

Université de Lille

**Ecole doctorale : Science de la matière, du rayonnement et de
l'environnement**

UMR 8207 CNRS : Unité Matériaux Et Transformations

Thèse

Présentée par

Jeanne Annick BAMA

En vue de l'obtention du grade de

Docteur en Sciences des Matériaux

Spécialité : Molécules et matière condensée

Mobilité et stabilité des matériaux pharmaceutiques multi-composants

Soutenue le 25 juin 2021 devant le jury :

Pr. Madalena DIONISIO	Universidade NOVA de Lisboa	Rapporteure
Dr. Laurent DELBREILH	Université de Rouen	Rapporteur
Dr. Maria-Inês RE	IMT Ecole des Mines d'Albi	Examinatrice
Pr. Valérie GAUCHER	Université de Lille	Présidente du jury
Pr. Jean Marie NDJAKA	Université de Yaoundé I	Membre invité
Dr. Emeline DUDOGNON	Université de Lille	Co-encadrante de Thèse
Pr. Frédéric AFFOUARD	Université de Lille	Directeur de Thèse

**May your choices
reflect your hopes not
your fears**

Nelson Mandela

**If i have seen further than
others, it is only because i was
standing on the shoulders of
Giants**

Isaac Newton

SOMMAIRE

SOMMAIRE	5
Dédicace	11
Remerciements	13
Listes des principales abréviations employées	15
Introduction générale	17
Contexte générale.....	17
Objectifs de la thèse.....	18
Organisation de la thèse.....	19
Références.....	21
Chapitre 1 : Rappels théoriques et bibliographiques	23
1.1 Etats physiques.....	24
1.1.1 Stabilité – Métastabilité – Instabilité.....	24
1.1.2 Etats cristallins et amorphes dans les solides moléculaires.....	26
1.2 La cristallisation.....	28
1.3 Vitrifaction et état vitreux.....	30
1.3.1 Phénomène de transition vitreuse.....	30
1.3.2 Phénomène de vieillissement physique.....	34
1.3.3 Le paradoxe de Kauzmann.....	35
1.4 Mobilité moléculaire dans les liquides formateurs de verre.....	37
1.4.1 La relaxation principale α	39
1.4.1.1 Comportement non-Arrhénien de la relaxation α	39
1.4.1.2 Comportement non-exponentiel de la relaxation α	42
1.4.2 Les relaxations secondaires.....	43
1.5 Dispersion solides amorphes et intérêt pharmaceutique.....	44
1.5.1 Instabilité des verres : problèmes et solutions.....	44
1.5.1.1 Instabilité intrinsèque des verres.....	44
1.5.1.2 Dispersion solides amorphes.....	45
1.5.2 Paramètres clés pour la stabilité des dispersion solides amorphes....	45
1.5.2.1 Interactions principe actif / polymère.....	46

1.5.2.2	La mobilité moléculaire.....	46
1.5.3	Obtention des dispersions solides amorphes	47
1.5.3.1	Le broyage mécanique.....	48
1.5.3.2	L'extrusion à chaud	48
1.6	Diagrammes de phase et d'état des dispersions solides amorphes principe actif – polymère	49
1.6.1	Présentation générale des diagrammes de phase et d'état d'une dispersion solide amorphe	50
1.6.2	Evolution de la Tg d'un mélange : Loi de Gordon-Taylor	51
1.6.3	Limite de solubilité	52
1.6.3.1	Enthalpie libre de mélange dans les systèmes polymères/petites molécules.....	52
1.6.3.2	Limite de solubilité des petites molécules dans les polymères.....	53
1.6.3.3	Méthodes d'obtention de la courbe de solubilité.....	54
1.7	Références	57
 Chapitre 2 : La Terfénadine		65
2.1	Description générale de la Terfénadine.....	66
2.2	Etude de l'amorphisation de la Terfénadine par fusion/trempe et par broyage mécanique.....	73
2.2.1	Amorphisation par fusion/trempe	73
2.2.1.1	Stabilité dans le temps du verre de Terfénadine	75
2.2.2	Amorphisation par broyage mécanique	79
2.2.2.1	Evolution structurale de la Terfénadine au cours du broyage.....	79
2.3	Dynamique de la Terfénadine amorphe	86
2.3.1	Dynamique de la Terfénadine amorphisée par fusion/trempe	86
2.3.1.1	Etude isochrone.....	86
2.3.1.2	Etude isotherme	88
2.3.2	Dynamique de la Terfénadine amorphisée par broyage	98
2.3.2.1	Dynamique après un broyage de 20h.....	98
2.3.2.2	Dynamique de l'amorphe résiduel après recristallisation des échantillons broyés.....	102
2.4	Interactions Terfénadine / eau.....	107
2.4.1	Etude de la dynamique du verre de Terfénadine recuit à température ambiante	107
2.4.2	Comparaison avec les simulations de dynamique moléculaire.....	119

2.4.3	Impact de la technique d'amorphisation sur l'absorption d'eau.....	121
2.5	Conclusion.....	123
2.6	Références	125
Chapitre 3 : Le Polyvinylpyrrolidone		131
3.1	Présentation du PVP	132
3.2	Caractérisation structurale et thermodynamique du PVP K12.....	134
3.3	Etude de la dynamique du PVP K12	141
3.3.1	Mise en évidence des différentes relaxations et influence du broyage	141
3.3.1.1	Dynamique sous T_g	141
3.3.1.2	Dynamique au-dessus de T_g	146
3.3.2	Carte de relaxations du PVP K12	150
3.3.2.1	Comparaison avec les travaux antérieurs.....	151
3.3.2.2	Lois de comportement des relaxations	153
3.4	Conclusion.....	157
3.5	Références	158
Chapitre 4 : Dispersions solides amorphes Terfénaire / PVP.....		161
4.1	Protocole d'obtention des dispersions solides amorphes Terfénaire/PVP	162
4.1.1	Amorphisation par fusion-trempe	162
4.1.2	Amorphisation par cobroyage mécanique.....	163
4.2	Analyse Thermique (ATG / DSC) des dispersions solides amorphes.....	165
4.2.1	Analyse ATG et interactions entre la Terfénaire et PVP	165
4.2.2	Evolution de la température de transition vitreuse	167
4.2.3	Diagramme de Gordon-Taylor	169
4.3	Stabilité des dispersions solides amorphes.....	172
4.3.1	Thermo-stabilité des mélanges	172
4.3.2	Courbe de solubilité de la Terfénaire dans le PVP.....	178
4.3.2.1	Obtention des états saturés d'équilibre.....	178
4.3.2.2	Détermination de la courbe de solubilité.....	180
4.3.3	Diagrammes d'état et de phase du mélange Terfénaire/PVP	184
4.4	Dynamique des dispersions solides amorphes	186
4.4.1	Etude des mouvements localisés (relaxations secondaires).....	186

4.4.2	Etude des mouvements de grandes amplitudes (relaxation principale)	193
4.4.3	Etude par spectroscopie de chaleur spécifique.....	198
4.5	Discussion	200
4.5.1	Influence de la composition des DSA sur la dynamique locale et principale.....	200
4.5.2	Hétérogénéités dynamiques	203
4.5.3	Influence du mode de préparation	207
4.5.4	Mobilité, stabilité et solubilité.....	212
4.6	Conclusion.....	217
4.7	Références	219
Conclusion générale et perspectives		221
ANNEXES		225
1	Annexes du chapitre 1 : Le broyage mécanique	226
1.1	L'approche thermodynamique : Théorie de Fecht	226
1.2	L'approche hors équilibre : Théorie des alliages forcées.....	227
2	Annexes du chapitre 2	228
2.1	Techniques d'analyses et de préparation des échantillons	228
2.1.1	Techniques de préparation des échantillons.....	228
2.1.1.1	Le broyeur planétaire à billes	228
2.1.1.2	Le vibro-broyeur	229
2.2	Techniques d'analyses des échantillons	230
2.2.1	Analyse Thermogravimétrique (ATG)	230
2.2.2	Calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	231
2.2.3	La diffraction des rayons X (DRX).....	233
2.2.4	Spectroscopie diélectrique dynamique (SDD).....	234
3	Annexes du chapitre 4	240
3.1	Evolution de la T_g des mélanges obtenus par fusion / trempe	240
3.2	Carte de relaxations des mélanges TFD / PVP obtenus par fusion / trempe	241
3.3	Mouvements de grandes amplitudes des mélanges obtenus par broyage mécanique.....	242
3.4	Mouvements de grandes amplitudes du mélange TFD / PVP (90 : 10) préparé par broyage et placé entre des électrodes en acier inoxydable	245

4	Références.....	246
	Résumé.....	247
	Abstract.....	249

Dédicace

**A mes parents BAMA Dieudonné et Ngo BIKOI Madeleine, ainsi que mon tuteur
NGAN Alexandre**

Remerciements

Faire une thèse de doctorat est parfois un pur concours de circonstances pour certaines personnes. Pour moi, cela a été un objectif de vie, un rêve que j'ai nourri depuis mon adolescence. Cet objectif de vie qui, par un travail acharné et une détermination inébranlable, a pris toute sa saveur au fil des années pour devenir aujourd'hui un manuscrit de thèse.

Pendant quatre ans environ, le laboratoire UMET (Unité Matériaux Et Transformations) en général, et l'équipe MMT (Matériaux Moléculaires et Thérapeutiques) en particulier, de l'Université de Lille - sciences et technologies, m'a ouvert ses portes pour réaliser ce rêve : intégrer le monde de la recherche scientifique et de l'enseignement supérieur, publier des articles, participer à des conférences nationales et internationales, suivre des formations professionnalisantes. Ces moments agréables ont été entrecoupés de moments de confusion, de fatigue et de déprime ; c'est humain et normal pendant une thèse. Une thèse n'est pas qu'un travail individuel et solitaire. Avant d'être un travail scientifique, c'est avant tout une aventure humaine. Ce rêve n'aurait donc pas pu se réaliser sans la contribution d'un grand nombre de personnes qui ont manifesté de la bonne humeur et de la générosité à l'égard de mon travail.

Merci à l'Université de Lille d'avoir financé cette thèse de doctorat, ce qui m'a permis de travailler dans de bonnes conditions.

Je tiens particulièrement à remercier mon directeur de thèse, le Pr Frédéric AFFOUARD qui, de par son optimisme, a réussi à me motiver tout au long de ce travail de recherche. Merci pour ton encadrement efficace, et tes petits coups de pression qui ont permis l'aboutissement de ce travail.

J'exprime également toute ma gratitude et ma reconnaissance à ma co-encadrante de thèse, Dr Emeline DUDOGNON dont le sens poussé du détail a permis une bonne analyse et une meilleure orientation de mes travaux de recherche. Merci également pour tes petites phrases du style « Jeanne Annick il faut être efficace, il faut prendre du recul » qui ont su me booster à creuser le sujet d'avantage au point de me perdre parfois dans des idées hautement spéculatives.

Je tiens à remercier Florence DANEDE pour sa gentillesse et son aide technique pour les expériences de diffraction des rayons X. Merci également à l'ensemble du personnel de l'équipe MMT, accueillant et serviable, qui a permis une ambiance agréable de travail, des discussions enrichissantes ainsi qu'une transmission du savoir pratique, nécessaire à l'élaboration de mes expérimentations.

Je tiens aussi à remercier Aurélie MALFAIT pour sa disponibilité et son aide technique pour les expériences de chromatographie à exclusion stérique. Merci de m'avoir également aidé dans la préparation des différents polymorphes de la Terfénadine.

Un grand merci à Natalia CORREIA pour ses multiples conseils et son assistance technique pour les expériences de spectroscopie diélectrique.

Je remercie le Pr Madalena DIONISIO et le Dr Laurent DELBREILH d'avoir accepté d'être mes rapporteurs. Vous m'aviez fait honneur avec le Pr Valérie GAUCHER et le Dr Maria-Inês RE, de participer à mon jury de thèse.

Toute ma gratitude à l'endroit du Pr Jean Marie NDJAKA et du Dr Martin Thierry OTTOU ABE pour leur disponibilité et leurs multiples conseils de vie. Merci pour la formation reçue et pour toutes les valeurs humaines que vous incarnez.

Je saisis aussi cette occasion pour remercier la coopération entre l'université de Lille et l'université de Yaoundé I grâce à laquelle j'ai obtenu une bourse d'étude me permettant de terminer mon cursus universitaire en France.

Je souhaite remercier mes parents qui ont tout sacrifié pour leurs enfants et qui m'ont donné un magnifique modèle de courage, de persévérance et d'humilité. Merci à mes sœurs qui m'ont soutenu durant toutes ces années par leur amour et leur humour.

J'exprime également ma reconnaissance à mon tuteur NGAN Alexandre qui m'a accompagné durant la première partie de mon cursus universitaire. Merci pour l'éducation reçue et le sens des priorités que tu m'as inculqué. Ces derniers m'ont permis de m'en sortir toute seule en France.

