer ce point.

Les analyses menées conjointement sur IBP et IMC peuvent apporter de premières informations sur les mécanismes de transition vitreuse et sur la stabilité de l'état amorphe confiné. L'analyse des liaisons H dans les 2 matériaux indique 2 types d'interactions très différentes certainement entre la surface et les molécules. L'influence de la surface est très probablement moins forte sur la population de molécules en surface dans le cas de l'IMC par rapport à l'IBP. De ce fait, les 2 populations (surface et cœur) ont des comportements dynamiques très proches avec des interactions via liaisons H similaires et un seul saut ΔC_p associé à la transition vitreuse détectée, mais étendu sur un domaine de température étendu. Il est notable que la mobilité moléculaire de l'IMC confiné est plus rapide que celle de l'IMC en bulk. L'IBP se caractérise par des interactions molécules surfaces très originales peut-être très directionnelles qui auraient pour effet de durcir la liaison C=O. Une conséquence majeure est de présenter 2 comportements dynamiques différenciables et associés à deux Tg différentes correspondant à des transitions vitreuses d'une population de couche en surface et à une population de cœur. La mobilité moléculaire de la population de la couche de surface plus lente que celle du bulk peut être reliée aux interactions H très rigides entre la surface des pores et les molécules de surface. Une perspective intéressante à ce travail consistera à analyser d'autres composés moléculaires présentant un double saut ΔC_p à la transition vitreuse.

5.2. <u>Mobilité moléculaire de l'ibuprofène</u> <u>confiné</u>

La DSC n'est pas la technique la plus adaptée pour sonder les aspects relatifs aux dynamiques moléculaire. Pour mieux comprendre l'influence du taux de remplissage sur la dynamique moléculaire des matériaux confinés, la DRS est utilisée en complément de la DSC et permet d'avoir une information sur la dynamique moléculaire sur une plage de températures et de fréquences extrêmement large. L'ibuprofène est utilisé pour réaliser ces études comme molécule modèle puisque qu'il existe déjà de nombreuses études par DRS sur l'ibuprofène^{162,239,240} ainsi que l'ibuprofène confiné dans des matrices de silice mésoporeuses^{116,132,241}.

5.2.1. Etat de de l'art de l'ibuprofène bulk et confiné par

spectroscopie de relaxation diélectrique

La mobilité moléculaire de l'ibuprofène a été étudiée à de nombreuses reprises par DRS^{162,239}, MD²⁴² et RMN²⁴³. L'ibuprofène est un matériau qui recristallise très difficilement au refroidissement à partir de l'état liquide ce qui a permis d'étudier sa mobilité moléculaire sur toute la gamme de température du liquide sous-refroidi en évitant la cristallisation¹⁶². Brás et al ont détecté de multiples relaxations pour l'ibuprofène : relaxation- γ , relaxation- β_{JG} , relaxation- α et relaxation-D. Ces relaxations sont mises en évidence sur la Figure 90. La dépendance en température des temps de relaxations de ces différents processus sont représentés sur la Figure 91.

5.2.1.1. Relaxation-γ

Le pic de relaxation- γ pour des températures T < T_g est large et assymétrique (Figure 90a) dont les paramètres de *fits* sont $\alpha_{HN} = 0.5$ et $\beta_{HN} = 0.4$. Ces paramètres sont différents pour des températures supérieures à T_g (Figure 90b) avec $\alpha_{HN} = 0.6-0.8$ et $\beta_{HN} = 1$. La dépendance en température du temps de relaxation T_Y est représentée sur la carte



Figure 90. Partie imaginaire de la permittivité diélectrique ε " en fonction de la fréquence pour plusieurs températures pour des températures (a) de 191 K à 229 K (état vitreux) et (b) de 233 K à 323 K (état liquide sous-refroidi). (référence ¹⁶²)

de relaxation en Figure 91. Cette représentation montre que la relaxation- γ possède un comportement Arrhénius caractérisé par une droite sur cette figure. Les paramètres de *fits* sont E_{a, γ} = 27²⁴¹ - 30¹⁶² kJ/mol et T_{∞,γ} = (6 ± 4) × 10⁻¹⁶ sec¹⁶² – 1.7 × 10⁻¹⁴ sec²⁴¹.

Ce processus de relaxation est associé à la torsion -CCCO²⁴², liée en quelque sorte à la torsion carboxyle –COOH^{162,242,243}. Cette interprétation mise en évidence par des simulaition MD²⁴² explique la faible influence des liaisons hydrogène intermoléculaire sur ce processus de relaxation. Ce mouvement est schématisé sur la Figure 92a.

<u>5.2.1.2. Relaxation-β_{JG}</u>

Le pic de relaxation- β_{JG} est large et symétrique et se *fit* avec une fonction HN dont les paramètres sont $\alpha_{HN} = 0.45$ et $\beta_{HN} = 1$. La dépendance en température du temps de relaxation τ_{β} sur la Figure 91 montrent un comportement Arrhenius dans le domaine vitreux mais qui présente un fort changement à l'approche de T_g. Ce comportement est discuté dans le cadre du *Coupling Model* et les résultats expérimentaux sur τ_{β} sont en accord avec ce modèle¹⁶². Les paramètres de *fits* sont E_Y = 51²⁴¹ - 52¹⁶² kJ/mol et τ_{∞} = (3 ± 4) × 10⁻¹⁶ sec¹⁶² – 7 × 10⁻¹⁷ sec²⁴¹.

La relaxation- β_{JG} est, dans l'interprétation de Johari et Goldstein³³, un mouvement local de la molécule entière et initie la relaxation- α . Une façon de rationaliser le changement de l'énergie d'activation du processus β_{JG} à l'approche de T_g est de supposer que le taux de relaxation réel dépend du volume libre. Puisque le volume libre augmente



*Figure 91. Temps de relaxation en fonction de l'inverse de la température pour les processus de relaxation de l'ibuprofène en bulk. (référence*¹⁶²)

en passant la transition vitreuse, cela accélère le taux de relaxation qui résulte en une augmentation correspondante de l'énergie apparente d'activation³³.

<u>5.2.1.3. Relaxation-α</u>

Le pic de relaxation- α est large et assymétrique et se *fit* avec une fonction HN dont les paramètres sont $\alpha_{HN} = 0.81^{162}$ et $\beta_{HN} = 0.52^{162}$, ce qui donne un $\beta_{KWW} = 0.50^{162} - 0.52^{241}$ – 0.55¹⁶¹. La dépendance en température du temps de relaxation τ_{α} sur la Figure 91 montre un comportement de type VFTH qui dénote d'un mouvement coopératif. La relaxation- α de l'ibuprofène a cependant besoin de deux VFTHs distinctes selon la gamme de température étudiée¹⁶², mis en évidence par le traitement de donnés par dérivation $[d(-\log(\tau))/dT]^{-0.5}$. Les paramètres de ces deux VTFHs sont $\tau_{\infty,1} = 10^{-14}$ s, B₁ = 1450 K et T_{0,1} = 187 K et $\tau_{\infty,2} = 10^{-12}$ s, B₂ = 800 K et T_{0,2} = 206 K¹⁶².



Figure 92. Représentation schématique de la torsion –CCCO et –COOH dans l'ibuprofène. (b) Conformation syn et anti pour l'ibuprofène R. (référence ^{242,245})

La relaxation-α reflète la réorientation de molécules entières, ce qui entraîne des changements dans la structure locale et un mouvement coopératif²⁴. Cette relaxation est associée à la dynamique de la transition vitreuse.

5.2.1.4. Relaxation-D

Le pic de relaxation-D se *fit* avec une fonction de Debye, soit une fonction HN dont les paramètres sont $\alpha_{HN} = 1$ et $\beta_{HN} = 1$. La dépendance en température du temps de relaxation τ_{α} sur la Figure 91 montrent un comportement de type VFTH qui semble suivre l'évolution de la relaxation- α . Les paramètres du *fit* VTFH sont $\tau_{\infty} = 10^{-12}$ s, B = 1400 K et $T_0 = 190$ K.

La relaxation-D présente des caractéristiques similaires à celles que l'on trouve dans de nombreux liquides formant des liaisons-H rapportés comme étant de type Debye, observés à des fréquences inférieures à celles du processus- α et sans signature calorimétrique²⁴⁴. Ce processus est due à la conversion syn-anti interne du groupement carboxylique O=C-O-H²⁴⁵, Figure 92b. Le groupement carboxylique étant à l'origine des interactions intermoléculaires formant les agrégats par liaisons hydrogènes, il est nécessaire d'avoir une mobilité suffisante pour permettre le changement de conformation,

ce qui explique que les temps de relaxations du processus-D suivent les temps de relaxation du processus- α avec un comportement de type VFTH.

5.2.1.5. Ibuprofène confiné dans des matrices de silice

<u>mésoporeuses</u>

Dans le cas de l'ibuprofène confiné dans des matrices de silice^{116,132}, les 4 relaxations de l'ibuprofène en *bulk* sont détectées auxquelles s'ajoute une 5^{ème} relaxation : la relaxation-S^{116,118,132}, Figure 93. Ce processus est associé au comportement dynamique des molécules d'ibuprofène en interaction avec la matrice au niveau des parois.

La Figure 94 met en évidence, par une représentation en isochrone $\varepsilon'(T)$, l'effet du confinement abaissant la température de la relaxation- α par rapport au *bulk* de 20 et 30 °C pour l'ibuprofène confiné dans, respectivement, les SBA-15 (8.6 nm) et les MCM- 41 (3.6 nm). Le processus-S est observé sensiblement à la même température pour les deux matrices, puisque la nature de l'interaction entre les molécules d'ibuprofène et les groupes silanol est la même dans les deux matrices de silice.

La Figure 95 présente la carte de relaxation des différents systèmes : a) pour les relaxations visibles dans le *bulk* et les systèmes confinés et b) les relaxations-S et -D supplémentaires dans les composites d'ibuprofène. Les temps de relaxation extraits pour les processus γ , β_{JG} et α reflètent bien l'influence des effets de taille finie par rapport au comportement en *bulk* : le processus plus local γ reste pratiquement inchangé, ce qui



Figure 93. Partie imaginaire de la permittivité diélectrique ε " en fonction de (a) la température et (b) de la fréquence pour 3 températures (référence ¹¹⁶).



Figure 94. Partie réelle de la permittivité ε ' *représentée en isochrone à 0,1 Hz pour l'ibuprofène confiné dans les matrices MCM-41 et SBA-15 par rapport au bulk (référence* ¹¹⁸).

signifie que les mouvements d'échelle de longueur inférieurs à 3,6 nm sont impliqués dans ce mode de relaxation secondaire. Des écarts sont visibles pour les processus β_{JG} et α , qui deviennent plus importants à mesure que l'échelle de longueur derrière le processus analysé est élevée. En effet, lorsque la taille de pore diminue, le processus Johari-Goldstein β_{JG} , qui n'est pas aussi local que la relaxation- γ , devient plus rapide par rapport au *bulk* et sa trace pour les systèmes confinés dévie, et possède une pente plus faible



Figure 95. Carte de relaxation des différents systèmes pour a) les relaxations visibles dans le bulk et (b) les relaxations-S et - D_s supplémentaires dans les composites d'ibuprofène(référence ¹¹⁸).

dans le verre, correspondant à une énergie d'activation inférieure. Les changements les plus spectaculaires se produisent pour le processus- α . Les traces respectives passent d'une dépendance VFTH en *bulk*, dont la courbure reflète la nature coopérative sous-jacente du procédé α , à un comportement de type Arrhenius, dont le décalage est plus important lorsque la taille de pore est plus petite. Cela signifie que le confinement interfère avec l'échelle de longueur du mouvement coopératif sous-jacent à la dynamique de la transition vitreuse. Les valeurs obtenues sur T $_{\infty}$, issue des *fits* Arrhenius des relaxation- α en confinement, sont faibles par rapport aux fluctuations d'orientation locales à l'état liquide typiques de 10⁻¹² - 10⁻¹⁴ s, ce qui indique qu'un certain degré de coopérativité affecte encore la dynamique de transition vitreuse, mais qu'il est plus faible pour les pores de plus petite taille.

5.2.2. <u>Etude de l'ibuprofène</u>

5.2.2.1. Ibuprofène bulk

Bien que l'ibuprofène *bulk* ait déjà été étudié^{162,241}, un étude a tout de même été réalisée afin d'avoir les données dans les mêmes conditions expérimentales que l'ibuprofène confiné. Les signaux des parties réelle et imaginaire, respectivement ε ' à 0.1



Figure 96. Représentation isochrones des parties (a) réelle et (b) imaginaire de la permittivité diélectrique ε^* pour l'ibuprofène vitrifié par trempe du liquide. Données obtenue au chauffage lors d'isothermes à de multiples températures. Les lignes rouges correspondent aux fits (fonctions Gaussiennes) associés aux différentes relaxations nommées sur la figure (b).

Hz et ε" à 0.6 Hz, obtenus lors d'isothermes et tracés en représentation isochrones pour l'ibuprofène vitrifié par trempe du liquide est présenté en Figure 96. Les données sont tronquées sur la Figure 96a à 30 °C et à 0 °C pour la Figure 96b. Contrairement à l'étude de Brás et al¹⁶², le fait de réaliser les mesures lors d'une montée en température entraine la recristallisation de l'ibuprofène visible sur la Figure 96a. Le premier saut Δε' correspond à la relaxation- α vers -45 °C à une fréquence de 0.1 Hz et la chute brutale sur ϵ ' vers -10 °C correspond à la cristallisation en phase II de l'ibuprofène. La fusion de la phase II et recristallisation immédiate en phase I est observable entre 10 et 20 °C (Tm,II = 17 °C^{163,246}). La Figure 96b illustre la procédure de fitting en isochrones pour les différentes relaxations de l'ibuprofène en bulk. Il est possible d'analyser la représentation isochrone de ɛ'' en fonction de la température. Le signal peut être décrit comme une superposition de k fonctions gaussiennes²⁴⁷. Cette méthode s'est avérée utile lorsque l'analyse des spectres de pertes diélectriques dans le domaine fréquentiel est très difficile, pas réellement nécessaire pour le bulk mais qui sera d'une grande utilité pour les matériaux confinés. Bien que la relaxation- β_{JG} soit distinguable sur la Figure 96b, la résolution et l'intensité de cette dernière ne permet pas de représenter la dépendance en température du temps de relaxation sur une carte de relaxation. Cela peut notamment s'expliquer par la faible quantité d'ibuprofène utilisée dans ce travail.

Les Figure 97a et b montrent les parties imaginaire de la permittivité ε " acquis dans la gamme de fréquences disponibles couvrant un large intervalle de température allant du verre (Figure 97a) à l'état liquide sous-refroidi (Figure 97b). Les relaxations identifiées précédemment sont également clairement distinguables dans cette représentation : la relaxation- γ dans le domaine vitreux (Figure 97a) et les relaxation- α et relaxation-D dans le domaine liquide sous-refroidi (Figure 97b). La relaxation- γ est bien décrite par une fonction HN dont les paramètres sont $\alpha_{HN} = 0.4$ et $\beta_{HN} = 0.4$, proche des paramètres de la littérature¹⁶². La relaxation- α est caractérisée par des paramètres $\alpha_{HN} = 0.81$ et $\beta_{HN} =$ 0.57 (soit $\beta_{KWW} = 0.53$) ce qui est en accord avec la forme spectrale des relaxations- α établie dans la littérature^{161,162,241}. La relaxation-D est décrite par des paramètres $\alpha_{HN} = 1$.



Figure 97. Partie imaginaire ε " en représentation isothermes pour de l'ibuprofène vitrifié par trempe du liquide lors d'une chauffe dans le domaine (a) vitreux et (b) liquide sous-refroidi.

Ces différents paramètres ont été maintenus constants lors des procédures de *fittings* sur toutes les températures. En extrayant le temps de relaxation à chaque température (représentation isothermes) et à chaque fréquence (représentation isochrones), il est possible de tracer la carte de relaxation de l'ibuprofène *bulk*, en Figure 98, Les données obtenues par *fitting* en isochrone (symbole plein) se superposent parfaitement avec celles obtenues par *fits* isothermes (symbole creux) pour les relaxations- α et D et un léger décalage pour la relaxation- γ (à l'état vitreux)mais qui n'impact par la pente de la droite, en accord avec la littérature¹⁶².

La dépendance du temps de relaxation pour le processus-y en fonction de l'inverse de la température se caractérise par une droite dans la représentation d'une carte de relaxation, comme le montrent les données en Figure 98, comportement attendu pour un mouvement localisé et non-coopératif. La dépendance en température des temps de relaxation des processus secondaires suit une loi d'Arrhenius :

$$\tau = \tau_{\infty} exp\left[\frac{E_a}{RT}\right]$$

De cette équation, il est possible de ressortir deux paramètres, τ_{∞} et E_a, qui valent respectivement (3 ± 2) × 10⁻¹⁴ s et 28.9 ± 0.1 kJ/mol, ces paramètres sont les valeurs moyennes entre les données isochrones et isothermes¹⁶². Le facteur pré-exponentiel représente, dans la limite de température élevée, des temps de relaxation de l'ordre de



Figure 98. Carte de relaxation (temps de relaxation $-Log(\tau)$ en fonction de 1000/T) pour les D, α et γ dans l'ibuprofène en bulk lors de fit en isochrones et en isothermes. Les traits en pointillés correspondent aux courbes de fitting

 $10^{-13} - 10^{-14}$ s qui décrivent les fluctuations d'orientation locales à l'état liquide²² et en accord avec les paramètres obtenus dans la littérature^{162,241}.