Je souhaite aussi remercier ma petite fille dont la venue au monde m'a permis de me dépasser, me réinventer et surtout de questionner toutes mes évidences, mais également son père qui a été mon second souffle à chaque fois que la motivation me quittait.

Je remercie aussi mes adorables amis et mon entourage proche qui, de par leur sincérité et leur confiance, m'ont accompagné pendant ces quatre années remplies de doutes, de remise en question permanente de soi, et d'interrogations.

À toutes ces personnes, j'exprime ma gratitude et ma reconnaissance, pour leur soutien durant cette expérience de recherche, que j'ai vécue avec elles, et qui restera un bon souvenir et me donnera par la suite, l'énergie et la motivation nécessaire pour réaliser mes rêves d'avenir.

GRAND MERCI.

Listes des principales abréviations employées

PA : Principe Actif

TFD : Terfénaire

PVP : Polyvinylpyrrolidone

DSA : Dispersion Solide Amorphe

DSC : Differential Scanning Calorimetry

MDSC : Modulated Differential scanning calorimetry

DRX : Diffraction des Rayons X

ATG : Analyse Thermogravimétrique

SDD : Spectroscopie Diélectrique Dynamique

SCS : Spectroscopie de Chaleur Spécifique

SEC : Chromatographie à Exclusion Stérique

THF : Tétrahydrofurane

Tg : Température de transition vitreuse

Introduction générale

Contexte générale

Les principes actifs (PA) pharmaceutiques sont très généralement développés à l'état cristallin pour des raisons évidentes de stabilité à long terme du médicament. Cet état présente cependant souvent une solubilité et/ou une vitesse de dissolution faible et donc une mauvaise biodisponibilité. C'est particulièrement le cas des nouvelles molécules thérapeutiques développées en raison de leur complexité croissante. Il ressort clairement de la littérature que la biodisponibilité et la stabilité physique sont deux paramètres antagonistes qui semblent difficiles à concilier [1, 2]. Il s'agit en fait d'un des problèmes majeurs auquel est confrontée l'industrie pharmaceutique depuis de très nombreuses années. Plusieurs stratégies sont connues pour surmonter ce « verrou technologique » qui consiste à jouer sur l'état chimique et/ou sur l'état physique du PA. Une stratégie courante et souvent priorisée est tout d'abord d'essayer de développer un sel du PA [3, 4]. La formation de sel n'est cependant pas toujours réalisable pour les molécules non-ionisables par exemple et la formation de sel d'acides ou de bases faibles ne résout pas toujours le problème de la faible solubilité ou de la faible vitesse de dissolution. Une autre stratégie est d'utiliser le polymorphisme cristallin du PA s'il existe et s'il est facilement maîtrisable. Dans certaines situations, il est en effet possible de préparer le PA dans un état métastable intrinsèquement plus soluble que l'état stable [5, 6] ou de complexer le PA avec une autre petite molécule organique de grande solubilité afin de former par exemple un co-cristal [3, 7-10]. Une autre voie complètement différente utilisée pour améliorer la biodisponibilité porte sur la possibilité d'élaborer un solide amorphe c'est à dire un verre. Cet état désordonné offre potentiellement un gain considérable de biodisponibilité du fait de son énergie libre très élevée par rapport à toutes formes cristallines [2, 11]. L'état vitreux est cependant intrinsèquement instable. Le risque de recristallisation est très important et fait perdre évidemment tout avantage de formuler à l'état amorphe.

Depuis quelques années, la possibilité de former des dispersions solides amorphes (DSA) a suscité un intérêt grandissant [12, 13]. L'idée principale est de disperser le PA amorphe dans un excipient polymère hydrophile pour « gêner » sa recristallisation [14-16] et faciliter sa dissolution. Il s'agit d'une approche assez complexe qui nécessite la construction d'un diagramme d'état avec l'évolution de deux paramètres clés en fonction de la composition du mélange PA/Polymère : i) la limite de solubilité du PA dans le polymère et ii) la température de transitions vitreuse T_g du mélange. Les domaines délimités par ces deux lignes (solubilité et T_g) permettent de localiser les différents domaines mono- et bi-phasiques, cristallins ou amorphes, stables ou instables qui diffèrent par leur structure et leur mobilité moléculaire. Il n'existe pas actuellement de méthodes expérimentales simples et rapides [3, 12, 17] ou même numériques [18, 19] pour obtenir ce diagramme qui est cependant crucial pour connaître la concentration maximale de PA que l'on peut disperser dans un polymère sans tendance à la cristallisation. Il n'existe pas non plus de méthodes

automatiques pour optimiser le choix des couples PA/Polymère et les approches utilisées dans le domaine de la pharmacie pour la conception de DSA sont souvent très empiriques [19]. Plusieurs questions fondamentales demeurent aussi sur l'élaboration de ces systèmes complexes et de nombreux travaux ont donc été consacrés par exemple à l'impact des procédés d'obtention [20, 21] : trempé depuis l'état liquide, mécanosynthèse, extrusion ou spray-drying.

La mobilité moléculaire apparaît clairement comme un paramètre physique clé pour décrire l'évolution des dispersions solides amorphes (DSA) [22-24] qui sont des états solides amorphes instables. Une question importante est de comprendre les mouvements moléculaires à l'origine des instabilités qui conduisent par exemple aux phénomènes de recristallisation ou de démixtion. En général, seule l'évolution de la température de transition vitreuse T_g des mélanges est utilisée dans la littérature. Celle-ci traduit le gel des mouvements moléculaires de grandes amplitudes du système. Un critère de stabilité des DSA est donc l'augmentation de la T_g du mélange comparée à celle du PA amorphe seul. Cette augmentation indique une mobilité plus réduite et donc un risque plus faible de transformation du système. L'existence d'une T_g unique est aussi souvent associée à la bonne miscibilité du PA et du polymère. Il faut souligner que la température T_g est généralement obtenue par des expériences de calorimétrie (DSC) et n'offre donc qu'une vision très limitée de la mobilité moléculaire d'un système qui peut être en fait beaucoup plus complexe. La technique de relaxation diélectrique est une méthode de choix mais certainement sous-exploitée pour analyser les mouvements moléculaires en détails et n'a encore été que peu utilisée dans le domaine pour les mélanges PA / polymères [25-27]. Cette technique révèle notamment l'existence de nombreuses dynamiques au-dessus et en dessous de T_g associées aux mouvements de grandes amplitudes ou à des mouvements plus localisés [28-30]. Ces différentes relaxations et leurs caractéristiques (largeur des distributions, dépendance en température...) peuvent fournir des informations beaucoup plus précises sur la mobilité moléculaire, le développement d'hétérogénéités et le lien avec les transformations observées dans les DSA.

Objectifs de la thèse

Les DSA sont des systèmes moléculaires complexes qui ont fait l'objet de nombreuses investigations surtout dans le domaine pharmaceutique. Leurs propriétés physiques et leurs mécanismes de transformation demeurent cependant encore mal compris. Elles offrent une source de problématiques très intéressantes de recherche fondamentale en physique des matériaux qui implique notamment des investigations des situations de métastabilité, de l'état vitreux et des transformations de phases et évolutions hors équilibre induites par des perturbations de natures diverses (température, broyage).

L'objectif principal de la thèse est de comprendre le lien entre la stabilité des DSA et leur dynamique moléculaire complexe et notamment leur possible hétérogénéité. Dans ce travail, nous nous intéressons au système composé d'un principe actif modèle, la Terfénaire (TFD), et du polyvinylpyrrolidone (PVP K12) qui est un polymère synthétique bien connu de l'industrie pharmaceutique. Les investigations sont

principalement menées par DSC/ATG, diffraction des rayons X sur poudre et par spectroscopie diélectrique dynamique.

Une première partie de ce travail est consacrée à l'étude des composés purs (TFD et PVP) et à l'impact de la méthode d'obtention (fusion-trempe ou broyage) de l'état amorphe. Le rôle de l'eau résiduelle est particulièrement étudié en détail. Dans une seconde partie, les études portent principalement sur une analyse croisée des paramètres d'origine thermodynamique et cinétique impliqués dans la stabilité de la DSA. L'aspect thermodynamique est abordé principalement à l'aide de la détermination de la limite de solubilité. L'aspect cinétique est analysée à l'aide d'une étude approfondie de la dynamique moléculaire par spectroscopie diélectrique. L'idée principale est d'aller au-delà de la vision trop restreinte de la mobilité moléculaire à partir de la seule évolution de la T_g . Les investigations portent notamment sur :

- Les dynamiques des mélanges : la relaxation principale associée à la transition vitreuse et les relaxations secondaires qui peuvent aussi impacter la cristallisation du matériau,
- L'évolution en température de ces dynamiques à l'approche de la zone de transition vitreuse et son impact sur les transformations de phase,
- L'influence du procédé de mélange sur ces dynamiques (trempe depuis l'état liquide et broyage mécanique).

Organisation de la thèse

Ce manuscrit est divisé en quatre chapitres.

Le chapitre I rappelle les notions théoriques de la physique de la matière condensée nécessaires à la compréhension des travaux. Elles concernent en particulier l'état cristallin, l'état amorphe, les dispersions solides amorphes et leurs méthodes d'obtention. Ce chapitre fait également le point sur ce qu'est un diagramme de phase et d'état ainsi que les principales méthodes expérimentales permettant d'obtenir un diagramme de phase (courbe de solubilité).

Le chapitre II présente dans une première partie, une étude détaillée des effets structuraux et thermodynamiques du broyage mécanique sur la Terfénadine. La deuxième partie quant à elle, est consacré à l'étude des propriétés dynamiques de la Terfénadine amorphe obtenue par trempe depuis l'état liquide ainsi qu'à l'influence de la méthode de préparation de l'amorphe (fusion/trempe et broyage mécanique) sur sa dynamique (principale et localisée). Une étude de l'interaction Terfénadine-eau a été réalisée en parallèle.

Le chapitre III est consacré principalement à l'étude des propriétés structurales, dynamiques et thermodynamiques du PVP K12 en comparant notamment le système broyé et non broyé.

Le chapitre IV présente une étude détaillée des DSA Terfénadine/PVP en mettant en évidence l'influence du process de mélange sur les propriétés thermodynamiques et dynamiques des DSA Terfénadine/PVP obtenues par trempe depuis l'état liquide et

par co-broyage mécanique. Nous verrons en particulier que la spectroscopie diélectrique dynamique est particulièrement bien adaptée pour détecter les hétérogénéités dynamiques dans des systèmes amorphes quand bien même ceux-ci présentent une T_g unique en DSC.

Références

- [1]. Murdande, S. B.; Pikal, M. J.; Shanker, R. M.; Bogner, R. H. Aqueous solubility of crystalline and amorphous drugs: challenges in measurement. *Pharm. Dev. Technol.* **2011**, *16*, 187-200.
- [2]. Hancock, B. C.; Parks, M. What is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals? *Pharm. Res.* **2000**, *17*, 397-404.
- [3]. Elder, D. P.; Holm, R.; de Diego, H. L. Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. *Int. J. Pharm.* **2013**, *453*, 88-100.
- [4]. Serajuddin, A. T. Salt formation to improve drug solubility. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, *59*, 603-616.
- [5]. Censi, R.; Di Martino, P. Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Poorly Soluble Drugs. *Molecules.* **2015**, *20*.
- [6]. Hilfiker, R.; Blatter, F.; von Raumer, M. Relevance of solid-state properties for pharmaceutical products. *Polymorphism in the pharmaceutical industry.* **2006**, *1*, 1.
- [7]. Babu, N. J.; Nangia, A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 2662-2679.
- [8]. Elder, D. P.; Holm, R.; Diego, H. L. d. Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. *Int. J. Pharm.* **2013**, *453*, 88-100.
- [9]. Miroshnyk, I.; Mirza, S.; Sandler, N. Pharmaceutical co-crystals—an opportunity for drug product enhancement. *Expert opinion on drug delivery.* **2009**, *6*, 333-341.
- [10]. Mirza, S.; Miroshnyk, I.; Heinämäki, J.; Yliruusi, J. Co-crystals: an emerging approach for enhancing properties of pharmaceutical solids. *Dosis.* **2008**, *24*, 90-6.
- [11]. 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*, 1254-1264.
- [12]. Mahieu, A.; willart, J. F.; Dudognon, E.; Danede, F.; Descamps, M. A new protocol to determine the solubility of drugs into polymer matrixes. *Mol. Pharm.* **2013**, *10*, 560-566.
- [13]. Miyazaki, T.; Yoshioka, S.; Aso, Y.; Kojima, S. Ability of Polyvinylpyrrolidone and Polyacrylic Acid to Inhibit the Crystallization of Amorphous Acetaminophen. *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93*, 2710-2717.
- [14]. Leuner, C. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J Pharm Biopharm.* **2000**, *50*, 47-60.
- [15]. Laitinen, R.; Priemel, P. A.; Surwase, S.; Graeser, K.; Strachan, C. J.; Grohgan, H.; Rades, T., Theoretical considerations in developing amorphous solid dispersions. In *Amorphous solid dispersions*, Springer: 2014; pp 35-90.
- [16]. Ivanisevic, I. Physical stability studies of miscible amorphous solid dispersions. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 4005-4012.
- [17]. Knopp, M. M.; Gannon, N.; Porsch, I.; Rask, M. B.; Olesen, N. E.; Langguth, P.; Holm, R.; Rades, T. A promising new method to estimate drug-polymer solubility at room temperature. *J. Pharm. Sci.* **2016**, *105*, 2621-2624.
- [18]. Medarević, D.; Djuriš, J.; Barmapalexis, P.; Kachrimanis, K.; Ibrić, S. Analytical and Computational Methods for the Estimation of Drug-Polymer Solubility and Miscibility in Solid Dispersions Development. *Pharmaceutics.* **2019**, *11*.
- [19]. Knopp, M. M.; Tajber, L.; Tian, Y.; Olesen, N. E.; Jones, D. S.; Kozyra, A.; Löbmann, K.; Paluch, K.; Brennan, C. M.; Holm, R.; Healy, A. M.; Andrews, G. P.; Rades, T. Comparative Study of Different Methods for the Prediction of Drug-Polymer Solubility. *Mol. Pharm.* **2015**, *12*, 3408-3419.
- [20]. Dedroog, S.; Huygens, C.; Van den Mooter, G. Chemically identical but physically different: A comparison of spray drying, hot melt extrusion and cryo-milling for the formulation of high drug loaded amorphous solid dispersions of naproxen. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2019**, *135*, 1-12.
- [21]. Paudel, A.; Loyson, Y.; Van den Mooter, G. An Investigation into the Effect of Spray Drying Temperature and Atomizing Conditions on Miscibility, Physical Stability, and Performance of Naproxen-PVP K 25 Solid Dispersions. *J. Pharm. Sci.* **2013**, *102*, 1249-1267.

- [22]. Johari, G. P.; Kim, S.; Shanker, R. M. Dielectric study of equimolar acetaminophen–aspirin, acetaminophen–quinidine, and benzoic acid–progesterone molecular alloys in the glass and ultraviscous states and their relevance to solubility and stability. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 1358-1374.
- [23]. Bhattacharya, S.; Suryanarayanan, R. Molecular Motions in Sucrose-PVP and Sucrose-Sorbitol Dispersions: I. Implications of Global and Local Mobility on Stability. *Pharm. Res.* **2011**, *28*, 2191-2203.
- [24]. Aso, Y.; Yoshioka, S.; Kojima, S. Molecular mobility-based estimation of the crystallization rates of amorphous nifedipine and phenobarbital in poly(vinylpyrrolidone) solid dispersions. *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93*, 384-391.
- [25]. Duvvuri, K.; Richert, R. Binary Glass-Forming Materials: Mixtures of Sorbitol and Glycerol. *J. Phys.Chem. B.* **2004**, *108*, 10451-10456.
- [26]. Kothari, K.; Ragoonanan, V.; Suryanarayanan, R. The role of polymer concentration on the molecular mobility and physical stability of nifedipine solid dispersions. *Mol. Pharm.* **2015**, *12*, 1477.
- [27]. Kaminska, E.; Adrjanowicz, K.; Tarnacka, M.; Kolodziejczyk, K.; Dulski, M.; Mapesa, E. U.; Zakowiecki, D.; Hawelek, L.; Kaczmarczyk-Sedlak, I.; Kaminski, K. Impact of Inter- and Intramolecular Interactions on the Physical Stability of Indomethacin Dispersed in Acetylated Saccharides. *Mol. Pharm.* **2014**, *11*, 2935-2947.
- [28]. Vyazovkin, S.; Dranca, I. Effect of physical aging on nucleation of amorphous indomethacin. *J. Phys. Chem. B.* **2007**, *111*, 7283.
- [29]. Vyazovkin, S.; Dranca, I. Effect of Physical Aging on Nucleation of Amorphous Indomethacin. *J. Phys. Chem. B.* **2007**, *111*, 7283-7287.
- [30]. Hancock, B.; Shamblin, S.; Zografi, G. Molecular Mobility of Amorphous Pharmaceutical Solids Below Their Glass Transition Temperatures. *Pharm. Res.* **1995**, *12*, 799-806.

Chapitre 1 : Rappels théoriques et bibliographiques

Dans ce chapitre, nous présenterons quelques notions théoriques concernant la physique de la matière condensée nécessaires à la compréhension de ce travail. En particulier, nous aborderons les notions liées à l'état physique d'un matériau (propriétés de l'état cristallin et propriétés des verres) et à la mobilité dans les liquides formateurs de verre. Nous discuterons également de l'intérêt des dispersions solides amorphes et présenterons leurs voies d'obtention, ainsi que la notion de diagramme d'état et diagramme de phase et les questions inhérentes de miscibilité/solubilité d'un principe actif dans un excipient polymère.

1.1 Etats physiques

1.1.1 Stabilité – Métastabilité – Instabilité

De manière très générale, la stabilité d'un système physique à température T et pression P constantes est décrite par son enthalpie libre ou énergie libre de Gibbs G qui est donnée par l'équation [1, 2] :

$$G = H - TS \quad (1)$$

où H est l'enthalpie et S l'entropie du système. L'enthalpie H est elle-même la somme de deux termes : l'énergie interne E qui provient des énergies cinétiques et potentielles totales des constituants du système (atomes, molécules) et d'un terme PV associé aux variations de son volume V . Pour les phases condensées (solides et liquides), le terme PV est généralement très petit par rapport à E . L'énergie cinétique est directement liée aux vibrations atomiques et aux mouvements de diffusion translationnelle et rotationnelle des atomes et des molécules. L'énergie potentielle découle des interactions entre les constituants du système. Pour un système moléculaire, on trouve principalement des interactions dites covalentes (les atomes se partagent des électrons) qui assurent les liaisons chimiques des molécules et des interactions non-covalentes (sans partage d'électrons) comme par exemple les forces de van der Waals, les liaisons hydrogènes ou les interactions $\pi - \pi$. L'autre fonction qui apparaît dans l'expression de G est l'entropie S qui est une mesure du désordre du système.

Il est possible de montrer à partir des lois générales de la thermodynamique [2] qu'à température et pression constantes, un système fermé (c'est-à-dire sans échange de matière avec l'extérieur), est dans un état d'équilibre stable s'il possède la valeur la plus basse possible de l'énergie libre de Gibbs. Mathématiquement, cette situation correspond à $dG = 0$ (voir figure 1). D'après la définition de G , cet état correspond en fait au meilleur compromis entre une enthalpie faible et une entropie élevée. Aux basses températures, la phase cristalline est la plus stable car les molécules interagissent plus fortement entre elles (les valeurs de l'énergie interne ou de l'enthalpie sont basses) et le terme $-TS$ contribue faiblement. Aux températures élevées, le terme $-TS$ devient dominant et la phase liquide dans laquelle les molécules ont plus de liberté de mouvement (plus d'entropie) devient la plus stable.

La notion d'équilibre est illustrée de manière plus générale sur la figure 1 dans laquelle une évolution physiquement raisonnable de l'énergie libre de Gibbs est tracée schématiquement pour un ensemble de configurations accessibles au système qui sont décrites par une variable arbitraire unique sur l'axe des abscisses. La configuration A correspond au minimum absolu de G et il s'agit donc de l'équilibre stable. De petites fluctuations dans les positions atomiques ne changent pas la valeur de G en première approximation.

La configuration B correspond aussi à un minimum mais il s'agit d'un minimum local. On parle pour cette configuration d'un équilibre métastable pour la différencier de la configuration A. De petites fluctuations dans les positions atomiques ne changent pas la valeur de G en première approximation comme pour la configuration A mais une forte perturbation peut amener le système à rejoindre la configuration A qui est la plus stable en enthalpie libre donc préférable pour le système. Toutes les autres configurations en dehors des configurations A et B sont des configurations dites instables et a priori transitoires.

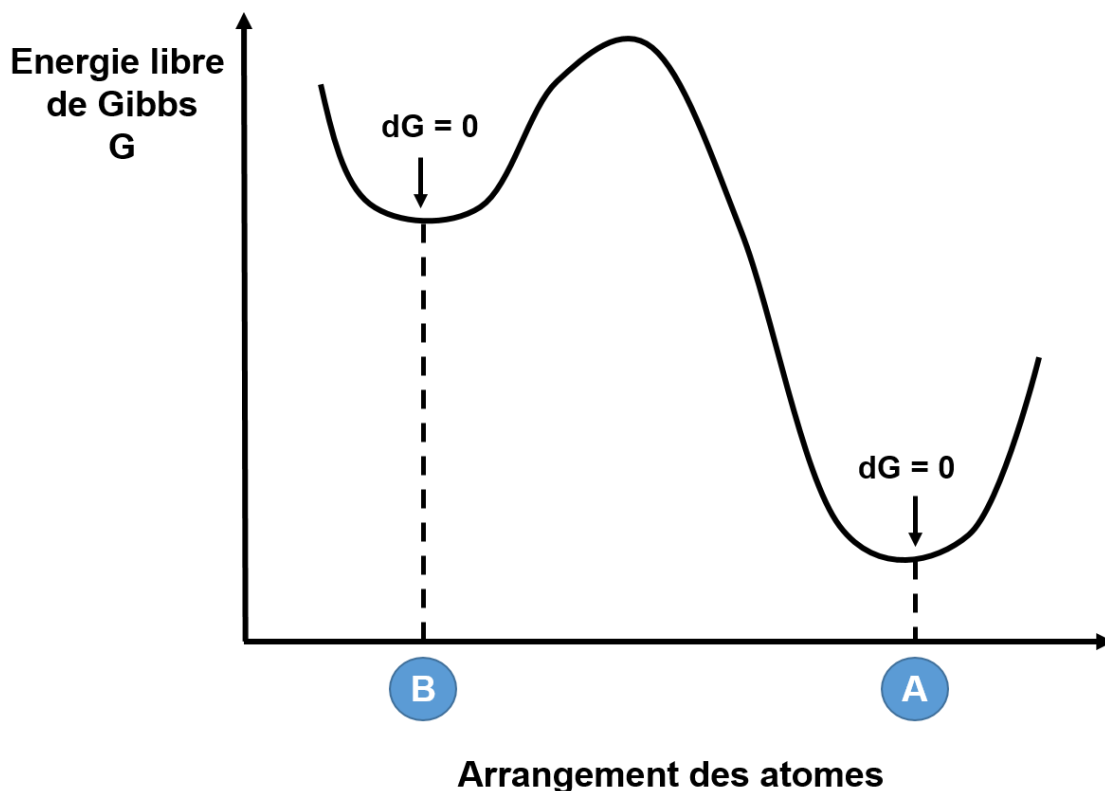


Figure 1 : Variation schématique de l'énergie libre de Gibbs avec l'arrangement des atomes. La configuration « A » a l'énergie libre la plus faible et correspond donc à l'arrangement lorsque le système est à l'équilibre stable. La configuration « B » est un état d'équilibre métastable. Cette figure est adaptée de la référence [1].

L'évolution en température et à pression fixée de la position des minima absolus et locaux de G peut être tracée sur un même graphe. Ce type de graphe est extrêmement utile car il permet de discuter la stabilité des différentes phases d'un système en fonction de la température. La figure 2 représente une évolution typique de G si on considère une phase liquide et deux phases cristallines. Il convient de mentionner que la figure 2 correspond à une situation monotropique : dans ce cas, le point de croisement des courbes $G(T)$ des deux polymorphes I et II survient à une température T_t (Température de transition) supérieure à leurs températures de fusion. Il existe également des situations énantiotropiques dans lesquels le point de croisement survient à une température T_t située avant la fusion des deux polymorphes I et II .