Les temps de relaxation des processus- α et D, quant à eux, suivent une loi VFTH:

$$\tau = \tau_{\infty} exp\left[\frac{B}{T - T_0}\right]$$

Dont les paramètres sont $\tau_{\infty,\alpha} = (4 \pm 2) \times 10^{-15}$ s, $B_{\alpha} = 1920 \pm 30$ K et $T_{0,\alpha} = 178.3 \pm 0.5$ K pour la relaxation- α et sont $\tau_{\infty,D} = 10^{-14} - 10^{-16}$ s, $B_D = 2300 \pm 250$ K et $T_{0,D} = 173 \pm 4$ K pour la relaxation-D. La température de transition vitreuse issue d'expériences DRS est décrite comme le temps de relaxation à 100 secondes (soit -Log(τ)=-2) et vaut ici -48 °C. Ces paramètres diffèrent de ceux de la littérature du fait que pour réaliser le *fitting* il n'a été utilisé qu'une seule fonction VTFH alors qu'il est nécessaire d'en utiliser deux¹⁶². Cependant, la réalisation de l'expérience lors d'une montée en température entraine la recristallisation de l'ibuprofène qui ne permet pas d'avoir les points à hautes températures nécessaire pour réaliser un *fit* à 2 VFTHs.
5.2.2.2. Ibuprofène confiné : protocole et conditions expérimentales

Le protocole expérimental pour l'étude de l'ibuprofène confiné dans les matrices de silice mésoporeuses est présenté en Figure 99a. La température est au préalable abaissée jusque -150 °C à une vitesse de refroidissement de 5 °C/min, puis les mesures sont réalisées lors d'isothermes tous les 2 °C, qui correspond à environ 6 minutes d'isothermes. La vitesse de chauffe équivalente est estimée à environ 0.3 °C/min. Lors de la première séquence, la température est arrêtée à 50 °C et maintenu pendant 1 heure pour permettre l'évaporation de l'eau adsorbée. La température est de nouveau abaissée à une vitesse de refroidissement de 5 °C/min jusque -150 °C pour réaliser une deuxième séquence d'isothermes jusque 100 °C. La troisième séquence est la réplique identique de la deuxième séquence. Le protocole des expériences de DRS implique de réaliser de multiple isothermes d'environ 6 minutes. Cela pourrait induire une variation du taux de chargement due à l'évaporation de l'ibuprofène lorsque ces isothermes sont réalisées dans la gamme haute température du protocole. Cela poserait indubitablement un problème dans le cas d'une étude de l'influence du taux de chargement. La Figure 99b



Figure 99. (a) Protocole expérimental des expériences de DRS. (b) Courbes ATG d'un composite IBP:SBA-15[6nm] à 20% avant et après l'experience de DRS.

montre les courbes ATG d'un composite IBP :SBA-15[6nm] à 20% avant et après l'expérience de DRS et les résultats mettent en évidence qu'il n'y a aucune variation dans la perte de masse, soit aucune variation dans la quantité d'ibuprofène à l'intérieur du composite. De plus, Les courbes présentent également le même profil de perte de masse. On peut en conclure que la couche de molécules de cœur reste inchangée (pas d'évaporation de molécule) et que les matrices récupèrent la quantité d'eau adsorbée perdu lors des expériences de DRS.

Les analyses de la mobilité des matériaux confinés sont effectuées après traitement thermique pour évaporer cette eau^{71,107,116,132}. L'eau possède un moment dipolaire très important (1.855 D, NIST Standard Reference Database 117) et peut largement dominer la réponse du signal diélectrique. La Figure 100 montre l'influence de



Figure 100. Partie (a) réelle et (b) imaginaire de la permittivité diélectrique de composite IMC:MCM-41 à 40% lors de la première et de la troisième montée en température. (c) Comparaison des partie imaginaire du composite IBP:MCM-41 à 40% avec les matrices brutes (avant et après évaporation de l'eau).

l'eau dans un composite IBP:MCM-41[3nm] à 40% dont 2 températures, -10 et 10 °C, sont représentées, et ce lors de la première série d'isothermes et lors de la troisième série. Sur la Figure 100a est tracé la partie réelle de la permittivité ε '. En partant des hautes fréquences, on observe un saut $\Delta \epsilon$ ' dans les données de la première série suivi d'une augmentation très importante du signal. Le saut caractérise la relaxation-S alors que l'augmentation rapide du signal est associée à une relaxation de type MWS, qui correspond à la polarisation due à l'accumulation de charges à l'interface (ou en interphase) entre les composants des systèmes hétérogènes²⁴⁸. Sur la Figure 100b est tracé la partie imaginaire de la permittivité ε ". Ces données montrent que dans le cas où l'eau adsorbée est présente, dans la série 1, la relaxation-S est visible à T = 10 °C mais est très fortement perturbée par la contribution MWS. Elle est complètement submergée dans la courbe à T = -10°C. Dans le cas de la deuxième série, la relaxation-S est parfaitement définie pour les 2 températures, seulement petite contribution de la composante MWS sur les données à 10 °C est visible. La Figure 100c présente la partie imaginaire de la permittivité diélectrique ɛ" en échelle logarithmique pour le composite IBP:MCM-41[3nm] à 40% et les matrices brutes. La quantité d'eau est déterminée, par thermogravimétrie, comme étant de 1.5 % dans le composite et de 3.1 % pour les matrices brutes en considérant la perte de masse de l'ambiante à 75 °C (perte de masse de 3.9 % pour les matrices brutes à 800 °C). Bien que l'eau soit en proportion minime dans le composite lors de la première montée en température (ronds rouges), l'intensité du signal ε" à hautes fréquences est 1 à 2 ordres de grandeur supérieurs par rapport à l'intensité après traitement thermique à 100 °C lors de la 3^{ème} montée (ronds bleus). Le signal des matrices brutes lors de la première montée présente également une réponse très intense malgré la présence de seulement 4% d'eau. Après le traitement thermique à 100 °C, aucun signal n'est détecté dans les matrices MCM-41[3nm]. Cela démontre que (i) le traitement thermique adéquat pour évaporer l'eau adsorbée est une montée jusque 100 °C et non une isotherme d'une heure à 50 °C, comme le montre la petite perte d'intensité entre la 2^{ème} et 3^{ème} montée en température sur le composite et (ii) le signal dans les composites correspond uniquement à l'ibuprofène.

La série analysée par la suite est de ce fait la 3^{ème} du protocole. Nous cherchons à étudier la dynamique moléculaire de l'ibuprofène confiné sans l'influence de l'eau adsorbée.

5.2.2.3. Influence de la méthode de chargement

La méthode de chargement la plus répandue et celle qui est utilisée notamment dans la littérature pour l'ibuprofène confiné est le chargement par solution. L'influence de la méthode de chargement est analysée sur un composite IBP:SBA-15[9nm] à 35% obtenus par chargement par broyage et par chargement par solution sur les partie réelle ε ' et imaginaire ε '' de la permittivité diélectrique tracées en Figure 101a et b respectivement. Les analyses sont réalisées sur des échantillons totalement amorphes : l'échantillon élaboré par solution l'est à l'origine alors que l'échantillon élaboré par broyage est partiellement nanocristallisé. Ces cristaux sont fondus lors du protocole expérimental et est, lors de la série analysée, totalement amorphe. Les échelles sont arbitraires de façon à faire ressortir plus intensément les évènements. La fréquence représentée est 0.1 Hz de manière à séparer le mieux possible les processus-S et - α qui viennent se superposer à haute température (ou à haute fréquence)¹¹⁸.

La partie réelle ε ', Figure 101a, présente un saut $\Delta \varepsilon$ ' en plusieurs étapes caractérisant les relaxations- α , -S et -D_s, respectivement des basses vers les hautes températures, ainsi que la polarisation MWS associée à l'augmentation du signal à haute température. Ces relaxations sont plus facilement distinguables sur la partie imaginaire ε '' ainsi que la relaxation- γ , Figure 101b.

Les évènements que présentent ces courbes selon la méthode de chargement sont parfaitement superposés. De plus, la ligne en pointillés marque l'emplacement de la relaxation- α qui correspond à la température déterminée grâce aux tangentes sur le signal ϵ ', traitement de données déjà utilisé pour mettre en évidence cette relaxation dans des systèmes confinés¹¹⁸. Ces résultats mettent clairement en évidence que la méthode de chargement n'influe pas sur la dynamique de l'ibuprofène confiné, à l'instar des conclusions émises lors des études de l'influence de la méthode de chargement par DSC et spectroscopie Raman.





5.2.2.4. <u>Influence du taux de chargement sur la dynamique</u> moléculaire

L'influence du taux de chargement sur la dynamique moléculaire est analysée plus en détails par DRS. Un total de 6 composites à base d'ibuprofène sont utilisés dans cette étude : IBP:MCM-41[3nm] à 40% et à 20%, IBP:SBA-15[6nm] à 37% et 20% et IBP:SBA-

15[9nm] à 35% et 20%. Les valeurs des taux de remplissage respectifs sont données dans la Table 7 suivante :

Table 7. Conversion taux de chargement - taux de remplissage pour les 6 échantillons à base d'ibuprofène analysés.

	Loading degree (wt%)	Filling degree (V%)
IBP:MCM-41[3nm] 20%	20	21
IBP:MCM-41[3nm] 40%	40	56
IBP:SBA-15[6nm] 20%	20	28
IBP:SBA-15[6nm] 37%	37	67
IBP:SBA-15[9nm] 20%	20	22
IBP:SBA-15[9nm] 35%	35	47

La Figure 102 représente les parties imaginaires en isochrones ε "(T) des permittivités diélectriques des taux de chargement (a) optimaux et de (b) 20%, pour les 3 matrices utilisées dans ce travail. Pour les taux de chargement optimaux, les courbes présentent un processus dominant associé à la relaxation-S dont le maximum se situe vers -30 °C pour une fréquence de 0.1 Hz. Pour les taux de chargement à 20%, on observe des pics structurés qui dénotent des différentes relaxations qui existent dans ces systèmes (α , S et D_s). Le maximum d'intensité se situe vers -60 °C. Ici, c'est la dynamique globale de l'ibuprofène confiné qui est sondé, et ces résultats tendent à montrer qu'il



Figure 102. Partie imaginaire ɛ'' de la permittivité diélectrique pour 3 tailles de pores avec des taux de chargement de (a) optimaux et (b) 20%.

existe une forte corrélation entre taux de chargement et dynamique des matériaux confinés.

Le panel de Figure 103 montre la dépendance en température des parties imaginaires en isothermes de la permittivité diélectrique ε "(*f*) pour les 3 matrices et en comparant les taux de chargement pour chacune d'entre elles (partie haute et partie basse). Contrairement aux résultats présentés dans la littérature^{116,118,132}, nos spectres ne présentent pas de comportement bimodal bien défini pour pouvoir réaliser une procédure de *fitting* « S + α ». Cependant, la forme spectrale des processus transcrit



Figure 103. Comparaison des taux de chargement pour les 3 matrices en représentation isothermes de la partie imaginaire de la permittivité diélectrique ε ".

l'existence de ces relaxations multiples par le fait qu'elle varie énormément en fonction de la température. A noter que les pics de relaxation associés aux processus S et α déconvolués possèdent des paramètres α_{HN} et β_{HN} constants^{116,132}. L'affinement des pics de relaxation observés dans nos travaux lorsque la température augmente pourrait être lié à la dépendance en température différente des temps de relaxation de chaque relaxation. A l'approche de T_g, le processus-S ralentie plus rapidement que le processus α et induirait cette forte assymétrisation du pic de relaxation principale observée ici.

Les résultats montrent qu'il existe des différences importantes sur la dynamique de l'ibuprofène confiné dans les 3 matrices en fonction du taux de chargement. Ces différences sont d'autant plus marquées que la taille de pore est petite. Par exemple, pour les composites IBP:MCM-41[3nm] (composite avec les différences les plus marquées), le pic de relaxation principale pour T = -50 °C pour un chargement à 20 % (courbe noire, en haut), présente un maximum visible situé entre 1 et 10 Hz. Dans le cas d'un chargement à 40%, seul l'extrémité du pied haut fréquence du pic de relaxation est visible. Cela révèle des temps de relaxation séparés par plusieurs décades. Dans la littérature, il est intéressant à noter que la dynamique de l'acétonitrile confiné dans des pores de 2 à 4 nm étudié par simulation MD^{249,250} a été décrite par un modèle à deux couches avec échanges de molécules^{124,249–251}. Leurs résultats montrent que l'échange est un élément important de la dynamique de réorientation de l'acétonitrile confiné. Il a également été montré que l'acétonitrile confiné forme une structure bicouche avec deux sous-couches orientées antiparallèlement et que l'effet de stratification peut se propager dans les régions centrales²⁵¹. En se basant sur ces résultats, il est possible d'interpréter nos données pour expliquer l'impact du taux de chargement sur la dynamique moléculaire de l'ibuprofène confiné. Lorsque le taux de chargement augmente, cette composante d'« échange » deviendrait de plus en plus intense et entrainerait un couplage dynamique entre les différentes couches de molécules d'ibuprofène. De ce fait dans les composites chargés à des taux élevés, la dynamique globale de l'ibuprofène confiné semble pilotée par la couche la plus lente, la couche de surface.

Dans le panel de Figure 104 sont représentées les parties imaginaires ε' de la permittivité diélectrique normalisés par rapport à l'intensité maximal de la relaxation principale. Pour se faire, l'intensité du spectre est divisé par l'intensité maximal ε''_{max} et il



Figure 104. Représentation normalisée sur la relaxation principale des spectres diélectriques ε" pour les 6 matériaux composites étudiés.

en va de même pour la fréquence, divisée par f_{max}. Cette représentation permet de comparer la forme des spectres d'un même échantillon à différentes températures. Ces résultats montrent que pour l'ibuprofène confiné, lorsque la température diminue, un élargissement significatif se produit du pic de relaxation, à l'exception du composite



Figure 105. Procédure de fitting des formes spectrales réalisée sur le composite IBP:MCM-41 à 40%. Les données sont en points et les fits HN en ligne pointillés.

IBP:MCM-41[3nm] à 40%. Les données tendent à montrer que l'effet de cet élargissement est amplifié lorsque les taux de chargement diminuent. Une procédure de *fitting* est réalisée à l'aide d'une seule fonction HN dont un exemple est tracé sur la Figure 105b. Ce type d'analyse a été adaptées lors d'une étude du naproxène confiné dans matrices de 3 tailles différentes¹⁴⁹, lorsque les spectres ne montrent pas un comportement bimodale bien distinctif. La contribution à basses fréquences correspond à la polarisation MWS, comme le montre l'augmentation de ε ' vers les basses fréquences (Figure 105a). Les paramètres des différents *fits* réalisés sur toutes les températures où la relaxation est bien définie, et ce pour tous les échantillons, sont tracés en Figure 106. Le paramètre α_{HN} , Figure 106a, est systématiquement plus petit pour l'ibuprofène confiné par rapport à l'ibuprofène en *bulk*.

De plus, les résultats ne montrent aucune influence significative sur ce paramètre α_{HN} de la taille de pore ou du taux de chargement. Un élargissement de la relaxation principale pour des systèmes confinés a été observée pour de nombreux systèmes molécules-matrices^{71,72,133,149,252}. Ceci est cohérent avec un processus distribué où chaque dipôle relaxant subit des environnements moléculaires différents¹⁴⁹ et aussi avec les largeurs des transitions vitreuses observées en DSC qui sont beaucoup plus larges en confinement par rapport au *bulk*. Les paramètres β_{HN} , Figure 106b, diminuent lorsque



Figure 106. Paramètres caractérisant la forme spectrale de la relaxation principale des différents composites à base d'ibuprofène, ainsi que le bulk en fonction de la température. En (a) Le paramètre α_{HN} et (b) le paramètre β_{HN} . la température diminue ce qui démontre bien la séparation de dynamiques entre la couche interfaciale et de la couche de cœur.

L'analyse du processus- γ de l'ibuprofène confiné à de faible taux de chargement, quelle que soit la matrice, n'est pas possible du fait que le pic de relaxation n'est pas clairement défini dans ces systèmes, comme le montre la Figure 107. Dans cette figure, les lignes en pointillées sont des guides pour l'œil pour visualiser la relaxation- γ , qui est difficilement observable sur le composite IBP:MCM-41[3nm] à 20%. Ce qu'il est possible



Figure 107. Spectres diélectriques ε'' des composites à 20% d'ibuprofène confiné dans des MCM-41 (rouge), SBA-15[6nm] (bleu) et SBA-15[9nm] (vert). Les lignes en pointillés sont des guides pour les yeux.

tout du moins de conclure, c'est que la relaxation-γ est bien observée pour les 3 composites à des taux de chargement de 20%.

5.2.2.5. Dynamique moléculaire : carte de relaxation

La dépendance en température du temps de relaxation est étudiée à l'aide de la représentation en cartes de relaxation, comme décrit dans la section 5.2.1. Sur la Figure 108 sont tracées les courbes pour les échantillons à (a) taux de chargement optimaux et (b) à 20%. Comme vu précédemment, le processus de *fitting* a été réalisé à l'aide d'une seule fonction pour sonder la dynamique globale de l'ibuprofène confiné. Les échantillons à taux de chargement optimaux (Figure 108a) présentent un comportement non linéaire qui reflète un comportement de type VFTH alors que les échantillons à taux de chargement de 20% ont un comportement linéaire qui révèle un comportement de type Arrhenius. Le fait d'analyser la dynamique globale du liquide confiné permet d'expliquer la différence entre les courbes aux taux de chargement optimaux : dans les études reportées dans la littérature sur l'ibuprofène confiné^{116,118,132} (Figure 95), les courbes associées aux relaxation-S sont presque superposées pour de l'ibuprofène confiné dans des matrices MCM-41 de 3.6 nm et des SBA-15 de 8.6 nm. A noter que dans ces études, les taux de remplissage (filling degree) est de lors de 20% (V%) et qui correspond à l'ordre de grandeur de nos taux de chargement à 20% (wt%), Table 7. Ce résultat est interprété (a) (b)



Figure 108. Carte de relaxation (temps de relaxation –Log(t) en fonction de 1000/T) de la relaxation principale pour l'ibuprofène confiné dans les matrices MCM-41, SBA-15[6nm] et SBA-15[9nm] pour des taux de chargement (a) optimaux et (b) à 20%.

comme une nature d'interaction équivalente entre le groupement carboxylique des molécules d'ibuprofènes et les groupes silanols des matrices¹¹⁸. Ici, le couplage dynamique entre les différentes couches est tel que la dynamique de surface semble pilotée la dynamique globale sur l'ensemble de la gamme de température, comme énoncé précédemment lors de l'analyse de la Figure 104. Lorsque les taux de chargement sont à 20%, le comportement de type Arrhenius dénote d'une certaine perte de coopérativité caractéristique des effets de confinement. Cependant, encore une fois dû au fait que ce soit la dynamique globale qui est sondée, les données des composites coupent la courbe VFTH du liquide *bulk*, ce qui distingue un certain effet de surface lorsque la température augmente. Ce qui peut être associé à l'affinement des pics de relaxation, montrés en Figure 104.

La Figure 109 représente les mêmes données que la Figure 108 précédente mais disposées de manière à faire ressortir l'effet du taux de chargement sur une matrice indépendamment des autres. On peut alors mettre en évidence que à hautes températures, les dynamiques se rejoignent pour les 2 matrices SBA-15, et ce comportement semble être le même pour les MCM-41[3nm] si les conditions expérimentales nous permettaient d'aller à plus hautes températures. Encore en associant aux données brutes de la Figure 104, cette jonction de ces deux courbes correspond à l'affinement des pics de relaxation qui semblent une conséquence de la réduction des échelles de temps entre la dynamique lente de la couche de surface et la dynamique rapide de la couche de cœur¹³³. Dans le modèle à deux couches avec échange²⁵⁰, cela s'interprèterait par le fait que les échanges entre les deux couches s'uniformisent pour les deux taux de chargement différents. Dans le cas des échantillons à des taux de chargement optimaux, il est possible d'intensifier le couplage dynamique entre la couche interfaciale et la couche de cœur en augmentant la densité des molécules dans la couches de cœur pour « propager » l'effet de surface sur la totalité du liquide confiné. Alors que pour les échantillons à 20%, il est possible d'observer un véritable effet de confinement lorsque les températures sont suffisamment basses. En comparant les données brutes en Figure 102, le maximum du pic de relaxation pour le MCM-41[3nm] à 20% se situe entre 1 et 10 Hz à T = -50 °C dans les MCM-41[3nm] à 20%, soit 2 à 3 ordre



Figure 109. Carte de relaxation (temps de relaxation –Log(τ) en fonction de 1000/T) de la relaxation principale pour l'ibuprofène confiné dans les matrices (a) MCM-41, (b) SBA-15[6nm] et (c) SBA-15[9nm] pour des taux de chargement optimaux et à 20%.

de grandeur plus grands que le *bulk* qui doit se situer vers 10⁻² Hz à -50 °C car qui est environ la température de transition vitreuse.

Les paramètres de *fits* des évolutions en température des temps de relaxation de ces différents processus, ainsi que les T_g (temps de relaxation à 100 secondes) sont reportés dans la Table 8. Les paramètres τ_{∞} des différents *fits* VFTHs pour les 3 composites aux taux de chargement optimaux viennent étayer l'hypothèse que la dynamique globale soient majoritairement pilotée par la couche interfaciale : ces valeurs

de τ_{∞} sont de l'ordre de 10⁻¹³ - 10⁻¹⁴ s, ce qui est attendu dans le cas des limites hautes températures pour les temps de relaxation qui décrivant les fluctuations d'orientation locales à l'état liquide²². Par analogie avec l'ibuprofène *bulk*, on aurait attendu des valeurs plus basses pour τ_{∞} pour une dynamique globale plus hétérogène du liquide confiné. De plus, les valeurs des T_g sont bien caractéristiques de la dynamique de surface plus lente que la relaxation- α du *bulk*.

Table 8. Paramètres de fits VFTH et Arrhenius pour les processus principaux des différents composites élaboré par broyage.

	$ au_{\infty}$	В	To	Ea	T _g (100s)
	(s)	(K)	(K)	(kJ/mol)	(°C)
Bulk	(4 ± 1) × 10 ⁻¹⁷	1920 ± 30	178.3 ± 0.5	-	-48
MCM-41[3nm] 20%	$(3.5 \pm 0.5) \times 10^{-24}$	-	-	87 ± 1	-78
MCM-41[3nm] 40%	$(1.5 \pm 0.5) \times 10^{-17}$	4530 ± 70	133 ± 1	-	-35
SBA-15[6nm] 20%	(5 ± 2) × 10 ⁻²⁴	-	-	101 ± 1	-64
SBA-15[6nm] 37%	$(9 \pm 3) \times 10^{-15}$	2400 ± 100	175 ± 2	-	-33
SBA-15[9nm] 20%	$(2 \pm 0.5) \times 10^{-23}$	-	-	97 ± 1	-69
SBA-15[9nm] 35%	$(5 \pm 1) \times 10^{-15}$	2790 ± 30	156 ± 1	-	-42

Dans le cas des composites aux taux de chargement à 20% et caractérisés par un comportement de type Arrhenius, les facteurs pré-exponentiel τ_{∞} sont très inférieures à 10^{-13} - 10^{-14} s et dénotent d'un comportement qui resterait coopératif (comportement de type Arrhenius et non Arrhenius). Si on utilise le modèle d'Eyring dont l'équation est la suivante^{253–255} :

$$\tau = \frac{h}{k_b T} \exp\left(-\frac{\Delta S^*}{R}\right) \exp\left(\frac{\Delta H^*}{RT}\right)$$

Il est possible d'associer les paramètres de cette équation avec les paramètres de l'équation d'Arrhenius tels que :

$$E_{a} = \Delta H^{*} + RT$$
$$\tau_{\infty} = \frac{h}{k_{b}Te} exp\left(-\frac{\Delta S^{*}}{R}\right)$$

Avec ΔS^* l'entropie d'activation du mouvement, ΔH^* l'enthalpie d'activation du mouvement, *h* la constante de Planck, k_b la constante de Boltzmann et *e* est la constante

de Neper. On peut assimiler la grande différence entre les τ_{∞} en confinement à 20% de l'ordre de 10⁻²¹ secondes par rapport aux valeurs de 10⁻¹³ - 10⁻¹⁴ secondes (attendu pour des fluctuations d'orientation locales à l'état liquide²²) par le fait que le mouvement n'est plus seulement thermiquement activé, mais possède également une entropie d'activation²⁵⁴. Cela reflète bien un comportement qui reste coopératif malgré le comportement de type Arrhenius car les mouvements locaux et non-coopératifs obéissent à la prédiction de l'entropie zéro²⁵⁶. Cette prédiction est observé pour des relaxations secondaires des petites molécules comme c'est le cas du processus- γ de l'ibuprofène et de relaxations secondaires dans le maltitol²⁵⁵, le sorbitol²⁵⁷ ou encore l'indométhacine²⁵⁶.

La Figure 110 montre le décalage de T_g par rapport au *bulk* ($\Delta T_g = T_g - T_{g,bulk}$) en fonction de 1/d (inspirée de Morineau et al⁸⁶). Ces résultats sont interprétés comme des effets de taille finie pour les ΔT_g négatifs lorsque les taux de chargement sont à 20% et donc en dessous du chargement optimal et des effets de surface dans le cas des ΔT_g positifs lors que les taux de chargement sont optimaux, mettant en évidence que la taille de pore seule ne peut pas décrire les changements dans la dynamique moléculaire de



Figure 110. Décalage de T_g en fonction de l'inverse de la taille de pore 1/d tracé à l'aide des valeurs obtenues grâce aux expérimentations DRS.

l'ibuprofène confiné. En supposant que la Région de Réarrangements Coopératifs (en anglais, *CRR*) dépend uniquement de la taille de pore, pour une taille de pore donnée, il est possible d'augmenter la coopérativité du matériau confiné en augmentant le nombre de molécules (la densité) à l'intérieur du mésopores.

5.2.2.6. <u>Dynamique moléculaire dans l'état vitreux</u>

La relaxation- γ de l'ibuprofène est étudiée dans cette partie dans le cas du *bulk* et confiné dans les matrices MCM-41[3nm], SBA-15[6nm] et SBA-15[9nm] dans les taux de chargement optimaux qui sont, respectivement, 40%, 37% et 35%. Les résultats sont représentés sur une carte de relaxation qui est tracée en Figure 111a ainsi que certains spectres en représentation isochrones utilisés pour créer cette carte en Figure 111b. Les fréquences utilisées ont été sélectionnées de manière à avoir la relaxation correctement définie pour réaliser le processus de *fitting*, réalisée à l'aide de fonctions Gaussiennes en représentation isochrones des données. Les 4 échantillons présentent un comportement Arrhenius dont les paramètres de fits sont répertoriés dans la Table 9.

	Table 9.	Paramètres	s de fits	Arrhenius	de la	relaxation-y	de	l'ibupro	fène (en bu	ılk et	confiné	dans	les	МСМ-
41[3nm],	SBA-15	[6nm] et SB	A-15[9n	m] à leur ta	aux de	e chargemen	t op	timaux	respe	ctifs.	*Моу	enne ei	ntre les	s do	nnées
isotherm	ies et isod	chrones pou	r l'ibupro	ofène bulk.											

IBP composite prepared by milling	$ au_{\infty}$ (s)	Ea (kJ/mol)
Bulk*	$(8.5 \pm 1) \times 10^{-14}$	28.9 ± 0.1
MCM-41[3nm] 40%	(6 ± 3) × 10 ⁻¹³	27 ± 1
SBA-15[6nm] 37%	(5 ± 2) × 10 ⁻¹⁵	29 ± 1
SBA-15[6nm] 35%	(8 ± 2) × 10 ⁻¹⁵	28 ± 1

Les différentes représentations de ces résultats (carte de relaxation en Figure 111a, signaux ɛ'' en Figure 111b et paramètres de *fits* dans la Table 9) ne semblent pas montrer une influence du confinement sur la dynamique moléculaire associé à la relaxation-γ de l'ibuprofène. Les différences subtiles peuvent être imputées à l'erreur sur la procédure de *fits* des spectres diélectriques en Figure 111b dont les maximums sont très étalés par rapport à l'ibuprofène en *bulk*. Les valeurs obtenues pour les facteurs pré-exponentiels et les énergies d'activation sont typiques de mouvement localisés¹⁶². Ces résultats sont en accord avec les études réalisées par DRS¹¹⁸, simulation MD^{242,245} et spectroscopie RMN²⁴³ qui indique que la relaxation-γ n'est que peu influencée par les



Figure 111. (a) Temps de relaxation $-Log(\tau)$ en fonction de la température 1000/T pour des composites élaborés par broyage et chargés à leurs taux maximum respectif. (b) Spectres diélectriques ε " utilisés pour créer la carte de relaxation.

liaisons hydrogène intermoléculaire, types d'interactions que forme l'ibuprofène avec la matrice.

5.3. Conclusions

Ce chapitre a présenté des études de la dynamique moléculaire par spectroscopie de relaxation diélectrique de l'ibuprofène confiné dans 3 matrices de taille de pore de 3, 6 et 9 nm, couplées à des analyses DSC de la transition vitreuse sur de multiples systèmes (ibuprofène, paracétamol, indométhacine et carbamazépine dans des matrices de 3, 4, 6 et 9 nm).

Les résultats ont montré que l'abaissement de la T_g (onset) suit globalement bien une relation linéaire en fonction de l'inverse de la taille de pore 1/d lorsque la taille de pore est suffisamment grande (supérieur ou égale à 6 nm). Lorsque la taille de pore est plus petite que ce seuil, il est observé pour certains systèmes une rupture de cette relation linéaire. Ce comportement est probablement dû aux effets de surface qui semblent exacerbés lorsque la taille de pore est petite. Des analyses complémentaires par spectroscopie Raman des bandes de vibrations formant des liaisons H ont permis de montrer la nature très différente des interactions entre l'ibuprofène et l'indométhacine, et qui sont associées à des comportements à la transition vitreuse également très disparates. Il a également été observé que la réduction du taux de chargement pouvait être comparée à la réduction de la taille de pore en passant d'un scénario à double T_g à un scénario à T_g graduelle sûrement dû encore une fois à des effets de surface. Cependant, le domaine de transition vitreuse n'est pas significativement modifié en fonction du taux de chargement. Des investigations sur des mésopores fonctionnalisés afin de modifier la nature des interactions molécule – matrice seront nécessaires pour compléter ce jeu de données.

Les études de la dynamique moléculaire de l'ibuprofène confiné par DRS ont montré, à contrario des résultats par DSC, une influence significative du taux de chargement. Les résultats obtenus dénotent d'un fort effet du taux de chargement sur la relaxation principale (globale) associée au mouvement coopératif des molécules. La densité plus importante de l'amorphe lorsque le taux de chargement est élevé aurait tendance à créer un couplage dynamique entre la couche interfaciale et la couche de cœur. Réduire le taux de chargement permettrait d'augmenter le volume libre de la couche de cœur et de limiter la « propagation » de l'effet de surface à la couche de cœur. Ces résultats sont, à notre connaissance, les premières observations expérimentales d'un couplage dynamique des différentes couches qui se forment lorsqu'un amorphe est confiné dans des matrices mésoporeuses de silice. Aucune influence significative du confinement n'est détectée sur la processus secondaire γ , ce qui est en accord avec les interprétations du processus mis en évidence grâce à cette relaxation qui n'est que très peu influencé par les liaisons H dans l'ibuprofène *bulk*.

Chapitre 6

Libération de l'ibuprofène confiné

6.1. <u>Hypothèses de départ</u>

Les expériences de libération de l'ibuprofène confiné dans les mésopores sont réalisées dans une solution d'acide chlorhydrique à 0.1 molaire (milieu aqueux à pH = 1) qui est préférable au milieu PBS de pH = 7 puisque le profil de libération est un peu plus long à pH faible, comme il a été montré dans le chapitre 2.

La totalité de l'ibuprofène est libéré après un temps suffisamment long, noté t = t_∞. En utilisant la courbe de calibration, les taux de libération de chaque expérience peuvent être déterminés et varient entre 90% et 110%. Les masses utilisées sont extrêmement faibles (entre 10 et 20 mg de composite selon les taux de chargement) pour pouvoir satisfaire les conditions Sink et l'incertitude sur la pesée est grande, ce qui explique les variations pour les taux de libération. Pour s'affranchir de ces incertitudes, chaque expérience est individuellement normalisée par rapport à sa valeur d'absorbance à t = t_∞.

Bien que les matrices ne soient pas stables en solution aqueuse¹⁸⁴, la profil peut être exclusivement associé au processus de libération de l'ibuprofène car il faut plusieurs jours pour dégrader les matrices dans le milieu aqueux utilisé dans ce travail.

La matrice n'a aucune réponse sur la gamme spectrale analysée, entre 200 et 250 nm. Le pic de l'ibuprofène est à 220 nm.