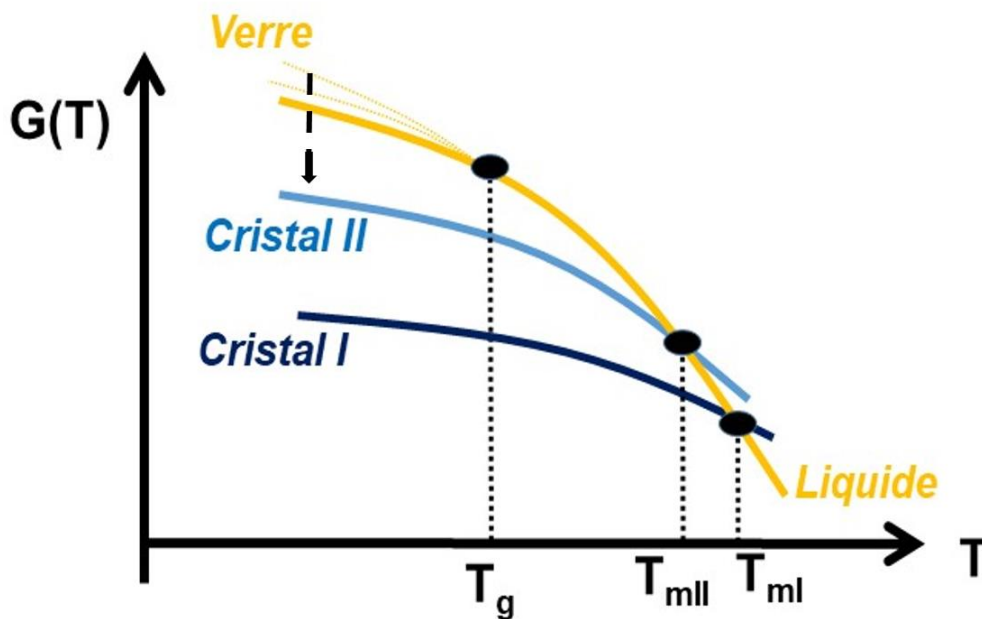


Figure 2 : Exemple d'une évolution en température et à pression fixée de la position des minima de l'enthalpie libre pour un système avec deux phases cristallines (cristal I et cristal II). A une température donnée, la phase la plus stable possède la valeur de G la plus faible. A cette même température, les autres phases considérées sont métastables. Les lignes des phases cristallines croisent la ligne du liquide aux températures T_{mI} et T_{mII} qui sont respectivement les températures de fusion des phases cristallines I et II. Aux plus basses températures, trois états solides peuvent exister : une phase cristalline I stable, une phase cristalline II métastable et un état vitreux instable (voir texte). T_g est la température de transition vitreuse. Les pointillés utilisés pour représenter l'état vitreux schématisent l'évolution avec le temps.

1.1.2 Etats cristallins et amorphes dans les solides moléculaires

Les matériaux moléculaires organiques sont des assemblages de molécules dont la cohésion est assurée par différentes interactions intermoléculaires (van der Waals, liaison hydrogène...). Ces interactions intermoléculaires sont de l'ordre de quelques kJ/mol et donc sont relativement faibles par rapport aux interactions intramoléculaires

comme les liaisons covalentes de l'ordre de 100 kJ/mol. Les matériaux moléculaires organiques peuvent exister dans une multitude d'états physiques solides plus ou moins désordonnés [3]. Deux types d'états solides sont généralement observés lors d'un refroidissement à partir de l'état liquide [4, 5] : un état solide cristallin ou un état solide amorphe communément appelé verre (voir figure 3).

Dans **l'état solide cristallin**, les molécules sont fortement liées entre elles et organisées à grande distance dans l'espace, suivant un empilement géométrique bien précis (voir figure 3). La structure d'un cristal parfait est donc entièrement définie par la position des atomes à l'intérieur d'une maille et par les symétries de translation qui permettent de reproduire cette maille dans les trois directions de l'espace. L'état solide le plus stable d'un matériau est toujours cristallin et présente l'énergie libre la plus faible (voir figure 2). En plus de cette forme stable, de nombreux matériaux peuvent adopter d'autres arrangements cristallins que l'on appelle des polymorphes (voir figure 2).

L'état solide amorphe ou verre à l'inverse de l'état cristallin, est un état où les molécules sont arrangées de manière désordonnée (voir figure 3). Sa structure est souvent considérée comme étant proche de celle du liquide à un instant donné : on dit que le verre est une photographie instantanée de la structure du liquide. Le point commun entre l'état liquide et l'état vitreux est l'absence d'ordre à longues distances et la présence d'un ordre à courtes distances. Cette spécificité est clairement identifiée en diffraction des rayons X par un halo de diffusion et une absence totale de pics de Bragg [6, 7].

Le verre est classiquement obtenu suite à un refroidissement suffisamment rapide du liquide permettant d'éviter la cristallisation (voir section 1.3 : Vitrifaction et état vitreux). La mobilité moléculaire du liquide diminue fortement suite à la baisse rapide de la température. En dessous d'une certaine température, appelée température de transition vitreuse (T_g), on observe un gel des mouvements moléculaires de grandes amplitudes et le système apparaît ainsi solide. Le verre est un état thermodynamiquement instable (voir figure 1 et 2) mais cet état peut subsister pendant (très) longtemps jusqu'à sa transformation en un état cristallin stable car les atomes n'ont pas assez de mobilité pour se réorganiser (voir section 1.3 : Vitrifaction et état vitreux).

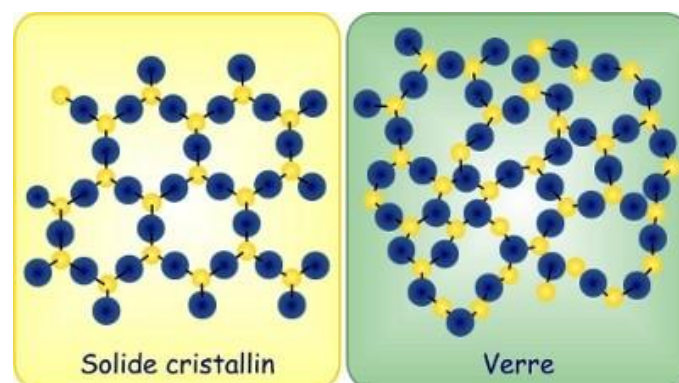


Figure 3 : Structures d'un cristal et d'un verre

1.2 La cristallisation

D'un point de vue fondamental, la cristallisation à partir du liquide sous refroidi est un phénomène complexe impliquant la conjugaison d'une étape de nucléation et de croissance ayant toutes les deux leurs propres propriétés spécifiques [3-5].

La première étape est la nucléation. Elle correspond à la formation spontanée stochastique de petits noyaux cristallins constitués de quelques molécules dans le liquide. Plusieurs théories ont été élaborées pour décrire le mécanisme de nucléation mais la plus connue est la théorie classique de la nucléation [8-11]. Dans le cadre de ce modèle, on peut montrer que le coût de formation en enthalpie libre d'un petit noyau cristallin dans le liquide résulte de la compétition entre : i) un terme défavorable lié à la création d'une interface entre liquide et cristal et ii) un terme favorable correspondant à la différence d'énergie libre ΔG entre les deux phases (force motrice de transformation). Il découle de la théorie classique de la nucléation, l'existence d'une taille critique r^* des noyaux et d'une barrière de nucléation ΔG^* à franchir pour former un germe cristallin stable. La nucléation est souvent associée à un taux de nucléation I (unité $\text{m}^{-3} \text{s}^{-1}$) qui est le nombre de noyaux formés par unité de volume et de temps. Ce taux est souvent décrit comme le produit de deux termes associés à des processus thermiquement activés : (i) le nombre de noyaux de taille critique $\sim \exp[-\Delta G^*/k_B T]$ où k_B est la constante de Boltzmann et (ii) la probabilité qu'une molécule migre à travers l'interface séparant le noyau de taille critique et le liquide (formant ainsi un noyau de taille supercritique) qui est à peu près proportionnelle à la diffusivité $D \sim \exp[-A/k_B T]$ où A est la barrière d'énergie associée au mouvement moléculaire. Ces deux termes évoluent de manière opposée en fonction de la température et provoquent ainsi une dépendance en forme de cloche du taux de nucléation. Le taux de nucléation augmente fortement avec l'augmentation de la surfusion ($\Delta T = T_m - T$) mais diminue à nouveau à basses températures, en raison de la mobilité moléculaire décroissante, décrite par le coefficient de diffusion [12-14] (voir figure 4).

La seconde étape est l'étape dite de croissance. Lorsqu'un noyau stable est formé ($r > r^*$), il peut continuer à croître par agrégation de nouvelles molécules. La vitesse de croissance des germes C (unité $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$) est décrite par des considérations thermodynamiques et cinétiques [9-11] comme pour le taux de nucléation. La vitesse C est proportionnelle au produit d'un terme thermodynamique ($[1 - \exp(\Delta G/k_B T)]$), décrivant les probabilités d'attachement et de détachement des molécules depuis et vers les noyaux et la probabilité de diffusion des molécules depuis et vers les noyaux, qui est également à peu près proportionnelle à la diffusivité D . L'effet de la combinaison de ces deux termes est que le taux de croissance passe par un maximum et donc cela engendre une dépendance en forme de cloche en fonction de la température comme le montre la figure 4. En conséquence, la vitesse de croissance évolue de manière analogue au taux de nucléation et présente un maximum. A basses températures, la croissance ralentit en raison de la diminution de la mobilité moléculaire et du coefficient de diffusion (aspect cinétique). Toutefois lorsque la température est proche de la température de fusion, la différence d'énergie libre entre le cristal et le liquide devient très faible, ce qui diminue la force motrice de cristallisation ΔG et donc ralentit la croissance cristalline.

En général, le maximum du taux de nucléation I et de la vitesse de croissance C présentent un écart plus ou moins important en température [3] (voir figure 4). Lorsque les courbes I et C se chevauchent de manière significative, il faut s'attendre à une bonne aptitude à la cristallisation du système. A l'opposée, un recouvrement faible des courbes I et C est caractéristique des bons formateurs de verre. La connaissance du taux de nucléation et de la vitesse de croissance en fonction de la température fournit donc un guide pour prédire la tendance à la cristallisation [15].

La fraction totale cristallisée d'un liquide à un certain instant et à une certaine température peut être représentée dans un diagramme dit Temps-Température-Transformation (T.T.T). Ce type de diagramme est fréquemment utilisé en métallurgie [16] mais il est beaucoup plus rare pour les matériaux moléculaires [15, 17]. La figure 5 illustre un exemple de diagramme T.T.T, qui donne schématiquement à chaque température, le temps nécessaire à la formation d'une quantité de cristal x donnée dans le liquide métastable. Cette figure met également en exergue les différentes voies qui conduisent soit à la formation d'un verre, soit à la cristallisation. En effet, la température à laquelle la cristallisation est la plus probable se situe au niveau du nez de cristallisation. Le dépassement rapide du nez de cristallisation avec une vitesse de refroidissement adéquate permet d'éviter une cristallisation détectable expérimentalement et donc d'atteindre l'état vitreux.

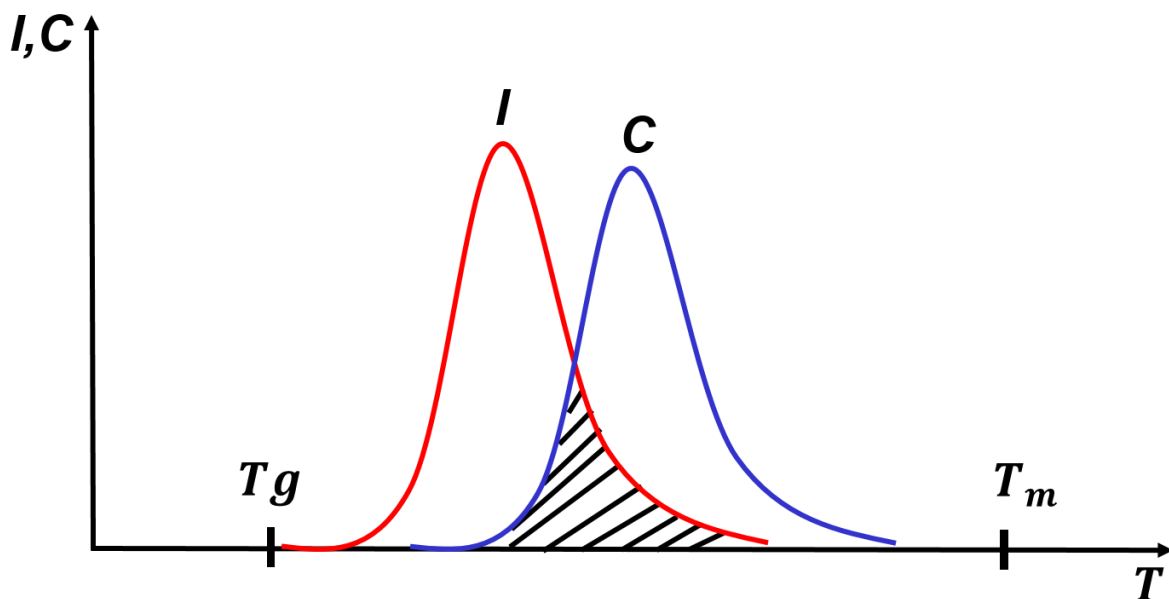


Figure 4 : Représentation schématique de l'évolution typique du taux de nucléation (I) et de la vitesse de croissance (C) en fonction de la température. T_m est la température de fusion du cristal et T_g désigne la température de transition vitreuse. L'aire hachurée correspond au domaine de températures dans lequel les processus de nucléation et croissance se recouvrent et où la cristallisation est donc le plus susceptible de se produire.

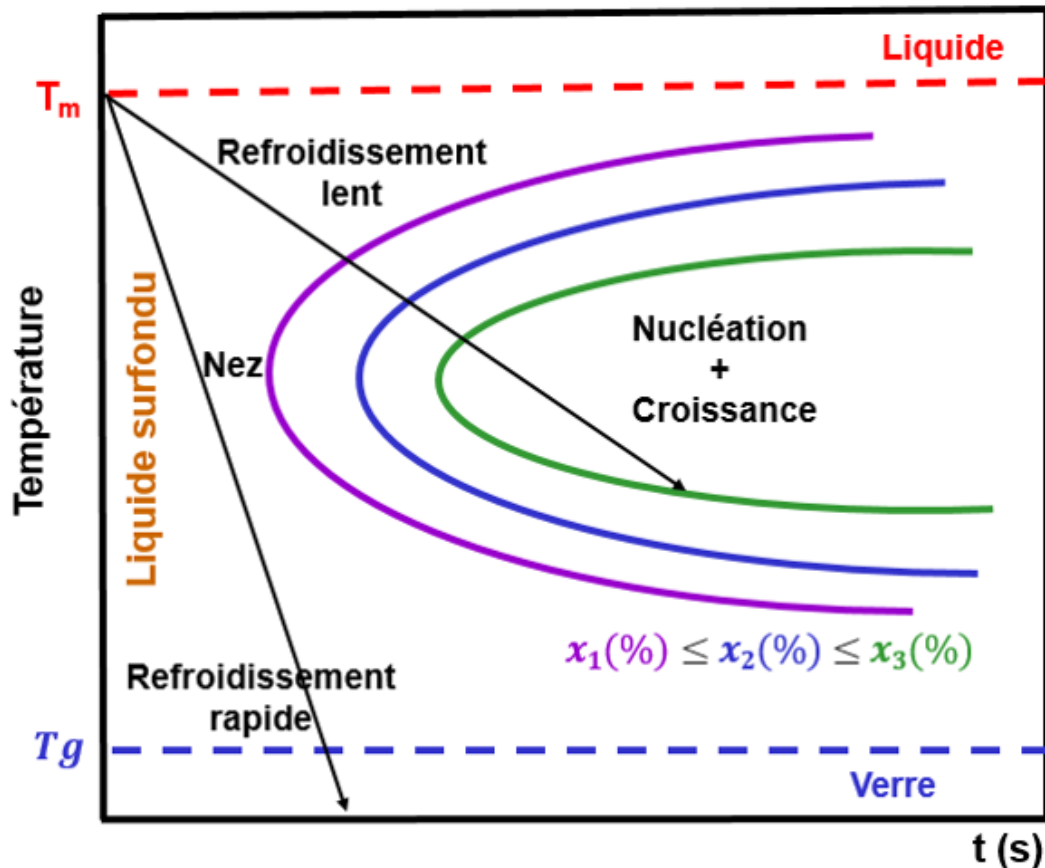


Figure 5 : Représentation schématique du diagramme Temps-Température-Transformation (T.T.T). Les lignes courbes correspondent à un taux de transformation x donnée. Ce diagramme montre que pour atteindre l'état vitreux, il faut refroidir la phase liquide suffisamment vite pour passer le « nez » où la cristallisation est la plus rapide.

1.3 Vitrification et état vitreux

1.3.1 Phénomène de transition vitreuse

L'état vitreux est traditionnellement obtenu par un refroidissement suffisamment rapide du liquide de manière à éviter la cristallisation [18, 19] (voir figure 5). Au cours du refroidissement, la mobilité moléculaire du liquide surfondu diminue très fortement. En dessous de la température T_g , le liquide ne peut plus explorer l'ensemble des configurations accessibles. En conséquence, il ne peut plus atteindre l'état d'équilibre. Il bascule alors dans un état hors équilibre appelé verre.

Thermodynamiquement, ce basculement entre un état d'équilibre (le liquide sous refroidi) et un état hors équilibre (le verre) observé à la température T_g est détecté par un changement de pente de l'enthalpie $H(T)$ ou du volume $V(T)$ ou par une chute brutale de la chaleur spécifique $C_p(T)$ (voir figure 6). Dynamiquement, la température T_g correspond approximativement à la température à laquelle les temps

caractéristiques des mouvements moléculaires de grandes amplitudes deviennent de l'ordre de 100s (viscosité égale à 10^{13} poises) [20-23].

La transition vitreuse n'est cependant pas une transition de phase au sens thermodynamique du terme puisqu'il n'y a aucun changement structural qui l'accompagne. 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 matériau étudié. La température de transition vitreuse, T_g , dépend non seulement de la composition du matériau mais aussi de la vitesse de refroidissement [24-27]. Plus la vitesse de refroidissement est élevée, plus la T_g se produit à hautes températures (voir figure 7). La température de transition vitreuse, T_g , n'a donc pas une valeur bien définie pour un matériau donné mais correspond au gel de l'ensemble des mouvements de grandes amplitudes sur un domaine de température pouvant s'étendre sur 10 à 40 °C.

Par ailleurs, plus la vitesse de refroidissement est élevée, plus l'enthalpie du verre obtenu est forte. Par conséquent, il n'y a pas un seul état vitreux mais plutôt des états vitreux et ces derniers sont tous des états hors équilibre. La connaissance de la T_g présente dans la pratique un intérêt majeur car elle conditionne la mise en forme de ces matériaux. En effet, en dessous de cette température, les matériaux amorphes sont rigides, peu ductiles et souvent cassants. Ils peuvent se fissurer ou se briser en éclat plutôt que se déformer. Au-dessus de cette température, les liaisons intermoléculaires deviennent fragiles sous l'action de l'agitation thermique. Le matériau devient souple et capable de se déformer sans rupture.

En dépit d'une riche et abondante activité scientifique, la compréhension du mécanisme physique exact de la transition vitreuse reste une des questions les plus ouvertes de la physique de la matière condensée. Plusieurs approches de la transition vitreuse ont été formulées et celles-ci peuvent être classées en deux catégories : thermodynamique et dynamique. L'approche thermodynamique considère la transition vitreuse comme la manifestation d'une singularité cinétique pouvant être décrite par des propriétés thermodynamiques. Cette approche concerne le modèle du volume libre de Doolittle [28] ou Cohen-Turnbull [29, 30] et la théorie de Gibbs-Di Marzio basée sur l'entropie [31]. La seconde approche considère la vitrification comme une singularité dynamique décrite par la mobilité moléculaire [32]. Les recherches menées sur la transition vitreuse ont donné naissance à de très nombreux concepts comme la coopérativité et les hétérogénéités dynamiques.

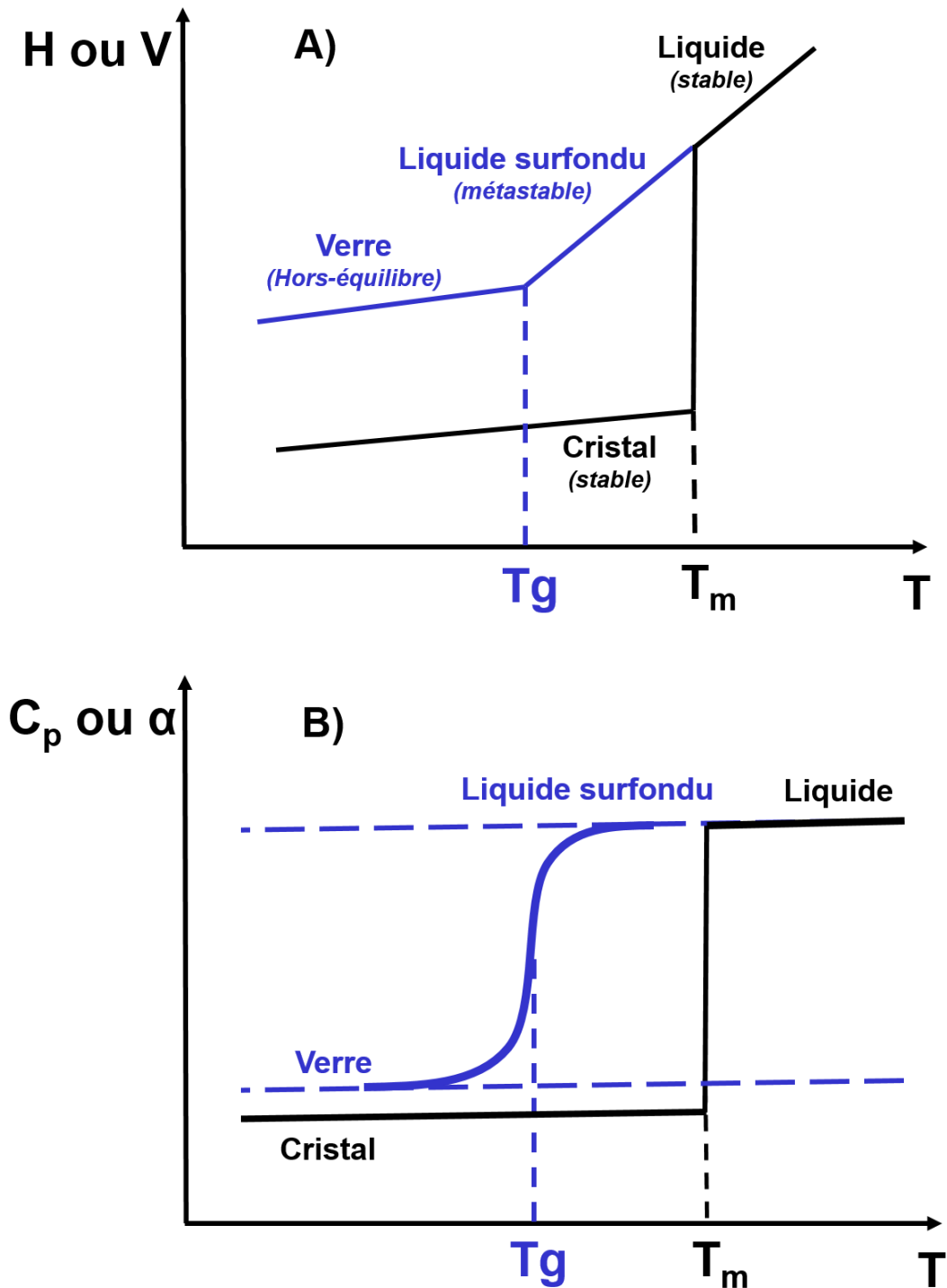


Figure 6 : Représentation schématique de l'évolution lors du chauffage d'un cristal et du sous-refroidissement d'un liquide :

A) de l'enthalpie (H) ou du volume molaire (V)

B) de la chaleur spécifique C_p ou du coefficient de dilatation thermique (α)

T_g désigne la température de transition vitreuse du verre et T_m désigne la température de fusion du cristal.

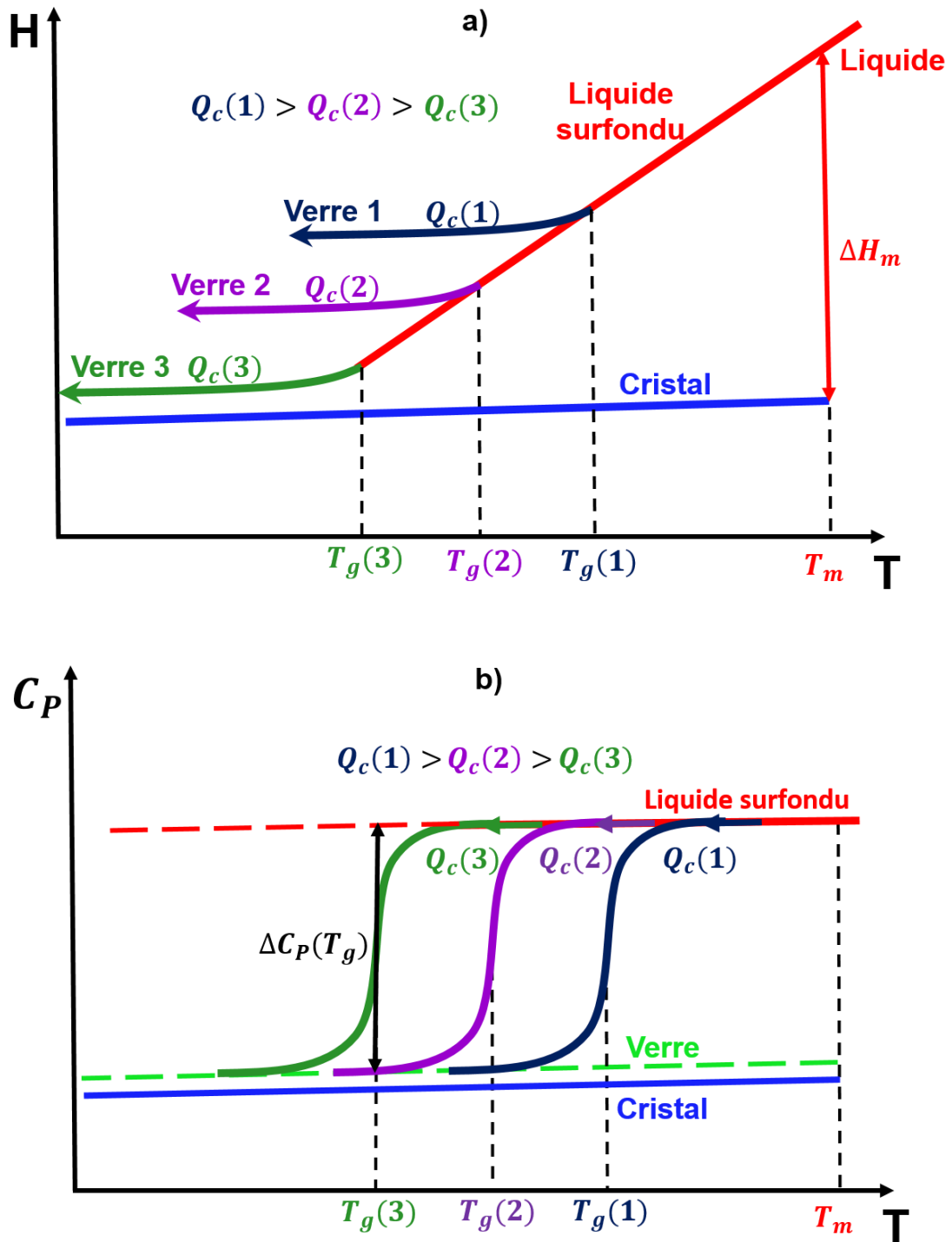


Figure 7 : Évolution schématique en fonction de la température et pour différentes vitesses de refroidissement $Q_c(1)$, $Q_c(2)$, $Q_c(3)$:

a) de l'enthalpie H

b) de la capacité calorifique correspondante C_p

1.3.2 Phénomène de vieillissement physique

Le verre est un système hors équilibre. Un système vitreux évolue donc au cours du temps vers son état d'équilibre [33, 34]. Cette instabilité et les évolutions qui en résultent modifient l'état physique du matériau et affectent ses propriétés physico-chimiques [3].