6.2. <u>Influence de la méthode de</u> <u>chargement</u>

Les profils de libération des composites à base d'ibuprofène ont été étudiés et les expériences de libération de l'ibuprofène sont présentées en Figure 112 pour deux composites IBP:SBA-15[6nm] élaborés par solution (courbe rouge) et par broyage (courbe bleue), ainsi que l'ibuprofène cristallin forme I non-broyé (courbe noire). Les deux composites ont une meilleure solubilité que l'ibuprofène cristallin. Le confinement est une méthode connue pour améliorer la solubilité des médicaments peu solubles dans l'eau^{9,217} en stabilisant des états physiques de plus grande solubilité. L'ibuprofène confiné dans ces composites est à l'état amorphe qui est plus soluble que l'état cristallin. Les états amorphes montrent une plus grande solubilité¹ inhérente à l'énergie de Gibbs supérieure et à la dilution du PA amorphe qui ne nécessite pas la rupture du réseau cristallin en cas de dissolution du cristal.

Les deux courbes montrent aux premiers temps un effet de libération très rapide, l'effet de « *burst* », suivi d'une libération très lente de l'ibuprofène, comme observé dans la littérature pour l'ibuprofène confiné dans différentes matrices mésoporeuses¹³¹. L'effet de *burst* pourrait être associé aux molécules situées au cœur du pore qui ne forment pas d'interaction avec la paroi de la matrice et cela permettrait une diffusion facile du milieu de libération. Cette libération d'une très forte proportion d'ibuprofène dans un délai très court se visualise notamment sur les barres d'erreurs des toutes premières mesures : l'écart type est extrêmement grand car la moindre seconde peut faire varier énormément le taux de libération. La seconde partie de libération correspond aux molécules qui interagissent avec les groupements silanols de la matrice par liaisons H et ralentissent de ce fait la diffusion du milieu dans les pores. Bien qu'on retrouve ces deux comportements



Figure 112. A gauche, profils de libération de l'ibuprofène confiné dans des matrices SBA-15[6nm] à 37% élaborés par solution (en rouge) et par broyage (en bleu). En noir est représenté l'ibuprofène cristallin non-broyé. Moyenne ± écart type, n = 6. A droite, schéma interprétant les différences de profils.

bien connus des systèmes confinés^{107,117,236}, il existe une nette différence entre les deux courbes. Les profils de libération de l'ibuprofène pour les composites préparés à partir de 2 méthodes différentes montrent que la libération de l'ibuprofène par solution est plus longue que celle obtenue par broyage. Ceci peut s'expliquer par la réduction de la taille des particules poreuses¹⁰⁶ ce qui peut induire une réduction de la longueur des canaux pour le composite préparé par broyage, comme schématisée dans la Figure 112. Les profils de libération suivent le comportement décrit par l'équation modifiée de Noyes-Whitney¹⁵¹ :

$$\frac{dC}{dt} = KS(C_s - C)$$

où *C* est la concentration du soluté au temps *t*, C_s est la solubilité à l'équilibre à la température d'expérience, *K* est une constante de proportionnalité du premier ordre et *S* est la valeur de la surface solide accessible à la dissolution. Lorsque *C* est inférieur à 20% de la solubilité saturée C_s , *C* a une influence négligeable sur la vitesse de dissolution. Dans ces circonstances, la dissolution se produit dans les conditions Sink²¹⁰. Dans ce travail, le paramètre *S* augmenterait avec la diminution de la taille des particules et accélèrerait la vitesse de libération de l'ibuprofène pour le composite préparé par broyage.

La Figure 113 présente les parties imaginaires de la permittivité diélectrique ɛ" pour des composites IBP:SBA-15[6nm] chargés par broyage (trace rouge) et par solution (trace bleue). Les données représentées sont l'isotherme à 20 °C lors de la première montée en température (Figure 99) pour pouvoir comparer les expériences de libérations et de diélectriques pour des composites n'ayant subi aucun traitement thermique. La composante basse fréquence correspond à la contribution de MWS et le pic de relaxation observé à haute fréquence correspond au processus principal de l'ibuprofène confiné. Les résultats montrent que les pics de relaxations sont localisés à la même fréquence pour les deux composites qui révèle une dynamique semblable pour l'ibuprofène confiné. Ceci étaye l'interprétation émise précédemment sur la longueur des mésopores associés aux tailles de grains qui diminue lors du broyage mécanique.



Figure 113. Partie imaginaire de la permittivité diélectrique ε" à 20 °C lors de la première montée en température pour des composites IBP:SBA-15[6nm] chargés par broyage (trace bleue) et par solution (trace rouge).

6.3. Influence des nanocristaux confinés

Les profils de libération de composites IBP:SBA-15[9nm] à 35% ont été étudiés afin de déterminer l'influence de l'état physique de l'ibuprofène confiné, dont les résultats sont tracés sur la Figure 114. Un même composite est étudié selon deux protocoles : (i) le premier, courbe noire, correspond à l'échantillon préparé par broyage tel quel et (ii) le second, courbe rouge, a subi un traitement thermique au préalable à 80°C pour fondre les nanocristaux^{**}. Les résultats montrent que la libération de l'ibuprofène est plus longue lorsqu'il y a présence de nanocristaux confinés. Cela est dû au fait qu'il est nécessaire de dissoudre le cristal avant de pouvoir solubilisé l'ibuprofène alors que dans le cas où l'ibuprofène est totalement amorphe, la dilution de l'amorphe est extrêmement rapide. Ce phénomène a déjà été observé pour de l'ibuprofène confiné dans des SBA-15 de 6 nm

^{**} Le composite est placé dans un four à 80 °C, ainsi que de l'ibuprofène cristallin forme I en témoin. Les échantillons sont retirés lorsque l'ibuprofène bulk est fondu.



Figure 114. Profils de libération de l'ibuprofène confiné dans des matrices SBA-15[9nm] à 35% élaborés par broyage et analysés tel quel (courbe noire) et après un traitement thermique à 80°C pour fondre les nanocristaux (courbe rouge). Moyenne \pm écart type, n = 6.

dans lesquelles l'ibuprofène est totalement amorphe et dans des SBA-15 de 20 nm dans lesquelles les auteurs ont observé une coexistence d'amorphe et de cristal⁷⁹. Le profil de libération semble être modifié exclusivement dans la partie « *burst* » associé aux molécules au cœur du mésopore alors que la seconde partie du profil est équivalent pour les deux expériences. Cela tend à confirmer que les cristaux se situent au cœur du canal et sont enrobés d'une couche liquide¹⁰⁹, comme discuter dans le chapitre 4. Ces résultats montrent que la manipulation de l'état physique des principes actifs confinés est une solution pour prolonger la durée de libération.

6.4. Influence de la taille de pore

L'influence de la taille de pore sur la libération de l'ibuprofène confiné est étudiée à l'aide de 3 matrices, des MCM-41[3nm] de 3 nm et des SBA-15 de 6 et 9 nm dont les résultats sont présentés en Figure 115. Les 3 composites ont été élaborés par broyage au taux de chargement optimal (40% pour les MCM-41[3nm], 37% pour les SBA-15[6nm] et 35% pour les SBA-15[9nm]). Le composite IBP:SBA-15[9nm] a subi au préalable un



Figure 115. Profils de libération de l'ibuprofène confiné dans 3 matrices (MCM-41 en rouge, SBA-15[6nm] en bleue, SBA-15[9nm] en verte) élaborés par broyage, ainsi que le cristal en noir. Moyenne ± écart type, n = 6.

traitement thermique pour fondre les nanocristaux afin de pouvoir analyser des effets de tailles pores pour des situations dans lesquelles l'ibuprofène est totalement amorphe.

Les courbes montrent l'influence importante de la taille de pore sur la vitesse de libération de l'ibuprofène confiné. Plus le pore est petit et plus la libération est prolongée, ce qui est en accord avec les observations reportées dans la littérature^{71,79,131,138,149,150}. Ce résultat peut être lié (i) au fait que la diffusion du milieu aqueux s'effectue plus difficilement, et (ii) à l'augmentation du ratio Surface-Volume lorsque la taille de pore diminue. Cela permet également d'interpréter la diminution de l'intensité de l'effet de *burst* dans le cas des MCM-41 de 3 nm. Une fois l'effet de *burst* passé, la vitesse de libération, qui est reliée à la seconde partie du profil (à partir d'environ 5 min jusque 40 min), semble équivalente pour les 3 matrices^{††}. Ces résultats révèleraient des interactions de même nature entre les groupements silanols des matrices et le groupement carboxylique des molécules d'ibuprofène confinées. Cette interprétation a déjà été émise pour expliquer la ressemblance des dynamiques moléculaires des couches de surfaces, associées aux

^{††} Lors de l'expérience de libération, les matrices MCM-41 avaient tendance à se déposer au fond du récipient, pouvant expliquer les erreurs importantes et le profil apparent bimodal.

processus de relaxation-S (Figure 95b), étudiées par DRS pour de l'ibuprofène confiné dans des matrices MCM-41 de 3.6 nm et des SBA-15 de 8.6 nm¹¹⁸.

6.5. Influence du taux de chargement

L'influence du taux de chargement est étudiée pour 3 matrices avec 2 taux de chargement différents et les résultats sont présentés en Figure 116. Les matrices MCM-41 (en bas, triangles), SBA-15[6nm] (au milieu, ronds) et SBA-15[9nm] (en haut, carrés) à des taux de chargement optimaux (en bleu) et taux de chargement faible (en rouge). Les profils montrent que la vitesse de libération de l'ibuprofène est plus rapide lorsque le taux de chargement est faible pour les matrices MCM-41 et SBA-15[6nm]. Pour les matrices SBA-15[9nm], la vitesse est tellement rapide, même pour le taux de chargement optimal à 35% que les différences ne sont pas significatives. Il est possible que les conditions expérimentales ne permettent pas d'avoir des variations significatives car les vitesses de libération sont trop rapides pour cette matrice SBA-15[9nm]. Il est également possible que ces profils soient significatifs et cela montrerait, à l'aide des 2 autres matrices de l'étude que le taux de chargement affecte la diffusion du milieu à travers les canaux. Impact très marqué pour les MCM-41 avec une taille de pore très petite de 3nm et qui est de moins en moins marqué avec la taille de pore qui augmente pour les SBA-15 de 6nm et sans impact pour les SBA-15[9nm].

La Figure 117 montre les parties imaginaires de la permittivité diélectrique ɛ" pour des composites IBP:MCM-41, IBP:SBA-15[6nm] et IBP:SBA-15[9nm] et pour des taux de chargement de 20 % et optimaux. Les données représentées sont l'isotherme à 20 °C lors de la première montée en température, comme pour la Figure 113. La dynamique deL'ibuprofène confiné est plus rapide lorsque le taux de chargement est plus bas, visualisé par un pic de relaxation à plus haute fréquence pour les composites à 20% (ligne en pointillés bleue) par rapport aux taux de chargement optimaux (ligne en pointillés rouge) sur la Figure 117.

Ces deux paramètres (taux de chargement et mobilité moléculaire) pourraient avoir un effet similaire vu comme une entrave à la pénétration du milieu de libération dans le mésopore lors que (i) la mobilité moléculaire diminue et (ii) lorsque le taux de chargement



Figure 116. Influence du taux de chargement sur la libération de l'ibuprofène confiné dans 3 matrices : MCM-41 (en bas, triangles), SBA-15[6nm] (au milieu, ronds) et SBA-15[9nm] (en haut, carrés) et ce pour 2 taux de chargement : taux de chargement optimal (en bleu) et taux de chargement faible (en rouge). Moyenne ± écart type, n = 6.



Figure 117. Partie imaginaire de la permittivité diélectrique ε " à 20 °C lors de la première montée en température pour des composites (a) IBP:MCM-41, (b) IBP:SBA-15[6nm] et (c) IBP:SBA-15[9nm] et pour des taux de chargement de 20 %(trace bleue) et optimaux (trace rouge).

augmente. Les résultats de DRS présentés en Figure 117, qui reflètent la mobilité moléculaire des différents composites, montrent que lorsque le taux de chargement est plus faible, la mobilité augmente ce qui entraine l'impossibilité de déconvoluer les deux paramètres.

6.6. <u>Conclusions</u>

Les résultats présentés dans ce chapitre semblent montrer que le processus de libération est contrôlé par pénétration du milieu de libération dans les pores. Dans le cas où des nanocristaux d'ibuprofène coexistent avec de l'amorphe, l'eau doit dissoudre les cristaux pour ensuite permettre la libération par diffusion. Des études sur des composites

élaborés par la méthode de chargement par broyage et par solution tendent à étayer cette interprétation. La pénétration du l'eau dans tout le mésopore est plus longue lorsque la longueur du pore est grande. La discussion des résultats de libérations confrontés aux résultats diélectriques montrent une corrélation entre mobilité moléculaire et vitesse de libération de l'ibuprofène amorphe. Il n'est cependant pas possible de séparer les paramètres « taux de chargement » et « mobilité moléculaire ».

Conclusions générales et perspectives

Le travail de cette thèse a été orienté principalement sur l'étude des états physiques confinés et de leur stabilité. Une première étape à consister à développer une méthode de chargement à l'état solide par broyage mécanique d'un mélange physique constitué de la matrice mésoporeuse et du matériau à confiner. Cette méthode présente des intérêts scientifiques à la fois au niveau de l'étude fondamentale de l'état physique confiné et de sa stabilité, et au niveau applicatif dans le domaine pharmaceutique. Un intérêt qui peut avoir des retombées scientifiques sur les deux aspects, est le fait de pouvoir contrôler le taux de chargement. Il est effectivement possible d'utiliser le taux de chargement comme un paramètre que l'on peut faire varier de manière contrôlée comme la taille de pores afin de mieux comprendre les mécanismes de stabilisation de l'état amorphe confiné, et de mieux décrire la dynamique de ces états confinés. D'un point de vue applicatif il est possible de charger une dose de principe actif de manière très précise et contrôlée, en optimisant le chargement pour qu'il n'excède pas le taux maximal qui dépend de la matrice mésoporeuse.

Cette nouvelle méthode de chargement a permis d'explorer des états physiques spatialement confinés à l'échelle nanométrique, inaccessibles par les méthodes usuelles consistant à introduire un liquide (matériau pur fondu, ou dissous dans un solvant organique) par capillarité au sein de pores de taille équivalente. Les conditions de stabilité de ces états physiques sont également très originales et sont contrôlés très probablement par une compétition entre des interactions molécules – surface et molécules entre elles. L'effet dominant des interactions molécules – surface est très certainement exacerbé lorsque le taux de remplissage ou la taille de pores diminue. De manière générale pour les différents matériaux étudiés, la stabilité de l'état amorphe peut être interprétée par considération du rapport surface/volume, le taux de remplissage ayant la même influence que la taille de pores sur ce rapport. L'aspect mobilité moléculaire, c'est-à-dire la température de transition vitreuse du matériau en *bulk* est également un paramètre

important qui sous-tend la stabilité de l'état amorphe après chargement. L'étude de l'indométacine a mis en lumière de nombreuses originalités dans l'analyse de la stabilité physique des états confinés de matériaux moléculaires, en particulier une transformation amorphe – amorphe via une cristallisation partielle. Cette transformation est induite à la fois par une mobilité moléculaire très lente de l'état amorphe confiné dans lequel subsiste des noyaux de l'état cristallin co-broyé lors du chargement, et par des effets de surface importants clairement détectés en sondant les vibrations C=O impliquées dans des liaisons H. L'affinement de nos interprétations nécessitera des études sur des pores dont la surface sera modifiée chimiquement, ce qui devrait influencer notablement les effets de surfaces.

La maîtrise très précise du taux de chargement grâce à cette méthode par cobroyage des matrices mésoporeuses et du principe actif a permis d'investiguer la dynamique moléculaire de l'ibuprofène selon le taux de remplissage des mésopores. Les observations récentes qui tendent à faire évoluer le modèle à deux couches qui fait actuellement consensus se sont confirmées avec les résultats présentés dans ce travail. Des différences de dynamiques significatives lorsque les taux de chargement augmentent peuvent être interpréter grâce à une amélioration du modèle à deux couches en un modèle à deux couches avec échanges (ou interactions) entre ces couches. Les interactions entre ces couches augmentent lorsque le taux de chargement augmente de manière à intensifier le couplage dynamique jusqu'à parfois une situation extrême où seule la dynamique des molécules les plus lentes peut être observée. Des études supplémentaires sont nécessaires pour vérifier si ce mécanisme s'observe sur d'autres molécules confinées.

La méthode de chargement à l'état solide présente des avantages pour l'utilisation des matrices poreuses comme système à libération contrôlée. Elle évite l'utilisation de solvants organiques ainsi que la possible dégradation de certaines liaisons chimiques au cours de la fusion des principes actifs lorsque la température est élevée (ex : l'indométacine se dégrade même en-dessous de la température de fusion). La possibilité de charger de la matière nano cristallisée est également un avantage dans la mesure où il est ainsi possible de prolonger la libération du principe actif. Le contrôle du degré de cristallisation et de la stabilité de la matière nano cristallisée sera des paramètres à étudier

de manière à optimiser la libération du principe actif. Ces matrices présentent l'intérêt d'être inorganiques, et de ce fait peuvent franchir des barrières physiologiques très agressives pour des solutions solides polymère – PA, ou d'autres systèmes multi-composants organiques.