Lorsqu'on maintient un verre à une température constante, son caractère hors équilibre se manifeste par l'évolution des observables mesurées dans le système : c'est le phénomène de vieillissement physique. La relaxation vers l'équilibre est un processus dépendant du temps qui implique une modification des propriétés thermodynamiques [35, 36] telles que l'enthalpie ou l'entropie, le volume spécifique et la densité [37, 38] et les propriétés mécaniques telles que la fragilité ou la ténacité [39], ainsi que les propriétés diélectriques telle que la perte diélectrique [40]. La figure 8 illustre l'évolution temporelle de l'enthalpie H d'un verre venant d'être préparé, puis recuit à une température donnée T_a pendant t_1 et t_∞ . On observe que le verre initialement formé possède une haute valeur de l'enthalpie H_0 . Lors du recuit à T_a , il évolue vers l'équilibre en abaissant son enthalpie : c'est le phénomène de vieillissement physique ou relaxation d'enthalpie. La relaxation observée (voir figure 8), traduit la recherche lente d'un état d'équilibre. Théoriquement, après un long temps de vieillissement à T_a , le verre vieilli peut atteindre la valeur d'enthalpie la plus basse H_∞ synonyme que l'équilibre a été atteint (ligne d'enthalpie du liquide extrapolée à l'état vitreux).

Les approches calorimétriques sont généralement utilisées lorsqu'il s'agit d'étudier la cinétique du vieillissement physique. Lorsqu'un verre vieilli est chauffé au-dessus de la température de transition vitreuse, un pic endothermique (overshoot de vieillissement) faisant référence à la relaxation d'enthalpie, qui se superpose au saut de C_p associé à la transition vitreuse est généralement observé. Au fur et à mesure que le temps de vieillissement augmente, cet overshoot se décale vers les hautes températures et son amplitude augmente jusqu'à atteindre une valeur limite lorsque l'équilibre a normalement été atteint (généralement après un temps de vieillissement $t = t_\infty$). Le déplacement continu de l'overshoot de vieillissement vers des températures plus élevées est lié au fait que lors du recuit à T_a certains degrés de liberté du verre sont perdus, le volume libre résiduel et l'enthalpie sont abaissés, donc, le verre vieilli possède moins de mobilité moléculaire que le verre non vieilli. Par conséquent, les propriétés perdues sont récupérées lors d'un chauffage à une température supérieure où la mobilité moléculaire est suffisamment élevée pour le permettre [41]. En général, pour caractériser ce phénomène de vieillissement physique et comparer entre eux des verres vieillis, on définit la température fictive T_f qui est la température à laquelle l'enthalpie du verre serait égale à celle du système en équilibre métastable (cf. figure 8).

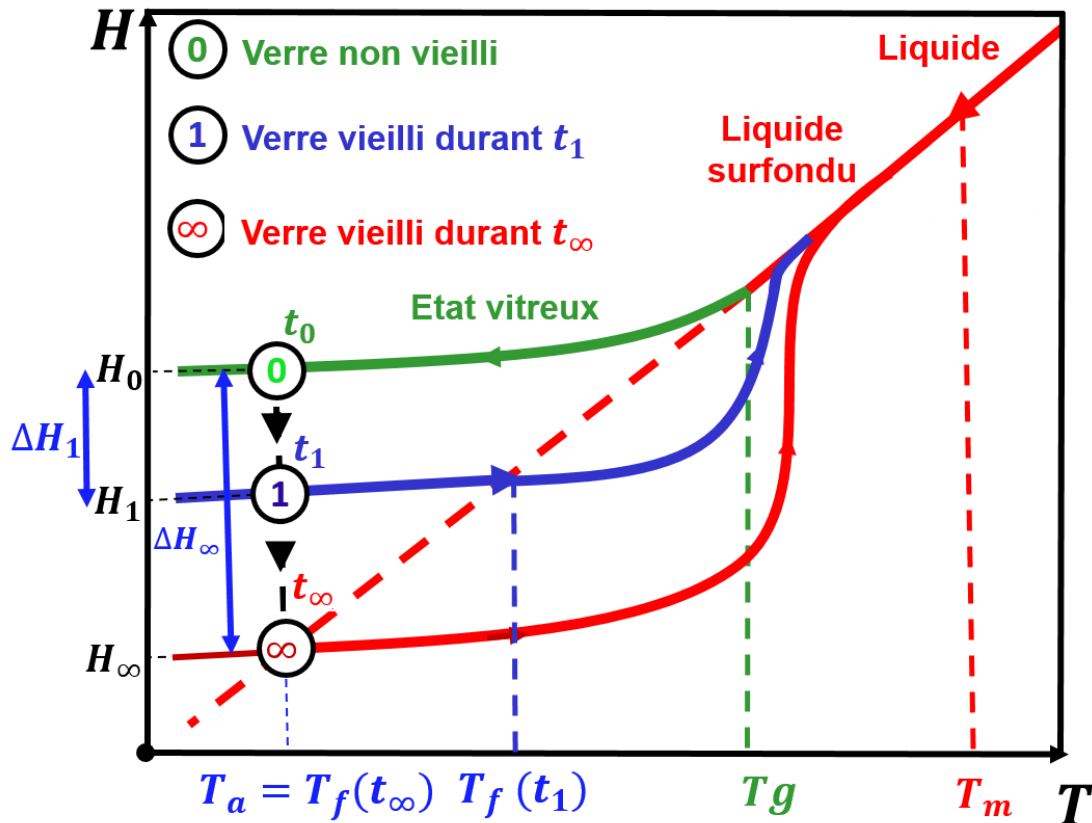


Figure 8 : Représentation schématique de l'évolution temporelle de l'enthalpie (H) d'un verre recuit à température fixe T_a pendant trois temps de recuit (t_0 , t_1 , t_∞).

1.3.3 Le paradoxe de Kauzmann

Kauzmann a écrit à propos de l'état vitreux : l'état vitreux des liquides n'existe évidemment que parce que les expériences étant effectuées par des êtres mortels, elles sont nécessairement de durée limitée [42]. En effet, lors du refroidissement d'un liquide, la mobilité moléculaire devient trop faible pour que le système puisse relaxer vers son état d'équilibre sur l'échelle de temps de l'expérience. En conséquence, les réarrangements structuraux nécessaires au maintien de l'équilibre interne du liquide ne sont plus possibles et le système s'écarte de l'équilibre thermodynamique. Si on fait l'hypothèse que nous pouvons sous-refroidir la phase liquide ultra-lentement, tout en évitant la cristallisation ou la vitrification à basse température, comme illustré sur la figure 9, il arrive un moment où la ligne d'équilibre du liquide croise celle du cristal à une température particulière appelée Température de Kauzmann T_K , c'est-à-dire la température à laquelle la différence d'entropies du liquide S_{liq} et de la phase cristalline S_{cx} correspondante s'annule ($S_{liq}(T_K) = S_{cx}(T_K)$). En dessous de T_K , l'entropie du cristal devient même supérieure à celle du liquide. Ce résultat non physique de la phénoménologie de l'état vitreux est connu sous le nom de «paradoxe de Kauzmann». Selon Kauzmann, la transition vitreuse apparaît donc comme une «nécessité thermodynamique» pour empêcher la «crise d'entropie» de l'état surfondu.

Expérimentalement, aucune preuve d'un tel comportement n'a été mise en évidence jusqu'ici. Afin de résoudre ce paradoxe, différents scénarii ont été proposés. Kauzmann a proposé une première approche qui suggérait l'existence de la limite de métastabilité intrinsèque du liquide dans la zone de transition vitreuse. Cette limite de métastabilité implique un processus de cristallisation spontanée et inévitable à l'approche de T_K en raison d'une diminution critique de la barrière de nucléation [42, 43].

Une autre approche considère le raisonnement inverse. Si la cristallisation est contournée lors du refroidissement, le liquide surfondu ne peut échapper à la crise entropique qu'en subissant une transition du deuxième ordre [44] à une température définie T_K . Cette transformation connue comme la «transition vitreuse idéale» permettrait d'obtenir un «verre idéal» et serait considérée comme une véritable transition thermodynamique contrairement à la transition vitreuse expérimentale [45].

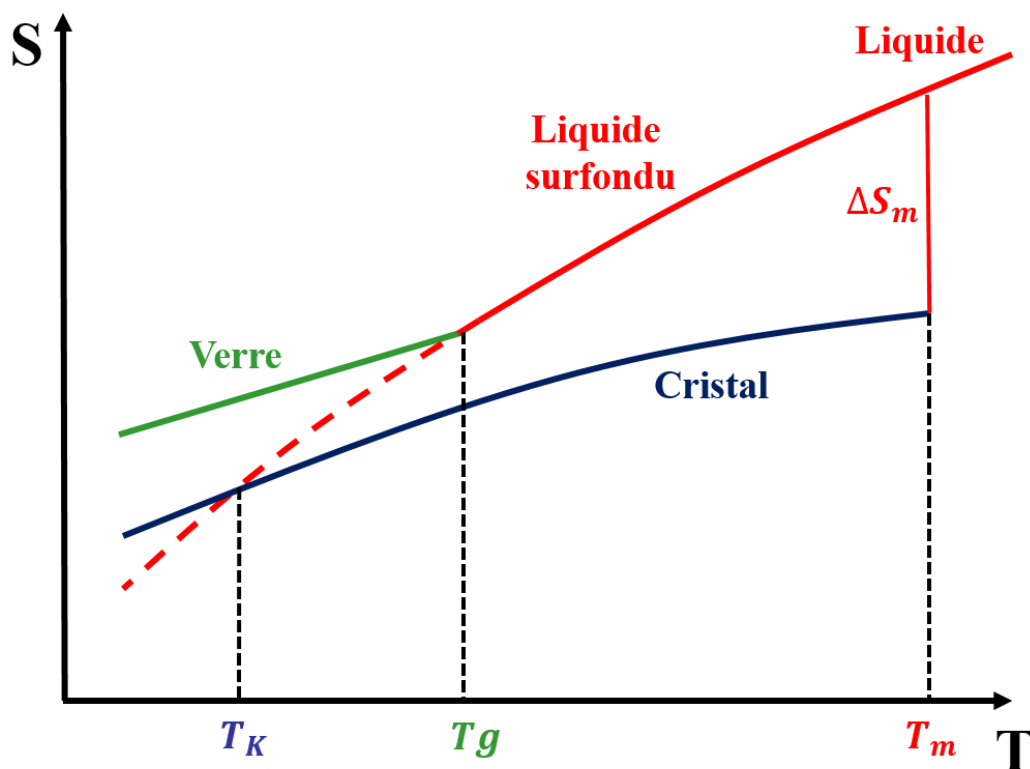


Figure 9 : Évolution schématique en fonction de la température, de l'entropie S d'un liquide et de sa phase cristalline correspondante. ΔS_m est la différence d'entropie entre le liquide et le cristal à la température de fusion. L'entropie du liquide extrapolée à basses températures est égale à l'entropie cristalline à la température de Kauzmann T_K .

1.4 Mobilité moléculaire dans les liquides formateurs de verre

De nombreuses techniques expérimentales peuvent être employées pour sonder les dynamiques complexes des liquides formateurs de verre : RMN [46], spectroscopie de chaleur spécifique [47], relaxation mécanique [48], diélectrique [49], enthalpique [50] et volumique [51]. La spectroscopie de relaxation diélectrique est une technique particulièrement intéressante (voir annexe techniques d'analyses) car elle donne accès à la mobilité moléculaire d'un système sur plus de 12 ordres de grandeur en fréquence ou en temps [20, 52]. La spectroscopie de relaxation diélectrique est une méthode de choix pour caractériser la dynamique des liquides formateurs de verre [53, 54] au-dessus ou même en dessous de la température de transition vitreuse, T_g , sous laquelle des mouvements localisés rapides peuvent encore exister. Cette technique mesure la permittivité diélectrique complexe dépendante de la fréquence $\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon'(\omega) - i\varepsilon''(\omega)$. Il s'agit de la réponse diélectrique de l'échantillon à un champ électrique sinusoïdal appliqué de fréquence angulaire $\omega = 2\pi f$. Cette réponse apparaît dès que certains dipôles moléculaires se réorientent sous l'effet du champ, c'est-à-dire dès qu'une certaine dynamique est présente dans l'échantillon (voir annexes techniques d'analyses). Lorsque des dynamiques sont observées dans l'échelle de fréquence couverte – on parle de relaxations – à une certaine température, la partie imaginaire de la permittivité diélectrique (appelée perte diélectrique), $\varepsilon''(\omega)$, présente un pic dont la position change avec la température : la fréquence du maximum du pic diminue avec la diminution de la température, comme la mobilité moléculaire ralentit avec la diminution de la température. Un schéma simplifié des différentes relaxations observables et de leur évolution avec la température est présenté sur la figure 10. La relaxation la plus intense observée de l'état liquide de faible viscosité à des températures élevées (au-dessus de la température de fusion T_m) au liquide sous-refroidi très visqueux (figure 10 (a), (b) et (c)) est appelée relaxation principale α ou relaxation structurale. Elle est associée à des mouvements intermoléculaires de grandes amplitudes (généralement coopératifs) qui se figent à la température de transition vitreuse T_g . Comme nous l'avons déjà vu, cette dernière est définie comme la température à laquelle le temps caractéristique associé à la relaxation α atteint 100s. $\tau_\alpha = 100s$ ($\tau = (2\pi f_{max})^{-1}$, où $f_{max} \sim 10^{-3}$ Hz est la fréquence du maximum du pic de perte diélectrique de la relaxation α à T_g). Les relaxations dites secondaires généralement notées β, γ, \dots apparaissent à des fréquences plus élevées que la relaxation α . Elles sont associées à des mouvements de réorientation rapides et localisés dont l'origine est encore mal comprise actuellement [43, 55, 56]. Certaines ont été attribuées à des dynamiques intramoléculaires [53]. Cette mobilité résiduelle peut persister à l'état vitreux (non illustré dans le schéma illustré à la figure 10) et être à l'origine d'instabilités par rapport à la cristallisation du solide amorphe [57]. A des températures très basses bien en dessous de T_g , profondément dans l'état vitreux (figure 10 (d)), la relaxation α sort de la gamme de fréquences accessibles par la technique de relaxation diélectrique. Dans ce domaine, il subsiste simplement une perte diélectrique presque constante associée à des relaxations secondaires résiduelles. Dans un état cristallin parfaitement ordonné (cristal idéal), seules les vibrations intramoléculaires correspondant aux fréquences de résonance dans la

fenêtre spectrale de l'infrarouge lointain sont actives. Par conséquent, aucun pic de perte diélectrique n'est visible comme illustré sur la figure 10 (e).

Différentes lois d'évolution et concepts ont été développés (voir ci-dessous) pour décrire le comportement des temps caractéristiques associés à la relaxation principale et aux relaxations secondaires observées dans les liquides formateurs de verre. Ces temps caractéristiques sont souvent représentés sous forme d'un graphe appelé carte de relaxation. Un exemple est représenté sur la figure 11. Dans les sections suivantes, nous analyserons le comportement dynamique et ses origines dans les liquides formateurs de verre, du liquide sous-refroidi au verre.

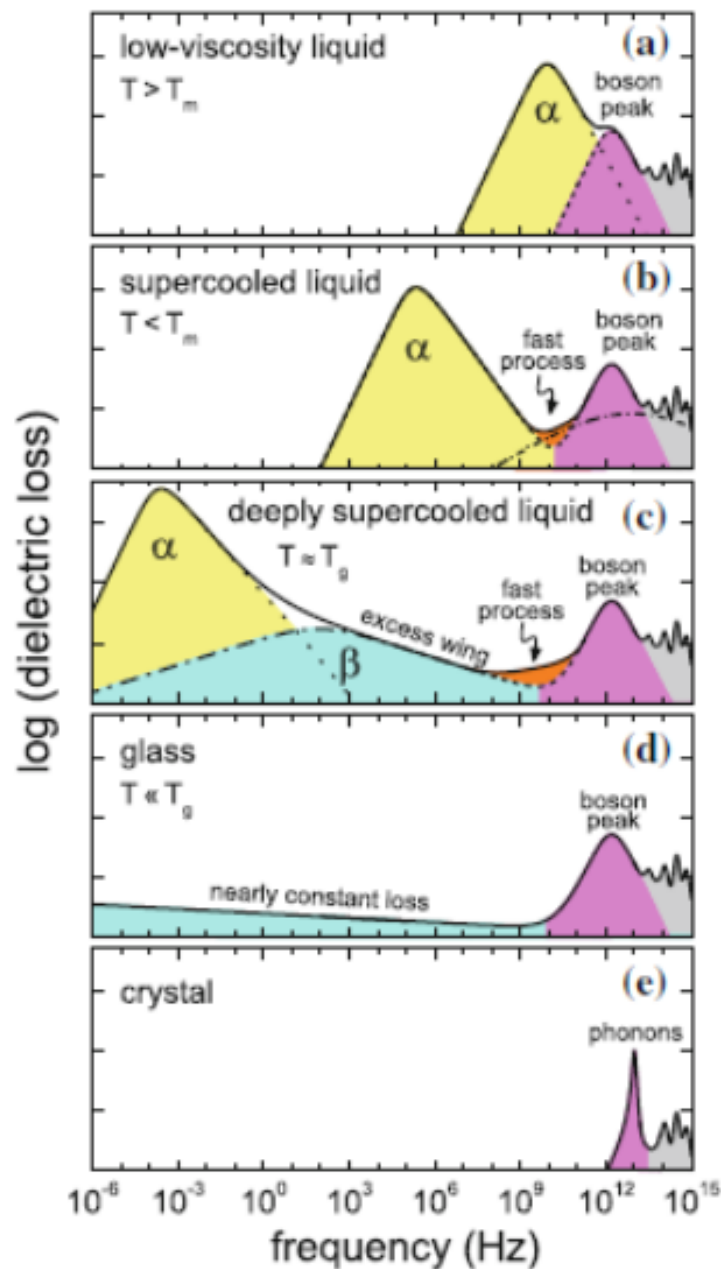


Figure 10 : Exemple de spectres obtenus par spectroscopie diélectrique dans différents domaines de températures. Figure tirée de la référence [54].

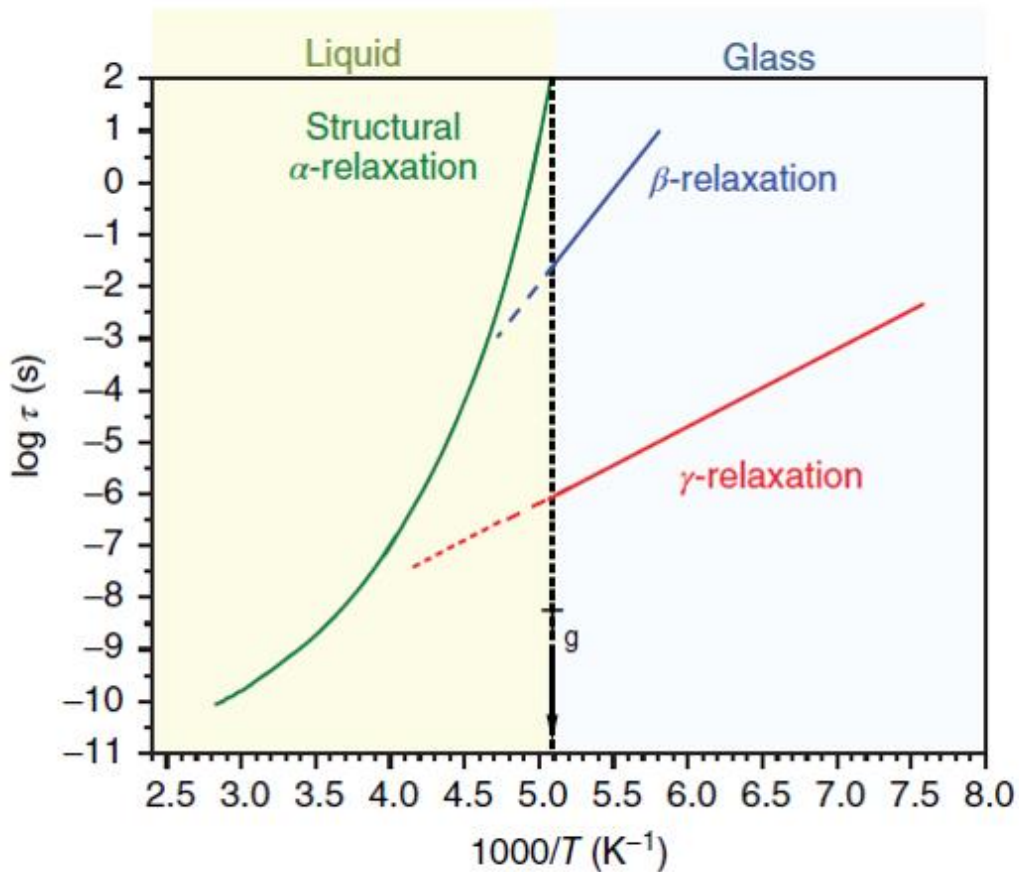


Figure 11: Carte de relaxation montrant pour un liquide formateur de verre, la dépendance en température du temps de relaxation de la relaxation principale (α) et des relaxations secondaires (β et δ). Figure tirée de la référence [3].

1.4.1 La relaxation principale α

1.4.1.1 Comportement non-Arrhénien de la relaxation α

Pour les liquides simples non visqueux et la plupart des verres d'oxyde tels que la silice SiO_2 , le temps caractéristique de la relaxation structurale $\tau(T)$ suit généralement une loi d'Arrhenius en fonction de la température donnée par [20, 21, 54] :

$$\tau(T) = \tau_{\infty} \exp\left(\frac{Ea}{RT}\right) \quad (2)$$

où τ_{∞} est le temps de relaxation pour des températures élevées de l'ordre des vibrations atomiques (10^{-14} sec)[58]. Ea est l'énergie d'activation du processus représentant la barrière d'énergie potentielle s'opposant au réarrangement moléculaire. R est la constante des gaz parfaits ($R = 8,3144621 \text{ J.mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$).

En revanche, pour les liquides formateurs de verres composés de molécules organiques, on observe généralement une augmentation dramatique du temps

caractéristique de la relaxation structurale α pour une faible variation de température à l'approche de la transition vitreuse (voir figure 11). L'évolution de la viscosité en fonction de la température dans ces systèmes est analogue [59]. Cet écart au comportement Arrhénien est une caractéristique de la relaxation α , dont l'évolution en température du temps caractéristique associé est décrite de manière empirique par la loi de Vogel-Fulcher-Tamman-Heise (VFTH) [60, 61]. Son équation est donnée par :

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

où B est un paramètre caractéristique du matériau qui caractérise la déviation par rapport au comportement d'Arrhenius. Le paramètre T_0 est la température à laquelle les temps de relaxations deviennent infinis. Elle est également appelée température de Vogel ou température de mobilité «zéro» [62]. Il est cependant généralement observé que la loi VTFH ne permet pas de décrire correctement la dynamique des systèmes formateurs de verres sur la très large gamme de températures allant de T_g jusqu'à la fusion [63, 64].