Ce travail a également permis d'initier des études sur le confinement de protéines et sur l'enrobage des matrices poreuses, de manière à pouvoir stabiliser des peptides thérapeutiques et faire de ces matrices poreuses des systèmes à libération contrôlée intelligents sensibles à un stimulus tel que le pH du milieu ciblé.

Références

- (1) Hancock, B. C.; Parks, M. What Is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals? *Pharm. Res.* **2000**, *17* (4), 397–404.
- (2) Pudipeddi, M.; Serajuddin, A. T. M. Trends in Solubility of Polymorphs. *J. Pharm. Sci.* **2005**, *94* (5), 929–939.
- (3) Leuner, C.; Dressman, J. Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2000**, *50* (1), 47–60.
- (4) Van Den Mooter, G. The Use of Amorphous Solid Dispersions: A Formulation Strategy to Overcome Poor Solubility and Dissolution Rate. *Drug Discov. Today Technol.* 2012, 9 (2), e79–e85.
- (5) Marsac, P. J.; Shamblin, S. L.; Taylor, L. S. Theoretical and Practical Approaches for Prediction of Drug-Polymer Miscibility and Solubility. *Pharm. Res.* 2006, 23 (10), 2417–2426.
- (6) Chieng, N.; Aaltonen, J.; Saville, D.; Rades, T. Physical Characterization and Stability of Amorphous Indomethacin and Ranitidine Hydrochloride Binary Systems Prepared by Mechanical Activation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *71* (1), 47–54.
- (7) Laitinen, R.; Lobmann, K.; Strachan, C. J.; Grohganz, H.; Rades, T. Emerging Trends in the Stabilization of Amorphous Drugs. *Int. J. Pharm.* **2013**, *453* (1), 65– 79.
- (8) Vallet-Regi, M., Ramila, A., Del Real, R. P., & Perez-Pariente, J. A New Property of MCM-41: D Rug Delivery System. *Chem. Mater.* **2001**, *13* (2), 308–311.
- Juère, E.; Kleitz, F. On the Nanopore Confinement of Therapeutic Drugs into Mesoporous Silica Materials and Its Implications. *Microporous Mesoporous Mater.* 2018, 270 (February), 109–119.
- (10) Descamps, M.; Willart, J.-F. Some Facets of Molecular Disorder in Crystalline and Amorphous Pharmaceuticals. In *Disordered Pharmaceutical Materials*; 2016; pp 1– 51.
- (11) Dyre, J. C.; Christensen, T.; Olsen, N. B. Elastic Models for the Non-Arrhenius Viscosity of Glass-Forming Liquids. *J. Non. Cryst. Solids* **2006**, *352* (42-49 SPEC. ISS.), 4635–4642.
- (12) DeYoreo, J. J.; Vekilov, P. G. Principles of Crystal Nucleation and Growth. *Rev. Mineral. Geochemistry* **2003**, *54* (1), 57–93.
- (13) Gutzow, I. The Mechanism of Crystal Growth in Glass Forming Systems. *J. Cryst. Growth* **1977**, *42* (C), 15–23.
- (14) Gutzow, I. Kinetics of Crystallization Processes in Glass Forming Melts. *J. Cryst. Growth* **1980**, *48* (4), 589–599.
- (15) Kelton, K. F. Crystal Nucleation in Liquids and Glasses; 1991; pp 75–177.

- (16) LEWIS, B. Nucleation and Growth Theory. In *Crystal Growth*; Elsevier, 1980; pp 23–63.
- (17) Guinet, Y.; Carpentier, L.; Paccou, L.; Derollez, P.; Hédoux, A. Analysis of Stochastic Crystallization in Micron-Sized Droplets of Undercooled Liquid I-Arabitol. *Carbohydr. Res.* **2016**, *435*, 76–82.
- (18) Turnbull, D. Solid State Physics. Advances in Research and Applications.; 1956; Vol. 3.
- (19) Andronis, V.; Zografi, G. Crystal Nucleation and Growth of Indomethacin Polymorphs from the Amorphous State. *J. Non. Cryst. Solids* **2000**, *271* (3), 236– 248.
- (20) Baird, J. A.; Van Eerdenbrugh, B.; Taylor, L. S. A Classification System to Assess the Crystallization Tendency of Organic Molecules from Undercooled Melts. J. Pharm. Sci. 2010, 99 (9), 3787–3806.
- (21) Descamps, M.; Dudognon, E. Crystallization from the Amorphous State: Nucleation–Growth Decoupling, Polymorphism Interplay, and the Role of Interfaces. *J. Pharm. Sci.* **2014**, *103* (9), 2615–2628.
- (22) Kremer, F.; Schönhals, A. The Scaling of the Dynamics of Glasses and Supercooled Liquids. In *Broadband Dielectric Spectroscopy*; 2003; pp 99–130.
- (23) Arrhenius, S. Über Die Dissociationswärme Und Den Einfluss Der Temperatur Auf Den Dissociationsgrad Der Elektrolyte. *Zeitschrift für Phys. Chemie* **1889**, *4U* (1).
- (24) Grzybowska, K.; Adrjanowicz, K.; Paluch, M. Application of Broadband Dielectric Spectroscopy to Study Molecular Mobility in Pharmaceutical Systems. In Disordered Pharmaceutical Materials; 2016; p 301.
- (25) Adam, G.; Gibbs, J. H. On the Temperature Dependence of Cooperative Relaxation Properties in Glass-Forming Liquids. *J. Chem. Phys.* **1965**, *43* (1), 139–146.
- (26) Floudas, G.; Paluch, M.; Grzybowski, A.; Ngai, K. The Glass "Transition." In *Molecular Dynamics of Glass-Forming Systems*; Springer Berlin Heidelberg, 2011; pp 1–38.
- (27) Vogel, D. H. Das Temperaturabhaengigkeitsgesetz Der Viskositaet von Fluessigkeiten. *Phys. Zeitschrift* **1921**, *2*2, 645.
- (28) Fulcher, G. S. Analysis of Recent Measurements of the Viscosity of Glasses. *J. Am. Ceram. Soc.* **1925**, 8 (12), 789–794.
- (29) Tammann, G.; Hesse, W. Die Abhängigkeit Der Viscosität von Der Temperatur Bie Unterkühlten Flüssigkeiten. *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **1926**, *156* (1), 245–257.
- (30) Böhmer, R.; Ngai, K. L.; Angell, C. A.; Plazek, D. J. Nonexponential Relaxations in Strong and Fragile Glass Formers. *J. Chem. Phys.* **1993**, 99 (5), 4201–4209.
- (31) Rodrigues, A. C.; Viciosa, M. T.; Danède, F.; Affouard, F.; Correia, N. T. Molecular Mobility of Amorphous S -Flurbiprofen: A Dielectric Relaxation Spectroscopy Approach. *Mol. Pharm.* **2014**, *11* (1), 112–130.
- (32) Lunkenheimer, P.; Loidl, A. Glassy Dynamics Beyond the α-Relaxation. In *Broadband Dielectric Spectroscopy*; 2003; p 131.
- (33) Johari, G. P.; Goldstein, M. Viscous Liquids and the Glass Transition. II. Secondary Relaxations in Glasses of Rigid Molecules. *J. Chem. Phys.* **1970**, 53 (6), 2372– 2388.
- (34) Ngai, K. L. *Relaxation and Diffusion in Complex Systems*; Partially Ordered Systems; Springer New York: New York, NY, 2011.
- (35) Polarz, S.; Smarsly, B. Nanoporous Materials. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2002**, *2* (6), 581–612.
- (36) Langley, P. J.; Hulliger, J. Nanoporous and Mesoporous Organic Structures: New Openings for Materials Research. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28* (5), 279–291.
- (37) Gogotsi, Y.; Libera, J. A.; Yoshimura, M. Hydrothermal Synthesis of Multiwall Carbon Nanotubes. *J. Mater. Res.* **2000**, *15* (12), 2591–2594.
- (38) Masuda, H.; Fukuda, K. Ordered Metal Nanohole Arrays Made by a Two-Step Replication of Honeycomb Structures of Anodic Alumina. *Science (80-.).* **1995**, *268* (5216), 1466–1468.
- (39) Han, Y.; Lee, S. S.; Ying, J. Y. Spherical Siliceous Mesocellular Foam Particles for High-Speed Size Exclusion Chromatography. *Chem. Mater.* **2007**, *19* (9), 2292– 2298.
- (40) Appell, M.; Jackson, M. A. Applications of Nanoporous Materials in Agriculture. In *Advances in Applied Nanotechnology for Agriculture*; 2013; pp 167–176.
- (41) Morris, R. E.; Wheatley, P. S. Gas Storage in Nanoporous Materials. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, 47 (27), 4966–4981.
- (42) Lin, J.; Shang, Y.; Ding, B.; Yang, J.; Yu, J.; Al-Deyab, S. S. Nanoporous Polystyrene Fibers for Oil Spill Cleanup. *Mar. Pollut. Bull.* **2012**, *64* (2), 347–352.
- (43) Wang, S. Ordered Mesoporous Materials for Drug Delivery. *Microporous Mesoporous Mater.* **2009**, *117* (1–2), 1–9.
- (44) Giret, S.; Wong Chi Man, M.; Carcel, C. Mesoporous-Silica-Functionalized Nanoparticles for Drug Delivery. *Chem. A Eur. J.* **2015**, *21* (40), 13850–13865.
- (45) Vallet-Regí, M.; Balas, F.; Colilla, M.; Manzano, M. Bone-Regenerative Bioceramic Implants with Drug and Protein Controlled Delivery Capability. *Prog. Solid State Chem.* **2008**, *36* (3), 163–191.
- (46) Sing, K. S. W.; Everett, D. H.; Haul, R. A. W.; Moscou, L.; Pierotti, R. A.; Rouquérol, J.; Siemieniewska, T. Reporting Physisorption Data for Gas/Solid Systems with Special Reference to the Determination of Surface Area and Porosity (Recommendations 1984). *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57* (4), 603–619.
- (47) Beiner, M.; Rengarajan, G. T.; Pankaj, S.; Enke, D.; Steinhart, M. Manipulating the Crystalline State of Pharmaceuticals by Nanoconfinement. *Nano Lett.* **2007**, 7 (5), 1381–1385.
- (48) Vallet-Regí, M.; Balas, F.; Arcos, D. Mesoporous Materials for Drug Delivery.

Angew. Chemie - Int. Ed. 2007, 46 (40), 7548-7558.

- (49) Rimoli, M. G.; Rabaioli, M. R.; Melisi, D.; Curcio, A.; Mondello, S.; Mirabelli, R.; Abignente, E. Synthetic Zeolites as a New Tool for Drug Delivery. *J. Biomed. Mater. Res. Part A* 2008, 87A (1), 156–164.
- (50) Horcajada, P.; Serre, C.; Vallet-Regí, M.; Sebban, M.; Taulelle, F.; Férey, G. Metal– Organic Frameworks as Efficient Materials for Drug Delivery. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45* (36), 5974–5978.
- (51) Horcajada, P.; Serre, C.; Maurin, G.; Ramsahye, N. A.; Balas, F.; Vallet-Regí, M.; Sebban, M.; Taulelle, F.; Férey, G. Flexible Porous Metal-Organic Frameworks for a Controlled Drug Delivery. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130 (21), 6774–6780.
- (52) Sun, C. Y.; Qin, C.; Wang, X. L.; Yang, G. S.; Shao, K. Z.; Lan, Y. Q.; Su, Z. M.; Huang, P.; Wang, C. G.; Wang, E. B. Zeolitic Imidazolate Framework-8 as Efficient PH-Sensitive Drug Delivery Vehicle. *Dalt. Trans.* **2012**, *41* (23), 6906–6909.
- (53) Čendak, T.; Žunkovič, E.; Godec, T. U.; Mazaj, M.; Logar, N. Z.; Mali, G. Indomethacin Embedded into MIL-101 Frameworks: A Solid-State NMR Study. J. Phys. Chem. C 2014, 118 (12), 6140–6150.
- (54) Villegas, M. R.; Baeza, A.; Vallet-Regí, M. Nanotechnological Strategies for Protein Delivery. *Molecules* **2018**, *23* (5), 1–21.
- (55) Rengarajan, G. T.; Enke, D.; Steinhart, M.; Beiner, M. Stabilization of the Amorphous State of Pharmaceuticals in Nanopores. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18* (22), 2537–2539.
- (56) Nielsen, L. H.; Keller, S. S.; Gordon, K. C.; Boisen, A.; Rades, T.; Müllertz, A. Spatial Confinement Can Lead to Increased Stability of Amorphous Indomethacin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2012**, *81* (2), 418–425.
- (57) Kresge, C. T.; Leonowicz, M. E.; Roth, W. J.; Vartuli, J. C.; Beck, J. S. Ordered Mesoporous Molecular Sieves Synthesized by a Liquid-Crystal Template Mechanism. *Nature* **1992**, *359* (6397), 710–712.
- (58) Beck, J. S.; Vartuli, J. C.; Roth, W. J.; Leonowicz, M. E.; Kresge, C. T.; Schmitt, K. D.; Chu, C. T. W.; Olson, D. H.; Sheppard, E. W.; McCullen, S. B.; et al. A New Family of Mesoporous Molecular Sieves Prepared with Liquid Crystal Templates. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (27), 10834–10843.
- (59) Vartuli, J. C.; Schmitt, K. D.; Kresge, C. T.; Roth, W. J.; Leonowicz, M. E.; McCullen, S. B.; Hellring, S. D.; Beck, J. S.; Schlenker, J. L. Effect of Surfactant/Silica Molar Ratios on the Formation of Mesoporous Molecular Sieves: Inorganic Mimicry of Surfactant Liquid-Crystal Phases and Mechanistic Implications. *Chem. Mater.* **1994**, 6 (12), 2317–2326.
- (60) Feuston, B. P.; Higgins, J. B. Model Structures for MCM-41 Materials: A Molecular Dynamics Simulation. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98* (16), 4459–4462.
- (61) Behrens, P.; Stucky, G. D. Ordered Molecular Arrays as Template: A New Approach to the Synthesis of Mesoporous Materials. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **1993**, *32* (5), 696–699.

- (62) *Synthesis of Solid Catalysts*; de Jong, K. P., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2009.
- (63) Barrett, E. P.; Joyner, L. G.; Halenda, P. P. The Determination of Pore Volume and Area Distributions in Porous Substances. I. Computations from Nitrogen Isotherms. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73 (1), 373–380.
- (64) Zhao, D.; Feng, J.; Huo, Q.; Melosh, N.; Fredrickson, G. H.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. Triblock Copolymer Syntheses of Mesoporous Silica with Periodic 50 to 300 Angstrom Pores. *Science (80-.).* **1998**, *279* (5350), 548–552.
- (65) Galarneau, A.; Cambon, H.; Di Renzo, F.; Fajula, F. True Microporosity and Surface Area of Mesoporous SBA-15 Silicas as a Function of Synthesis Temperature. *Langmuir* **2001**, *17* (26), 8328–8335.
- (66) Galarneau, A.; Cambon, H.; Di Renzo, F.; Ryoo, R.; Choi, M.; Fajula, F. Microporosity and Connections between Pores in SBA-15 Mesostructured Silicas as a Function of the Temperature of Synthesis. *New J. Chem.* **2003**, *27* (1), 73–79.
- (67) Ravikovitch, P. I.; Neimark, A. V. Characterization of Micro- and Mesoporosity in SBA-15 Materials from Adsorption Data by the NLDFT Method. *J. Phys. Chem. B* 2001, 105 (29), 6817–6823.
- (68) Charnay, C.; Bégu, S.; Tourné-Péteilh, C.; Nicole, L.; Lerner, D. A.; Devoisselle, J. M. Inclusion of Ibuprofen in Mesoporous Templated Silica: Drug Loading and Release Property. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004, 57 (3), 533–540.
- (69) Mellaerts, R.; Jammaer, J. A. G.; Van Speybroeck, M.; Chen, H.; Humbeeck, J. Van; Augustijns, P.; Van den Mooter, G.; Martens, J. A. Physical State of Poorly Water Soluble Therapeutic Molecules Loaded into SBA-15 Ordered Mesoporous Silica Carriers: A Case Study with Itraconazole and Ibuprofen. *Langmuir* 2008, *24* (16), 8651–8659.
- (70) Shen, S.; Ng, W. K.; Chia, L.; Dong, Y.; Tan, R. B. H. Stabilized Amorphous State of Ibuprofen by Co-Spray Drying With Mesoporous SBA-15 to Enhance Dissolution Properties. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99* (4), 1997–2007.
- (71) Cordeiro, T.; Castin, C.; Mendes, D.; Dane, F.; Fonseca, I. M.; Gomes, M.; Paiva, A.; Barreiros, S.; Cardoso, M. M.; Viciosa, M. T.; et al. Stabilizing Unstable Amorphous Menthol through Inclusion in Mesoporous Silica Hosts. **2017**.
- (72) Knapik, J.; Wojnarowska, Z.; Grzybowska, K.; Jurkiewicz, K.; Stankiewicz, A.; Paluch, M. Stabilization of the Amorphous Ezetimibe Drug by Confining Its Dimension. *Mol. Pharm.* **2016**, *13* (4), 1308–1316.
- (73) Azaïs, T.; Laurent, G.; Panesar, K.; Nossov, A.; Guenneau, F.; Sanfeliu Cano, C.; Tourné-Péteilh, C.; Devoisselle, J. M.; Babonneau, F. Implication of Water Molecules at the Silica-Ibuprofen Interface in Silica-Based Drug Delivery Systems Obtained through Incipient Wetness Impregnation. *J. Phys. Chem. C* 2017, 121 (48), 26833–26839.
- (74) Manzano, M.; Colilla, M.; Vallet-Regí, M. Drug Delivery from Ordered Mesoporous Matrices. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2009**, *6* (12), 1383–1400.

- (75) Šoltys, M.; Kovačík, P.; Dammer, O.; Beránek, J.; Štěpánek, F. Effect of Solvent Selection on Drug Loading and Amorphisation in Mesoporous Silica Particles. *Int. J. Pharm.* **2019**, *555* (August 2018), 19–27.
- (76) Jackson, C. L.; McKenna, G. B. The Melting Behavior of Organic Materials Confined in Porous Solids. *J. Chem. Phys.* **1990**, *93* (12), 9002–9011.
- (77) Jackson, C. L.; McKenna, G. B. The Glass Transition of Organic Liquids Confined to Small Pores. *J. Non. Cryst. Solids* **1991**, *131–133*, 221–224.
- (78) Skorupska, E.; Jeziorna, A.; Potrzebowski, M. J. Thermal Solvent-Free Method of Loading of Pharmaceutical Cocrystals into the Pores of Silica Particles: A Case of Naproxen/Picolinamide Cocrystal. J. Phys. Chem. C 2016, 120 (24), 13169–13180.
- (79) Shen, S. C.; Ng, W. K.; Chia, L.; Hu, J.; Tan, R. B. H. Physical State and Dissolution of Ibuprofen Formulated by Co-Spray Drying with Mesoporous Silica: Effect of Pore and Particle Size. *Int. J. Pharm.* **2011**, *410* (1–2), 188–195.
- (80) Alba-Simionesco, C.; Dosseh, G.; Dumont, E.; Frick, B.; Geil, B.; Morineau, D.; Teboul, V.; Xia, Y. Confinement of Molecular Liquids: Consequences on Thermodynamic, Static and Dynamical Properties of Benzene and Toluene. *Eur. Phys. J. E* 2003, *12* (1), 19–28.
- (81) Shimizu, S.; Agrawal, K. V.; O'Mahony, M.; Drahushuk, L. W.; Manohar, N.; Myerson, A. S.; Strano, M. S. Understanding and Analyzing Freezing-Point Transitions of Confined Fluids within Nanopores. *Langmuir* **2015**, *31* (37), 10113– 10118.
- (82) Jackson, C. L.; McKenna, G. B. Vitrification and Crystallization of Organic Liquids Confined to Nanoscale Pores. *Chem. Mater.* **1996**, *8* (8), 2128–2137.
- (83) Shin, J.-H.; Parlange, J.-Y.; Deinert, M. R. Scale Effects in the Latent Heat of Melting in Nanopores. *J. Chem. Phys.* **2013**, *139* (4), 044701.
- (84) Davidchack, R. L.; Laird, B. B. Crystal Structure and Interaction Dependence of the Crystal-Melt Interfacial Free Energy. *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *94* (8), 086102.
- (85) Sun, J.; Simon, S. L. The Melting Behavior of Aluminum Nanoparticles. *Thermochim. Acta* **2007**, *463* (1–2), 32–40.
- (86) Morineau, D.; Xia, Y.; Alba-Simionesco, C. Finite-Size and Surface Effects on the Glass Transition of Liquid Toluene Confined in Cylindrical Mesopores. J. Chem. Phys. 2002, 117 (19), 8966–8972.
- (87) Rengarajan, G. T.; Enke, D.; Beiner, M. Crystallization Behavior of Acetaminophen in Nanopores. *Open Phys. Chem. J.* **2007**, *1* (2), 18–24.
- (88) Zhang, M.; Efremov, M. Y.; Schiettekatte, F.; Olson, E. A.; Kwan, A. T.; Lai, S. L.; Wisleder, T.; Greene, J. E.; Allen, L. H. Size-Dependent Melting Point Depression of Nanostructures: Nanocalorimetric Measurements. *Phys. Rev. B - Condens. Matter Mater. Phys.* **2000**, 62 (15), 10548–10557.
- (89) Buffat, P.; Borel, J. P. Size Effect on the Melting Temperature of Gold Particles. *Phys. Rev. A* **1976**, *13* (6), 2287–2298.

- (90) Sakai, H. Surface-Induced Melting of Small Particles. *Surf. Sci.* **1996**, *351* (1–3), 285–291.
- (91) Couchman, P. R.; Jesser, W. A. Thermodynamic Theory of Size Dependence of Melting Temperature in Metals. *Nature* **1977**, *269* (5628), 481–483.
- (92) Wallacher, D.; Knorr, K. Melting and Freezing of Ar in Nanopores. *Phys. Rev. B* **2001**, 63 (10), 104202.
- (93) Petrov, O.; Furó, I. Curvature-Dependent Metastability of the Solid Phase and the Freezing-Melting Hysteresis in Pores. *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear, Soft Matter Phys.* **2006**, 73 (1), 1–7.
- (94) Alcoutlabi, M.; McKenna, G. B. Effects of Confinement on Material Behaviour at the Nanometre Size Scale. *J. Phys. Condens. Matter* **2005**, *17* (15).
- (95) Radhakrishnan, R.; Gubbins, K. E.; Sliwinska-Bartkowiak, M. Effect of the Fluid-Wall Interaction on Freezing of Confined Fluids: Toward the Development of a Global Phase Diagram. J. Chem. Phys. 2000, 112 (24), 11048–11057.
- (96) Kaneko, K.; Watanabe, A.; Iiyama, T.; Radhakrishan, R.; Gubbins, K. E. A Remarkable Elevation of Freezing Temperature of CCI 4 in Graphitic Micropores. *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103* (34), 7061–7063.
- (97) Sliwinska-Bartkowiak, M.; Gras, J.; Sikorski, R.; Radhakrishnan, R.; Gelb, L.; Gubbins, K. E. Phase Transitions in Pores: Experimental and Simulation Studies of Melting and Freezing. *Langmuir* **1999**, *15* (18), 6060–6069.
- (98) Nartowski, K. P.; Tedder, J.; Braun, D. E.; Fábián, L.; Khimyak, Y. Z. Building Solids inside Nano-Space: From Confined Amorphous through Confined Solvate to Confined 'Metastable' Polymorph. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2015, 17 (38), 24761– 24773.
- (99) Kołodziejczyk, K.; Tarnacka, M.; Kamińska, E.; Dulski, M.; Kamiński, K.; Paluch, M. Crystallization Kinetics under Confinement. Manipulation of the Crystalline Form of Salol by Varying Pore Diameter. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16* (3), 1218–1227.
- (100) Sliwinska-Bartkowiak, M.; Dudziak, G.; Sikorski, R.; Gras, R.; Radhakrishnan, R.; Gubbins, K. E. Melting/Freezing Behavior of a Fluid Confined in Porous Glasses and MCM-41: Dielectric Spectroscopy and Molecular Simulation. *J. Chem. Phys.* **2001**, *114* (2), 950–962.
- (101) Qian, K. K.; Bogner, R. H. Application of Mesoporous Silicon Dioxide and Silicate in Oral Amorphous Drug Delivery Systems. *J. Pharm. Sci.* **2012**, *101* (2), 444–463.
- (102) Dengale, S. J.; Grohganz, H.; Rades, T.; Löbmann, K. Recent Advances in Co-Amorphous Drug Formulations. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2016**, *100*, 116–125.
- (103) Zhang, J.; Liu, G.; Jonas, J. Effects of Confinement on the Glass Transition Temperature of Molecular Liquids. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96* (8), 3478–3480.
- (104) Azaïs, T.; Tourné-Péteilh, C.; Aussenac, F.; Baccile, N.; Coelho, C.; Devoisselle, J.-M.; Babonneau, F. Solid-State NMR Study of Ibuprofen Confined in MCM-41 Material. *Chem. Mater.* **2006**, *18* (26), 6382–6390.

- (105) Morishige, K.; Kawano, K. Freezing and Melting of Methyl Chloride in a Single Cylindrical Pore: Anomalous Pore-Size Dependence of Phase-Transition Temperature. *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103* (37), 7906–7910.
- (106) Malfait, B.; Correia, N. T.; Mussi, A.; Paccou, L.; Guinet, Y.; Hédoux, A. Solid-State Loading of Organic Molecular Materials within Mesoporous Silica Matrix: Application to Ibuprofen. *Microporous Mesoporous Mater.* **2019**, 277, 203–207.
- (107) Merino, E. G.; Neves, P. D.; Fonseca, I. M.; Danéde, F.; Idrissi, A.; Dias, C. J.; Dionísio, M.; Correia, N. T. Detection of Two Glass Transitions on Triton X-100 under Confinement. J. Phys. Chem. C 2013, 117 (41), 21516–21528.
- (108) BOOTH, H. F.; STRANGE, J. H. Organic Nanocrystals: An NMR Study of Cyclohexane in Porous Silica. *Mol. Phys.* **1998**, 93 (2), 263–269.
- (109) Nartowski, K. P.; Malhotra, D.; Hawarden, L. E.; Sibik, J.; Iuga, D.; Zeitler, J. A.; Fábián, L.; Khimyak, Y. Z. 19 F NMR Spectroscopy as a Highly Sensitive Method for the Direct Monitoring of Confined Crystallization within Nanoporous Materials. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55* (31), 8904–8908.
- (110) Azaïs, T.; Hartmeyer, G.; Quignard, S.; Laurent, G.; Tourné-Péteilh, C.; Devoisselle, J.-M.; Babonneau, F. Solid-State NMR Characterization of Drug-Model Molecules Encapsulated in MCM-41 Silica. *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81* (8), 1345–1355.
- (111) Aiello, D.; Folliet, N.; Laurent, G.; Testa, F.; Gervais, C.; Babonneau, F.; Azaïs, T. Solid State NMR Characterization of Phenylphosphonic Acid Encapsulated in SBA-15 and Aminopropyl-Modified SBA-15. *Microporous Mesoporous Mater.* **2013**, *166*, 109–116.
- (112) Guenneau, F.; Panesar, K.; Nossov, A.; Springuel-Huet, M.-A.; Azaïs, T.; Babonneau, F.; Tourné-Péteilh, C.; Devoisselle, J.-M.; Gédéon, A. Probing the Mobility of Ibuprofen Confined in MCM-41 Materials Using MAS-PFG NMR and Hyperpolarised-129Xe NMR Spectroscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15* (43), 18805.
- (113) Takahara, S.; Kittaka, S.; Mori, T.; Kuroda, Y.; Yamaguchi, T.; Bellissent-Funel, M.
 C. Neutron Scattering Study on Dynamics of Water Molecules Confined in MCM-41. Adsorption 2005, 11 (1 SUPPL.), 479–483.
- (114) Audonnet, F.; Brodie–Linder, N.; Morineau, D.; Frick, B.; Alba-Simionesco, C. From the Capillary Condensation to the Glass Transition of a Confined Molecular Liquid: Case of Toluene. *J. Non. Cryst. Solids* **2015**, *407*, 262–269.
- (115) Morineau, D.; Alba-Simionesco, C. Does Molecular Self-Association Survive in Nanochannels? *J. Phys. Chem. Lett.* **2010**, *1* (7), 1155–1159.
- (116) Brás, A. R.; Fonseca, I. M.; Dionísio, M.; Schönhals, A.; Affouard, F.; Correia, N. T. Influence of Nanoscale Confinement on the Molecular Mobility of Ibuprofen. *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118* (25), 13857–13868.
- (117) Szklarz, G.; Adrjanowicz, K.; Tarnacka, M.; Pionteck, J.; Paluch, M. Confinement-Induced Changes in the Glassy Dynamics and Crystallization Behavior of Supercooled Fenofibrate. *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122* (2), 1384–1395.

- (118) Dionísio, M.; Correia, N. T.; Brás, A. R. Molecular Mobility and Phase Transformations of Several Low Molecular Weight Glass Formers Confined to Nanoporous Silica Matrices. In *Dynamics in Geometrical Confinement*; 2014; pp 213–245.
- (119) Koppensteiner, J.; Schranz, W.; Puica, M. R. Confinement Effects on Glass Forming Liquids Probed by Dynamic Mechanical Analysis. *Phys. Rev. B - Condens. Matter Mater. Phys.* 2008, 78 (5).
- (120) Coasne, B.; Alba-Simionesco, C.; Audonnet, F.; Dosseh, G.; Gubbins, K. E. Molecular Simulation of the Adsorption and Structure of Benzene Confined in Mesoporous Silicas. *Adsorption* **2007**, *13* (5–6), 485–490.
- (121) Pajzderska, A.; Gonzalez, M. A.; Wasicki, J. Molecular Dynamics Simulations of Nimodipine Confined in an Ordered Mesoporous Silica Matrix. J. Phys. Chem. C 2018, 122 (17), 9552–9561.
- (122) Azaïs, T.; Tourné-Péteilh, C.; Aussenac, F.; Baccile, N.; Coelho, C.; Devoisselle, J.; Babonneau, F. Solid-State NMR Study of Ibuprofen Confined in MCM-41 Material. *Chem. Mater.* **2006**, *18* (26), 6382–6390.
- (123) Buntkowsky, G.; Breitzke, H.; Adamczyk, A.; Roelofs, F.; Emmler, T.; Gedat, E.; Grünberg, B.; Xu, Y.; Limbach, H. H.; Shenderovich, I.; et al. Structural and Dynamical Properties of Guest Molecules Confined in Mesoporous Silica Materials Revealed by NMR. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, 9 (35), 4843–4853.
- (124) Arndt, M.; Stannarius, R.; Gorbatschow, W.; Kremer, F. Dielectric Investigations of the Dynamic Glass Transition in Nanopores. *Phys. Rev. E* **1996**, *54* (5), 5377–5390.
- (125) Trofymluk, O.; Levchenko, A. A.; Navrotsky, A. Interfacial Effects on Vitrification of Confined Glass-Forming Liquids. *J. Chem. Phys.* **2005**, *123* (19).
- (126) Falkowska, M.; Bowron, D. T.; Manyar, H.; Youngs, T. G. A.; Hardacre, C. Confinement Effects on the Benzene Orientational Structure. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57* (17), 4565–4570.
- (127) Huber, P.; Busch, M.; Całus, S.; Kityk, A. V. Thermotropic Nematic Order upon Nanocapillary Filling. *Phys. Rev. E* **2013**, *87* (4), 042502.
- (128) Ndao, M.; Lefort, R.; Cerclier, C. V.; Busselez, R.; Morineau, D.; Frick, B.; Ollivier, J.; Kityk, A. V.; Huber, P. Molecular Dynamics of Pyrene Based Discotic Liquid Crystals Confined in Nanopores Probed by Incoherent Quasielastic Neutron Scattering. *RSC Adv.* **2014**, *4* (103), 59358–59369.
- (129) Patkowski, A.; Ruths, T.; Fischer, E. W. Dynamics of Supercooled Liquids Confined to the Pores of Sol-Gel Glass: A Dynamic Light Scattering Study. *Phys. Rev. E -Stat. Physics, Plasmas, Fluids, Relat. Interdiscip. Top.* **2003**, 67 (2), 8.
- (130) Richert, R. Dynamics of Nanoconfined Supercooled Liquids. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2011**, 62 (1), 65–84.
- (131) Izquierdo-Barba, I.; Sousa, E.; Doadrio, J. C.; Doadrio, A. L.; Pariente, J. P.; Martínez, A.; Babonneau, F.; Vallet-Regí, M. Influence of Mesoporous Structure Type on the Controlled Delivery of Drugs: Release of Ibuprofen from MCM-48, SBA-

15 and Functionalized SBA-15. J. Sol-Gel Sci. Technol. 2009, 50 (3), 421–429.

- (132) Brás, A. R.; Merino, E. G.; Neves, P. D.; Fonseca, I. M.; Dionísio, M.; Schönhals, A.; Correia, N. T. Amorphous Ibuprofen Confined in Nanostructured Silica Materials: A Dynamical Approach. *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115* (11), 4616–4623.
- (133) Adrjanowicz, K.; Kolodziejczyk, K.; Kipnusu, W. K.; Tarnacka, M.; Mapesa, E. U.; Kaminska, E.; Pawlus, S.; Kaminski, K.; Paluch, M. Decoupling between the Interfacial and Core Molecular Dynamics of Salol in 2D Confinement. *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119* (25), 14366–14374.
- (134) Kilburn, D.; Sokol, P. E.; García Sakai, V.; Ashraf Alam, M. Confinement Induces Both Higher Free Volume and Lower Molecular Mobility in Glycerol. *Appl. Phys. Lett.* **2008**, *92* (3), 033109.
- (135) Le Quellec, C.; Dosseh, G.; Audonnet, F.; Brodie-Linder, N.; Alba-Simionesco, C.; Häussler, W.; Frick, B. Influence of Surface Interactions on the Dynamics of the Glass Former Ortho-Terphenyl Confined in Nanoporous Silica. *Eur. Phys. J. Spec. Top.* **2007**, *141* (1), 11–18.
- (136) Aiello, D.; Folliet, N.; Laurent, G.; Testa, F.; Gervais, C.; Babonneau, F.; Azaïs, T. Solid State NMR Characterization of Phenylphosphonic Acid Encapsulated in SBA-15 and Aminopropyl-Modified SBA-15. *Microporous Mesoporous Mater.* **2013**, *166*, 109–116.
- (137) Palmer, J. C.; Coasne, B.; Śliwinska-Bartkowiak, M.; Jackson, G.; Müller, E. A.; Gubbins, K. E. On the Molecular Origin of High-Pressure Effects in Nanoconfinement: The Role of Surface Chemistry and Roughness. *J. Chem. Phys.* **2013**, *139* (14), 144701.
- (138) Horcajada, P.; Rámila, A.; Pérez-Pariente, J.; Vallet-Regí, M. Influence of Pore Size of MCM-41 Matrices on Drug Delivery Rate. *Microporous Mesoporous Mater.* 2004, 68 (1–3), 105–109.
- (139) Babu, N. J.; Nangia, A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11* (7), 2662–2679.
- (140) Yu, L. X. An Integrated Model for Determining Causes of Poor Oral Drug Absorption. *Pharm. Res.* **1999**, *16* (12), 1883–1887.
- (141) Martinez, M. N.; Amidon, G. L. A Mechanistic Approach to Understanding the Factors Affecting Drug Absorption: A Review of Fundamentals. *J. Clin. Pharmacol.* **2002**, *42* (6), 620–643.
- (142) Butler, J. M.; Dressman, J. B. The Developability Classification System: Application of Biopharmaceutics Concepts to Formulation Development. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99* (12), 4940–4954.
- (143) van Hoogevest, P.; Liu, X.; Fahr, A. Drug Delivery Strategies for Poorly Water-Soluble Drugs: The Industrial Perspective. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011, 8 (11), 1481–1500.
- (144) Hecq, J.; Deleers, M.; Fanara, D.; Vranckx, H.; Amighi, K. Preparation and Characterization of Nanocrystals for Solubility and Dissolution Rate Enhancement

of Nifedipine. Int. J. Pharm. 2005, 299 (1-2), 167-177.

- (145) Aguiar, A. J.; Krc, J.; Kinkel, A. W.; Samyn, J. C. Effect of Polymorphism on the Absorption of Chloramphenicol from Chloramphenicol Palmitate. *J. Pharm. Sci.* **1967**, *56* (7), 847–853.
- (146) Serajuddin, A. T. M. Salt Formation to Improve Drug Solubility. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, *59* (7), 603–616.
- (147) Khalafallah, N.; Moustafa, M. A.; Khalil, S. A. Bioavailability Determination of Two Crystal Forms of Sulfameter in Humans from Urinary Excretion Data. *J. Pharm. Sci.* **1974**, 63 (6), 861–864.
- (148) Brouwers, J.; Brewster, M. E.; Augustijns, P. Supersaturating Drug Delivery Systems: The Answer to Solubility-Limited Oral Bioavailability? *J. Pharm. Sci.* 2009, 98 (8), 2549–2572.
- (149) Cordeiro, T.; Santos, A. F. M.; Nunes, G.; Cunha, G.; Sotomayor, J. C.; Fonseca, I. M.; Danède, F.; Dias, C. J.; Cardoso, M. M.; Correia, N. T.; et al. Accessing the Physical State and Molecular Mobility of Naproxen Confined to Nanoporous Silica Matrixes. *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120* (26), 14390–14401.
- (150) Qu, F.; Zhu, G.; Huang, S.; Li, S.; Sun, J.; Zhang, D.; Qiu, S. Controlled Release of Captopril by Regulating the Pore Size and Morphology of Ordered Mesoporous Silica. *Microporous Mesoporous Mater.* **2006**, *92* (1–3), 1–9.
- (151) Costa, P., & Lobo, J. M. S. Modelling and Comparison of Dissolution Profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, *13*, 123–133.
- (152) Lin, V. S. Y.; Lai, C.-Y.; Huang, J.; Song, S.-A.; Xu, S. Molecular Recognition Inside of Multifunctionalized Mesoporous Silicas: Toward Selective Fluorescence Detection of Dopamine and Glucosamine. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (46), 11510–11511.
- (153) Mal, N. K.; Fujiwara, M.; Tanaka, Y. Photocontrolled Reversible Release of Guest Molecules from Coumarin-Modified Mesoporous Silica. *Nature* **2003**, *421* (6921), 350–353.
- (154) Pathan, S.; Solanki, P.; Patel, A. Functionalized SBA-15 for Controlled Release of Poorly Soluble Drug, Erythromycin. *Microporous Mesoporous Mater.* **2018**, *258*, 114–121.
- (155) Doadrio, J. C.; Sousa, E. M. B.; Izquierdo-Barba, I.; Doadrio, A. L.; Perez-Pariente, J.; Vallet-Regí, M. Functionalization of Mesoporous Materials with Long Alkyl Chains as a Strategy for Controlling Drug Delivery Pattern. *J. Mater. Chem.* **2006**, *16* (5), 462–466.
- (156) Baeza, A.; Colilla, M.; Vallet-Regí, M. Advances in Mesoporous Silica Nanoparticles for Targeted Stimuli-Responsive Drug Delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2015, *12* (2), 319–337.
- (157) Tres, F.; Treacher, K.; Booth, J.; Hughes, L. P.; Wren, S. A. C.; Aylott, J. W.; Burley, J. C. Indomethacin-Kollidon VA64 Extrudates: A Mechanistic Study of PH-Dependent Controlled Release. *Mol. Pharm.* **2016**, *13* (3), 1166–1175.

- (158) Qian, K. K.; Zhou, W.; Xu, X.; Udovic, T. J. Characterization of Medicinal Compounds Confined in Porous Media by Neutron Vibrational Spectroscopy and First-Principles Calculations: A Case Study with Ibuprofen. *Pharm. Res.* 2012, 29 (9), 2432–2444.
- (159) Xu, F.; Sun, L.-X.; Tan, Z.-C.; Liang, J.-G.; Li, R.-L. Thermodynamic Study of Ibuprofen by Adiabatic Calorimetry and Thermal Analysis. *Thermochim. Acta* 2004, *412* (1–2), 33–57.
- (160) Shankland, N.; Wilson, C. C.; Florence, A. J.; Cox, P. J. Refinement of Ibuprofen at 100 K by Single-Crystal Pulsed Neutron Diffraction. *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* **1997**, *53* (7), 951–954.
- (161) Johari, G. P.; Kim, S.; Shanker, R. M. Dielectric Relaxation and Crystallization of Ultraviscous Melt and Glassy States of Aspirin, Ibuprofen, Progesterone, and Quinidine. *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96* (5), 1159–1175.
- (162) Brás, A. R.; Noronha, J. P.; Antunes, A. M. M.; Cardoso, M. M.; Schönhals, A.; Affouard, F.; Dionísio, M.; Correia, N. T. Molecular Motions in Amorphous Ibuprofen As Studied by Broadband Dielectric Spectroscopy. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112* (35), 11087–11099.
- (163) Dudognon, E.; Danède, F.; Descamps, M.; Correia, N. T. Evidence for a New Crystalline Phase of Racemic Ibuprofen. *Pharm. Res.* **2008**, *25* (12), 2853–2858.
- (164) Dudognon, E.; Correia, N. T.; Danède, F.; Descamps, M. Solid-Solid Transformation in Racemic Ibuprofen. *Pharm. Res.* **2013**, *30* (1), 81–89.
- (165) Hédoux, A.; Guinet, Y.; Derollez, P.; Dudognon, E.; Correia, N. T. Raman Spectroscopy of Racemic Ibuprofen: Evidence of Molecular Disorder in Phase II. *Int. J. Pharm.* **2011**, *421* (1), 45–52.
- (166) Derollez, P.; Dudognon, E.; Affouard, F.; Danède, F.; Correia, N. T.; Descamps, M. Ab Initio Structure Determination of Phase II of Racemic Ibuprofen by X-Ray Powder Diffraction. Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. 2010, 66 (1), 76–80.
- (167) February, R. Isolation and Solid-State Characteristics of a New Crystal Form of Lndomet Haci N. *J. Pharm. Sci.* **1992**, *81* (6), 572–576.
- (168) Surwase, S. A.; Boetker, J. P.; Saville, D.; Boyd, B. J.; Gordon, K. C.; Peltonen, L.; Strachan, C. J. Indomethacin: New Polymorphs of an Old Drug. *Mol. Pharm.* 2013, 10 (12), 4472–4480.
- (169) Borka, L. The Polymorphism of Indomethacine. New Modifications, Their Melting Behavior and Solubility. *Acta Pharm. Suec.* **1974**, *11* (3), 295–303.
- (170) KANENIWA, N.; OTSUKA, M.; HAYASHI, T. Physicochemical Characterization of Indomethacin Polymorphs and the Transformation Kinetics in Ethanol. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* **1985**, *33* (8), 3447–3455.
- (171) Kistenmacher, T. J.; Marsh, R. E. Crystal and Molecular Structure of an Antiinflammatory Agent, Indomethacin, 1-(p-Chlorobenzoyl)-5-Methoxy-2-Methylindole-3-Acetic Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (4), 1340–1345.
- (172) Carpentier, L.; Decressain, R.; Desprez, S.; Descamps, M. Dynamics of the

Amorphous and Crystalline Alpha-, Gamma-Phases of Indomethacin. J. Phys. Chem. B 2006, 110 (1), 457–464.

- (173) Chen, X.; Morris, K. R.; Griesser, U. J.; Byrn, S. R.; Stowell, J. G. Reactivity Differences of Indomethacin Solid Forms with Ammonia Gas. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124 (50), 15012–15019.
- (174) Fukuoka, E.; Makita, M.; Yamamura, S. Some Physicochemical Properties of Glassy Indomethacin. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* **1986**, *34* (10), 4314–4321.
- (175) Hédoux, A.; Paccou, L.; Guinet, Y.; Willart, J.-F.; Descamps, M. Using the Low-Frequency Raman Spectroscopy to Analyze the Crystallization of Amorphous Indomethacin. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2009**, *38* (2), 156–164.
- (176) Yoshioka ', M.; Hancocks, B. C.; Zografi ', G. Crystallization of Lndomethacin from the Amorphous State below and above Its Glass Transition Temperature. **1994**.
- (177) Grzesiak, A. L.; Lang, M.; Kim, K.; Matzger, A. J. Comparison of the Four Anhydrous Polymorphs of Carbamazepine and the Crystal Structure of Form I. *J. Pharm. Sci.* 2003, 92 (11), 2260–2271.
- (178) Behme, R. J.; Brooke, D. Heat of Fusion Measurement of a Low Melting Polymorph of Carbamazepine That Undergoes Multiple-Phase Changes During Differential Scanning Calorimetry Analysis. *J. Pharm. Sci.* **1991**, *80* (10), 986–990.
- (179) Upadhyay, P.; Dantuluri, A. K.; Kumar, L.; Bansal, A. K. Estimating Relative Stability of Polymorphs by Generation of Configurational Free Energy Phase Diagram. *J. Pharm. Sci.* **2012**, *101* (5), 1843–1851.
- (180) Trasi, N. S.; Taylor, L. S. Effect of Polymers on Nucleation and Crystal Growth of Amorphous Acetaminophen. *CrystEngComm* **2012**, *14* (16), 5188.
- (181) Brunauer, S.; Emmett, P. H.; Teller, E. Adsorption of Gases in Multimolecular Layers. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60* (2), 309–319.
- (182) OTSUKA, M.; MATSUMOTO, T.; KANENIWA, N. Effect of Environmental Temperature on Polymorphic Solid-State Transformation of Indomethacin during Grinding. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* **1986**, *34* (4), 1784–1793.
- (183) Willart, J. F.; Descamps, M. Solid State Amorphization of Pharmaceuticals. *Mol. Pharm.* **2008**, *5* (6), 905–920.
- (184) Pham, A. L.; Sedlak, D. L.; Doyle, F. M. Dissolution of Mesoporous Silica Supports in Aqueous Solutions: Implications for Mesoporous Silica-Based Water Treatment Processes. *Appl. Catal. B Environ.* **2012**, *126*, 258–264.
- (185) Dujardin, N.; Willart, J. F.; Dudognon, E.; Hédoux, A.; Guinet, Y.; Paccou, L.; Chazallon, B.; Descamps, M. Solid State Vitrification of Crystalline α and β-D-Glucose by Mechanical Milling. *Solid State Commun.* **2008**, *148* (1–2), 78–82.
- (186) Hédoux, A.; Ionov, R.; Willart, J. F.; Lerbret, A.; Affouard, F.; Guinet, Y.; Descamps, M.; Prévost, D.; Paccou, L.; Danéde, F. Evidence of a Two-Stage Thermal Denaturation Process in Lysozyme: A Raman Scattering and Differential Scanning Calorimetry Investigation. *J. Chem. Phys.* 2006, *124* (1).

- (187) Denicourt, T.; Hédoux, A.; Guinet, Y.; Willart, J.-F.; Descamps, M. Raman Scattering Investigations of the Stable and Metastable Phases of Cyanoadamantane Glassy Crystal. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107* (33), 8629–8636.
- (188) Taylor, L. S.; Zografi, G. Spectroscopic Characterization of Interactions between PVP and Indomethacin in Amorphous Molecular Dispersions. *Pharmaceutical Research*. 1997, pp 1691–1698.
- (189) Hédoux, A.; Guinet, Y.; Paccou, L.; Derollez, P.; Danède, F. Vibrational and Structural Properties of Amorphous N-Butanol: A Complementary Raman Spectroscopy and X-Ray Diffraction Study. *J. Chem. Phys.* **2013**, *138* (21), 214506.
- (190) Strachan, C. J.; Howell, S. L.; Rades, T.; Gordon, K. C. A Theoretical and Spectroscopic Study of Carbamazepine Polymorphs. *J. Raman Spectrosc.* 2004, 35 (5), 401–408.
- (191) Wypych, A.; Guinet, Y.; Hédoux, A. Isothermal Transformation of Supercooled Liquid <math Display="inline"> <mi>n</Mi> </Math> -Butanol near the Glass Transition: Polyamorphic Transitions in Molecular Liquids Investigated Using Raman Scattering. *Phys. Rev. B* **2007**, 76 (14), 144202.
- (192) Hédoux, A. Recent Developments in the Raman and Infrared Investigations of Amorphous Pharmaceuticals and Protein Formulations: A Review ☆. Adv. Drug Deliv. Rev. 2015.
- (193) Shuker, R.; Gammon, R. W. Raman-Scattering Selection-Rule Breaking and the Density of States in Amorphous Materials. *Phys. Rev. Lett.* **1970**, *25* (4), 222–225.
- (194) Colles, M. J.; Griffiths, J. E. Relative and Absolute Raman Scattering Cross Sections in Liquids. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56* (7), 3384–3391.
- (195) Sokolov, A. P.; Rössler, E.; Kisliuk, A.; Quitmann, D. Dynamics of Strong and Fragile Glass Formers: Differences and Correlation with Low-Temperature Properties. *Phys. Rev. Lett.* **1993**, *71* (13), 2062–2065.
- (196) Scoutaris, N.; Vithani, K.; Slipper, I.; Chowdhry, B.; Douroumis, D. SEM/EDX and Confocal Raman Microscopy as Complementary Tools for the Characterization of Pharmaceutical Tablets. *Int. J. Pharm.* **2014**, *470* (1–2), 88–98.
- (197) Starciuc, T.; Tabary, N.; Paccou, L.; Duponchel, L.; Guinet, Y.; Martel, B.; Hédoux, A. A Detailed Analysis of the Influence of β-Cyclodextrin Derivates on the Thermal Denaturation of Lysozyme. *Int. J. Pharm.* **2019**, *554* (August 2018), 1–13.
- (198) Starciuc, T. Apport de La Spectroscopie Raman à l'étude Des Mécanismes de Stabilisation Des Protéines Par Les Disaccharides et Cyclodextrines, Université de Lille, 2017.
- (199) Debye, P. Polare Molekeln. S. Hirzel, Leipzig 1929, Chap V.
- (200) Richert, R.; Heuer, A. Rate-Memory and Dynamic Heterogeneity of First-Order Reactions in a Polymer Matrix. *Macromolecules* **1997**, *30* (14), 4038–4041.
- (201) Kohlrausch, R. No Title. Ann Phys 1847, 12, 393.
- (202) Williams, G.; Watts, D. C. Non-Symmetrical Dielectric Relaxation Behaviour Arising

from a Simple Empirical Decay Function. Trans. Faraday Soc. 1970, 66 (1), 80.

- (203) Havriliak, S.; Negami, S. A Complex Plane Analysis of α-Dispersions in Some Polymer Systems. *J. Polym. Sci. Part C Polym. Symp.* **2007**, *14* (1), 99–117.
- (204) Alvarez, F.; Alegra, A.; Colmenero, J. Relationship between the Time-Domain Kohlrausch-Williams-Watts and Frequency-Domain Havriliak-Negami Relaxation Functions. *Phys. Rev. B* **1991**, *44* (14), 7306–7312.
- (205) Xiang, T.-X.; Anderson, B. D. Molecular Dynamics Simulation of Amorphous Indomethacin. *Mol. Pharm.* **2013**, *10* (1), 102–114.
- (206) Lang, M.; Kampf, J. W.; Matzger, A. J. Form IV of Carbamazepine. *J. Pharm. Sci.* **2002**, *91* (4), 1186–1190.
- (207) Neumann, M. A.; Perrin, M. Can Crystal Structure Prediction Guide Experimentalists to a New Polymorph of Paracetamol? *CrystEngComm* **2009**, *11* (11), 2475.
- (208) Lutterotti, L. Total Pattern Fitting for the Combined Size–Strain–Stress–Texture Determination in Thin Film Diffraction. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms* **2010**, *268* (3–4), 334–340.
- (209) Gibaldi, M.; Feldman, S. Establishment of Sink Conditions in Dissolution Rate Determinations. Theoretical Considerations and Application to Nondisintegrating Dosage Forms. *J. Pharm. Sci.* **1967**, *56* (10), 1238–1242.
- (210) Dash, S.; Murthy, P. N.; Nath, L.; Chowdhury, P. Kinetic Modeling on Drug Release from Controlled Drug Delivery Systems. *Acta Pol. Pharm. Res.* 2010, 67 (3), 217– 223.
- (211) Murdande, S. B.; Pikal, M. J.; Shanker, R. M.; Bogner, R. H. Solubility Advantage of Amorphous Pharmaceuticals: I. A Thermodynamic Analysis. *J. Pharm. Sci.* 2010, 99 (3), 1254–1264.
- (212) Rainsford, K. D. Ibuprofen: Discovery, Development and Therapeutics; 2015.
- (213) Shaw, L. R.; Irwin, W. J.; Grattan, T. J.; Conway, B. R. The Effect of Selected Water-Soluble Excipients on the Dissolution of Paracetamol and Ibuprofen. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2005**, *31* (6), 515–525.
- (214) Rohrs, B. R. Dissolution Method Development for Poorly Soluble Compounds. *Dissolution Technol.* **2001**, *8* (3), 1–5.
- (215) Marques, M. R. C.; Loebenberg, R.; Almukainzi, M. Simulated Biologic Fluids with Possible Application in Dissolution Testing. *Dissolution Technol.* **2011**, No. August, 15–28.
- (216) Tabary, N. Fonctionnalisation de Supports Cellulosiques Résorbables Pour La Libération Prolongée d'Agents Anti-Infectieux Pour Applications Thérapeutiques En Parodontologie ., Université des sciences et technologies de Lille, 2009.
- (217) Vallet-Regi, M.; Rámila, A.; Del Real, R. P.; Pérez-Pariente, J. A New Property of MCM-41: Drug Delivery System. *Chem. Mater.* **2001**, *13* (2), 308–311.
- (218) Mäkilä, E.; Ferreira, M. P. A.; Kivelä, H.; Niemi, S. M.; Correia, A.; Shahbazi, M. A.;

Kauppila, J.; Hirvonen, J.; Santos, H. A.; Salonen, J. Confinement Effects on Drugs in Thermally Hydrocarbonized Porous Silicon. *Langmuir* **2014**.

- (219) Charnay, C.; Bégu, S.; Tourné-Péteilh, C.; Nicole, L.; Lerner, D. A.; Devoisselle, J. M. Inclusion of Ibuprofen in Mesoporous Templated Silica: Drug Loading and Release Property. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004, *57* (3), 533–540.
- (220) Hédoux, A.; Guinet, Y.; Paccou, L.; Danède, F.; Derollez, P. Polymorphic Transformation of Anhydrous Caffeine upon Grinding and Hydrostatic Pressurizing Analyzed by Low-Frequency Raman Spectroscopy. *J. Pharm. Sci.* 2013, 102 (1), 162–170.
- (221) Coasne, B. Adsorption et Condensation de Fluides Simples Dans Le Silicium Mesoporeux: Une Approche Experimentale et Par Simulation Monte Carlo, Université Paris VII, 2003.
- (222) Hamilton, B. D.; Ha, J. M.; Hillmyer, M. A.; Ward, M. D. Manipulating Crystal Growth and Polymorphism by Confinement in Nanoscale Crystallization Chambers. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (3), 414–423.
- (223) Henschel, A.; Kumar, P.; Hofmann, T.; Knorr, K.; Huber, P. Preferred Orientation of n -Hexane Crystallized in Silicon Nanochannels: A Combined x-Ray Diffraction and Sorption Isotherm Study. *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear, Soft Matter Phys.* **2009**, 79 (3), 1–4.
- (224) Nartowski, K. P.; Malhotra, D.; Hawarden, L. E.; Fábián, L.; Khimyak, Y. Z. Nanocrystallization of Rare Tolbutamide Form V in Mesoporous MCM-41 Silica. *Mol. Pharm.* **2018**, *15* (11), 4926–4932.
- (225) Hédoux, A.; Guinet, Y.; Capet, F.; Paccou, L.; Descamps, M. Evidence for a High-Density Amorphous Form in Indomethacin from Raman Scattering Investigations. *Phys. Rev. B - Condens. Matter Mater. Phys.* **2008**, 77 (9), 1–10.
- (226) Avrami, M. Kinetics of Phase Change. I General Theory. *J. Chem. Phys.* **1939**, 7 (12), 1103–1112.
- (227) Avrami, M. Kinetics of Phase Change. II Transformation-Time Relations for Random Distribution of Nuclei. *J. Chem. Phys.* **1940**, *8* (2), 212–224.
- (228) Avrami, M. Granulation, Phase Change, and Microstructure Kinetics of Phase Change. III. *J. Chem. Phys.* **1941**, *9* (2), 177–184.
- (229) Dwyer, L. M.; Michaelis, V. K.; O'Mahony, M.; Griffin, R. G.; Myerson, A. S. Confined Crystallization of Fenofibrate in Nanoporous Silica. *CrystEngComm* **2015**, *17* (41), 7922–7929.
- (230) Ha, J.-M.; Wolf, J. H.; Hillmyer, M. A.; Ward, M. D. Polymorph Selectivity under Nanoscopic Confinement. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (11), 3382–3383.
- (231) Jiang, Q.; Ward, M. D. Crystallization under Nanoscale Confinement. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (7), 2066–2079.
- (232) Hédoux, A.; Guinet, Y.; Descamps, M. The Contribution of Raman Spectroscopy to the Analysis of Phase Transformations in Pharmaceutical Compounds. *Int. J. Pharm.* **2011**, *417* (1–2), 17–31.

- (233) Descamps, M.; Willart, J. F.; Delcourt, O.; Bertault, M. Extrinsic and Intrinsic Size Effects on the Phase Transformation and Metastability of a Glassy Crystal. *Thermochim. Acta* **1995**, *266* (C), 49–64.
- (234) Mitra, S. S.; Brafman, O.; Daniels, W. B.; Crawford, R. K. Pressure-Induced Phonon Frequency Shifts Measured by Raman Scattering. *Phys. Rev.* **1969**, *186* (3), 942– 944.
- (235) Gubbins, K. E.; Gu, K.; Huang, L.; Long, Y.; Mansell, J. M.; Santiso, E. E.; Shi, K.; Śliwińska-Bartkowiak, M.; Srivastava, D. Surface-Driven High-Pressure Processing. *Engineering* **2018**, *4* (3), 311–320.
- (236) Tarnacka, M.; Kaminska, E.; Kaminski, K.; Roland, C. M.; Paluch, M. Interplay between Core and Interfacial Mobility and Its Impact on the Measured Glass Transition: Dielectric and Calorimetric Studies. *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120* (13), 7373–7380.
- (237) Zheng, W.; Simon, S. L. Confinement Effects on the Glass Transition of Hydrogen Bonded Liquids. *J. Chem. Phys.* **2007**, *127* (19).
- (238) Mizukami, M.; Moteki, M.; Kurihara, K. Hydrogen-Bonded Macrocluster Formation of Ethanol on Silica Surfaces in Cyclohexane 1. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (43), 12889–12897.
- (239) Affouard, F.; Correia, N. T. Debye Process in Ibuprofen Glass-Forming Liquid: Insights from Molecular Dynamics Simulation. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114* (35), 11397–11402.
- (240) Mora, E.; Diogo, H. P.; Moura Ramos, J. J. The Slow Molecular Mobility in Amorphous Ketoprofen and Ibuprofen. *J. Pharm. Sci.* **2015**, *104* (11), 3833–3841.
- (241) Adrjanowicz, K.; Kaminski, K.; Wojnarowska, Z.; Dulski, M.; Hawelek, L.; Pawlus, S.; Paluch, M.; Sawicki, W. Dielectric Relaxation and Crystallization Kinetics of Ibuprofen at Ambient and Elevated Pressure. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114* (19), 6579–6593.
- (242) Ottou Abe, M. T.; Correia, N. T.; Ndjaka, J. M. B.; Affouard, F. A Comparative Study of Ibuprofen and Ketoprofen Glass-Forming Liquids by Molecular Dynamics Simulations. *J. Chem. Phys.* **2015**, *143* (16), 164506.
- (243) Bauer, S.; Storek, M.; Gainaru, C.; Zimmermann, H.; Böhmer, R. Molecular Motions in Supercooled and Glassy Ibuprofen: Deuteron Magnetic Resonance and High-Resolution Rheology Study. *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119* (15), 5087–5095.
- (244) Huth, H.; Wang, L.-M.; Schick, C.; Richert, R. Comparing Calorimetric and Dielectric Polarization Modes in Viscous 2-Ethyl-1-Hexanol. *J. Chem. Phys.* **2007**, *126* (10), 104503.
- (245) Ottou Abe, M. T.; Viciosa, M. T.; Correia, N. T.; Affouard, F. Impact of Chirality on Peculiar Ibuprofen Molecular Dynamics: Hydrogen Bonding Organization and: Syn vs. Anti Carboxylic Group Conformations. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2018, 20 (46), 29528–29538.
- (246) Malfait, B.; Paccou, L.; Derollez, P.; Guinet, Y.; Hedoux, A. Capabilities of Low-

wavenumber Raman Spectroscopy for Analyzing the Mechanism of Devitrification of Molecular Glasses. *J. Raman Spectrosc.* **2019**, *50* (7), 1027–1033.

- (247) Hartmann, L.; Kremer, F.; Pouret, P.; Léger, L. Molecular Dynamics in Grafted Layers of Poly(Dimethylsiloxane). *J. Chem. Phys.* **2003**, *118* (13), 6052–6058.
- (248) Mijovic, J. Dielectric Spectroscopy of Reactive Network- Forming Polymers. In Broadband Dielectric Spectroscopy; 2002; p 350.
- (249) Norton, C. D.; Thompson, W. H. Reorientation Dynamics of Nanoconfined Acetonitrile: A Critical Examination of Two-State Models. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118* (28), 8227–8235.
- (250) Thompson, W. H. Perspective: Dynamics of Confined Liquids. *J. Chem. Phys.* **2018**, *149* (17).
- (251) Cheng, L.; Morrone, J. A.; Berne, B. J. Structure and Dynamics of Acetonitrile Confined in a Silica Nanopore. *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116* (17), 9582–9593.
- (252) Pissis, P.; Kyritsis, A.; Daoukaki, D.; Barut, G.; Pelster, R.; Nimtz, G. Dielectric Studies of Glass Transition in Confined Propylene Glycol. *J. Phys. Condens. Matter* **1998**, *10* (28), 6205–6227.
- (253) Eyring, H. Viscosity, Plasticity, and Diffusion as Examples of Absolute Reaction Rates. *J. Chem. Phys.* **1936**, *4* (4), 283–291.
- (254) Correia, N. T.; Moura Ramos, J. J. On the Cooperativity of the β-Relaxation: A Discussion Based on Dielectric Relaxation and Thermally Stimulated Depolarisation Currents Data. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, *2* (24), 5712–5715.
- (255) Correia, N. T.; Alvarez, C.; Moura Ramos, J. J.; Descamps, M. Molecular Motions in Molecular Glasses as Studied by Thermally Stimulated Depolarisation Currents (TSDC). *Chem. Phys.* **2000**, *252* (1–2), 151–163.
- (256) Correia, N. T.; Moura Ramos, J. J.; Descamps, M.; Collins, G. Molecular Mobility and Fragility in Indomethacin: A Thermally Stimulated Depolarization Current Study. *Pharm. Res.* **2001**, *18* (12), 1767–1774.
- (257) Correia, N. T.; Alvarez, C.; Moura Ramos, J. J.; Descamps, M. The B-α Branching in D-Sorbitol as Studied by Thermally Stimulated Depolarization Currents (TSDC). *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105* (24), 5663–5669.

Lors du processus d'élaboration d'un médicament, les scientifiques sont confrontés à l'optimisation de la biodisponibilité du principe actif (PA), de la stabilité de son état physique, et de son profil de libération. Les matrices mésoporeuses à bases de silice (MPSs) sont reconnues être des systèmes à libération contrôlée prometteurs dans la mesure où ils permettent la stabilisation de l'état amorphe par confinement des PAs à l'échelle nanométrique, la fonctionnalisation de la surface des canaux permettant de modifier leur profil de libération. Cependant, les méthodes de chargement existantes constituent un verrou technologique important pour une application dans le domaine pharmaceutique, incompatible avec l'utilisation de solvants toxiques (chargement par imprégnation) ou avec des traitements thermiques pouvant dégrader certaines liaisons chimiques (chargement par fusion).

Nous avons développé dans le cadre de cette thèse une nouvelle méthode de chargement des PAs dans les MPSs par co-broyage. Les conditions de chargement (temps de broyage, taux de chargement) ont été optimisées sur plusieurs molécules organiques. Cette méthode de chargement a permis d'explorer de nouveaux états physiques confinés (nano-micro cristallins, amorphes) inaccessibles par d'autres méthodes de chargement, ainsi que leur transformation, en utilisant des méthodes spectroscopiques innovantes. Cette méthode de chargement a également permis d'analyser l'influence de plusieurs paramètres (taille de pores, taux de chargement) sur l'état physique confiné et sa stabilité. Le croisement de différents types d'analyses sur plusieurs PAs confinés a permis de décrire la distribution du degré de cristallinité au sein des pores et l'influence de l'effet de surface sur cette répartition plus ou moins homogène des différents types d'organisations moléculaires. Le contrôle du taux de chargement a permis de mettre en évidence une relation étroite entre effets de surface et de taille finie sur la dynamique moléculaire sondée par spectroscopie de relaxation diélectrique.

Des premières analyses de libération ont montré l'intérêt de pouvoir sélectionner la nature de l'état physique confiné sur le contrôle du profil de libération. Ces analyses ont permis de corroborer les modèles de distribution de la matière plus ou moins cristallisée au sein des pores.

Ce travail constitue une première étape importante dans l'élaboration de systèmes à libération intelligents.

Mots clefs : Confinement, Principe actif, Matériaux moléculaires, Etat physique, Stabilité physique, Solubilité, Biodisponibilité, Matrices de silice mésoporeuses, Spectroscopie Raman, Spectroscopie de relaxation diélectrique, Diffraction des rayons-X, Analyse enthalpique différentielle à balayage (DSC).

During the drug development process, scientists focus on the optimization of bioavailability of the active pharmaceutical ingredient (API), its physical stability and release profile. Mesoporous silica-based matrices (MPSs) are recognized as promising drug delivery systems (DDSs), since APIs can be placed in long-term stable amorphous state by nano confinement. Additionally, modifying the chemical surface of pores directly impact the release profile of APIs. However, the existing loading methods are an important technological obstacle for applications in the pharmaceutical field not compatible with the use of toxic solvents (impregnation loading) or with heat treatments which can degrade certain chemical bonds (melting loading).

A new method for loading APIs into MPSs by co-milling was successfully developed in the thesis. The loading conditions (milling time, loading degree) were optimized from analyzes of several organic molecules. Using this loading method made possible to explore new confined physical states (nano-micro crystalline, amorphous), inaccessible by other loading methods, as well as their transformation, using innovative spectroscopic methods. The influence of various parameters (pore size, loading degree) on the confined physical state and its stability was carefully analyzed. By combining various types of investigations performed on several confined APIs, the distribution of the crystallinity degree within pores and the influence of the surface on the molecular organization were described. The controlled loading degree revealed a close relationship between surface and finite size effects on the molecular dynamics probed by dielectric relaxation spectroscopy.

First release experiments showed the contribution of the loading method by selecting the nature of the confined physical state to control the release profile. These analyses have confirmed the models describing the distribution of more or less organized matter within the pores.

This work is an important first step in the development of intelligent DDSs.