L'étude dans le diagramme $\log_{10}[\tau(T)] = f\left(\frac{T_g}{T}\right)$ du degré de déviation de la loi de comportement en température du matériau par rapport à la loi d'Arrhenius a permis à Angell [59] de classer les différents familles de liquides formateurs de verre. La figure 12 est un exemple de ce graphe communément appelée diagramme d'Angell [59]. On y distingue deux types de liquides formateurs de verre [21] :

- Les liquides **forts** pour lesquels les interactions mises en jeu sont essentiellement covalentes et donc fortes (~ 100 kJ/mol). La structure de ces liquides (SiO_2 , GeO_2) est constituée d'un réseau de liaisons covalentes qui n'est pas beaucoup modifiée par la variation de température. La dynamique des liquides forts possède un caractère de type Arrhenius avec donc une énergie d'activation indépendante de la température.
- Les liquides **fragiles** pour lesquels les interactions mises en jeu sont en général relativement faibles (van der Waals, liaison hydrogène). Contrairement aux liquides forts, la structure locale des liquides fragiles (sucres, alcools, principes actifs pharmaceutiques) peut être fortement influencée par une variation de la température. Leur dynamique est caractérisée par une forte déviation à la loi d'Arrhenius traduite par une loi du type VFTH. Le concept de «régions de réarrangements coopératifs» (en Anglais : « Cooperative Rearranging Region » CRR) est couramment invoqué pour rationaliser le ralentissement quelque fois considérable de la dynamique à l'approche de la transition vitreuse comme proposé dans le cadre du modèle d'Adam et Gibbs [65]. En effet, dans la théorie d'Adams Gibbs, une CRR est définie comme un ensemble de molécules pouvant se réorganiser dans une configuration différente indépendamment de leur environnement. Dans l'état liquide, à haute température, les molécules sont assez espacées pour bouger indépendamment les unes des autres mais quand la température diminue elles se retrouvent enfermées dans des cages formées par les molécules voisines. Le mouvement d'une molécule nécessite alors le mouvement coopératif de molécules environnantes qui constituent une CRR.

Plus la température diminue et se rapproche de la température de transition vitreuse, plus le nombre de molécules devant bouger coopérativement augmente (la taille des CRR augmente), ce qui entraîne une augmentation de l'énergie totale requise et un écart au comportement Arrhenius du processus α [65].

La déviation par rapport à un comportement Arrhénien est quantifiée par le paramètre de force $D = B/T_0$ ou par l'indice de fragilité m qui correspond à la pente de la courbe $\log_{10}[\tau(T)] = f\left(\frac{T_g}{T}\right)$ à $T = T_g$. Ce paramètre est donné par l'équation :

$$m = \left[\frac{d \log_{10}(\tau(T))}{d\left(\frac{T_g}{T}\right)} \right]_{T=T_g} \quad (4)$$

Les systèmes vitrifiables dits « forts » (Ex : SiO₂) sont caractérisés par un indice de fragilité relativement faibles ($m \sim 16$) [21]. Un indice m élevé pouvant atteindre une valeur de 200 caractérise les systèmes fragiles [21]. De manière équivalente (voir définition donnée précédemment) on trouve $D > 100$ pour des systèmes forts et $D < 10$ pour des systèmes fragiles [21].

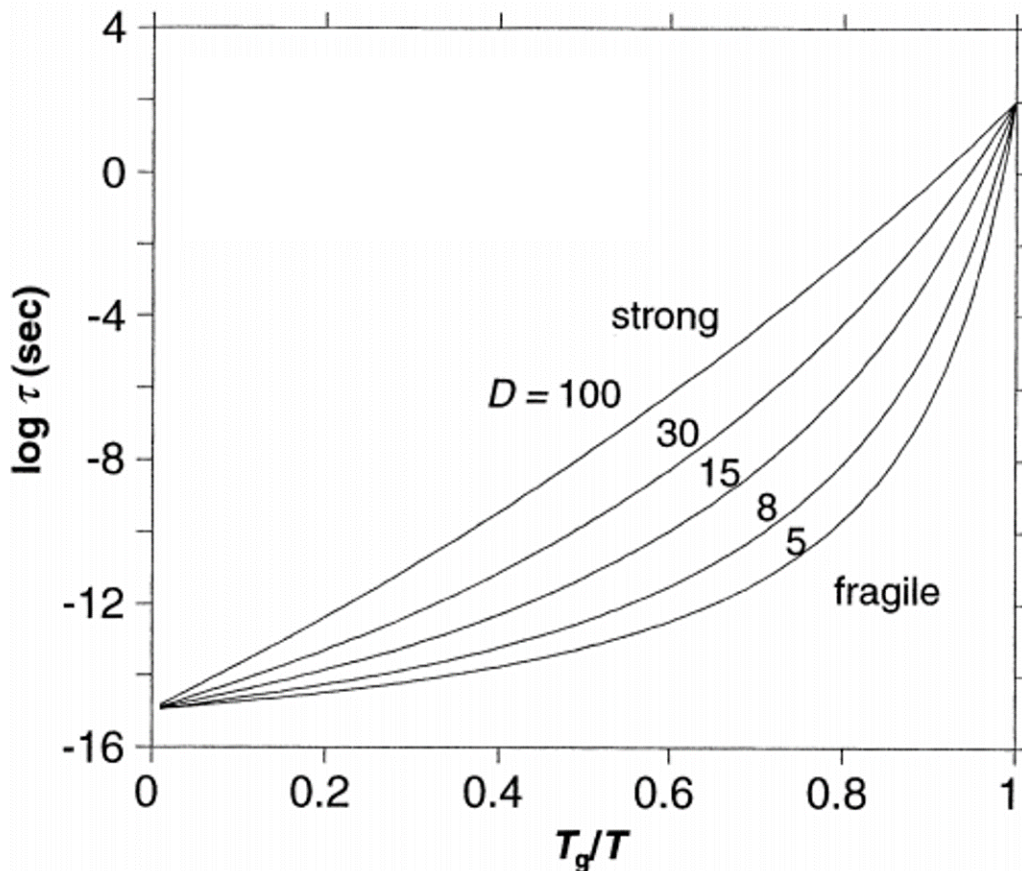


Figure 12 : Diagramme d'Angell : Evolution du temps de relaxation associé à la relaxation α de liquides formateurs de verre en fonction de la température normalisée par T_g . L'augmentation de la courbure du graphique représente une plus grande fragilité du liquide. $D = B/T_0$ (cf. texte). Figure tirée de la référence [66].

On peut noter que les différences d'indice de fragilité m observées entre systèmes forts et fragiles peuvent être aussi détectées sur les variations de leur capacité thermique (ΔC_p) à T_g . Les liquides forts présentent une très petite variation de ΔC_p , tandis que les liquides fragiles présentent des sauts beaucoup plus importants [67].

1.4.1.2 Comportement non-exponentiel de la relaxation α

Pour les liquides ordinaires au-dessus de T_m , après l'application d'une faible perturbation, la relaxation vers l'équilibre de n'importe quelle propriété microscopique ou macroscopique est généralement décrite par une fonction de relaxation $\varphi(t)$ décroissante exponentiellement au cours du temps :

$$\varphi(t) \approx \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) \quad (5)$$

où τ est le temps caractéristique de la cinétique de décroissance.

Pour un liquide sous-refroidi, la réponse montre une décroissance plus lente qui peut être décrite par une fonction de décroissance exponentielle étirée. Ce comportement de relaxation non exponentielle peut être interprété comme une superposition de décroissances exponentielles microscopiques dans des environnements moléculaires individuels et donc avec des temps de relaxation individuels [68]. Cette fonction de décroissance exponentielle étirée est donnée par la relation de Kohlrausch-Williams-Watts (KWW) [69, 70] :

$$\varphi(t) \sim \exp\left[-\left(\frac{t}{\tau}\right)^{\beta_{KWW}}\right] \quad (6)$$

où β_{KWW} est le facteur d'étirement de l'exponentielle ($0 < \beta_{KWW} \leq 1$). Plus β_{KWW} est petit, plus la relaxation s'étire. L'étirement augmente généralement lorsque la température diminue et atteint des valeurs de l'ordre de 0,3 à 0,8 à T_g [3].

Expérimentalement, par exemple lors d'une expérience de spectroscopie diélectrique, dans le cadre de la théorie de la réponse linéaire, le comportement diélectrique dans le domaine fréquentiel est relié à celui dans le domaine temporel par une transformée de Fourier [20, 71] :

$$\varepsilon^*(\omega) - \varepsilon_\infty = \int_{-\infty}^{+\infty} \left(\frac{d\varepsilon(t)}{dt}\right) e^{-i\omega t} dt \quad (7)$$

où ε_∞ est la permittivité diélectrique à hautes fréquences.

L'étirement de la fonction de relaxation pour les liquides sous-refroidis se traduit alors par un élargissement du pic associé à la relaxation principale α visible sur $\varepsilon''(\omega)$. La relaxation n'est alors plus de type Debye (qui correspond au cas où $\beta_{KWW} = 1$), caractérisée par un temps de relaxation unique (tous les dipôles ont le même temps

de relaxation) mais est caractérisée par une distribution de temps de relaxation. L'élargissement du mode de relaxation (et donc la diminution de β_{KWW}) reflète donc une hétérogénéité de la dynamique principale α [72]. Il a été observé que de faibles valeurs de β_{KWW} sont généralement corrélées à un fort indice de fragilité m [73].

1.4.2 Les relaxations secondaires

Lors du refroidissement d'un liquide, le temps caractéristique du processus de relaxation α augmente fortement de telle sorte qu'il peut devenir plus long que le temps de l'expérience elle-même. En dessous de T_g , la relaxation α peut donc être considérée comme « gelée ». D'autres relaxations peuvent cependant subsister avec des temps caractéristiques plus courts et dont l'évolution en température est bien décrite par des lois d'Arrhenius. Les énergies d'activations associées sont beaucoup plus faibles comparées à celle de la relaxation α pour des températures situées au voisinage de T_g [55, 74] (voir figure 11). Ces relaxations sont généralement appelées relaxations secondaires et sont notées β, γ, δ , etc .. par ordre décroissant du temps de relaxation (voir figure 11).

Ces relaxations secondaires dont l'origine est souvent peu claire proviennent de mouvements moléculaires « locaux » [53, 75]. Nous pouvons distinguer deux types de relaxations secondaires [53] :

- Les relaxations β, γ, etc attribuées à des mouvements rapides, localisés (non coopératifs) impliquant une partie de la molécule et faisant appel à des degrés de liberté intramoléculaires [53, 76].
- La relaxation β_{JG} dite de Johari – Goldstein d'origine intermoléculaire, impliquant une rotation globale de la molécule (mouvements non coopératifs) et observée même dans des matériaux constitués de molécules sans degrés de libertés internes [55, 76]. Elle se produit de manière concomitante avec le processus principal α à une fréquence plus élevée ou à une température plus basse [77]. La nature exacte des mouvements impliqués et leur répartition spatiale font encore l'objet d'intenses débats d'où émergent deux interprétations principales. Selon Johari [55, 56], il existe des hétérogénéités structurales dans le verre et cette relaxation correspondrait aux mouvements de molécules situées dans des régions de faibles densités appelées « îlots de mobilité ». La seconde interprétation est celle de Ngai qui considère que les processus principal et secondaire sont couplés [78], le mode secondaire β_{JG} est considéré comme précurseur de la relaxation α et le temps de relaxation associé τ_{JG} est proche du temps de relaxation τ_0 d'une relaxation dite primitive [78, 79] et s'exprime comme suit :

$$\tau_{JG}(T) \approx \tau_0(T) \approx t_c^n [\tau_\alpha(T)]^{1-n} \quad (8)$$

où n est le paramètre de couplage avec $n = 1 - \beta_{KWW}$ et t_c est un temps caractéristique du modèle, indépendant de la température, qui correspond au passage

d'une dynamique exponentielle à exponentielle étirée. $t_c \approx 2 \cdot 10^{-12} \text{ s}$ pour des matériaux moléculaires formateurs de verre [56]. τ_α est le temps de relaxation associé à la relaxation principale α .

1.5 Dispersions solides amorphes et intérêt pharmaceutique

1.5.1 Instabilité des verres : problèmes et solutions

1.5.1.1 Instabilité intrinsèque des verres

Comme nous l'avons vu précédemment, l'état solide amorphe ou verre est un état particulier de la matière caractérisé par un grand désordre et une instabilité intrinsèque comparé au solide cristallin. Cela se traduit thermodynamiquement en une enthalpie, une entropie et une énergie libre [80] qui évoluent avec le temps et qui dépendent de l'histoire thermique du système. Pour des molécules possédant naturellement une faible solubilité et/ou biodisponibilité, l'énergie libre plus élevée de la forme solide amorphe leur confère une biodisponibilité nettement améliorée et très intéressante pour des applications pharmaceutiques [81]. L'instabilité intrinsèque de celle-ci favorise aussi cependant sa conversion possible vers une forme cristalline de plus basse énergie et donc plus stable [66, 82] réduisant ainsi le gain de biodisponibilité. En outre, l'exposition des matériaux amorphes à la chaleur, à l'humidité et à la lumière peut considérablement augmenter le risque d'instabilité physique et chimique. De nombreux travaux réalisés dans le cas de l'indométacine [83] et de plusieurs autres composés tels que le saccharose, le glucose [84], le lactose [85], le mésylate de lamotrigine [86] et la félodipine [87] ont clairement établi le lien entre l'eau absorbée et la tendance à la recristallisation. Il a été suggéré que l'eau agit comme un plastifiant en augmentant la mobilité moléculaire, avec une réduction correspondante de la température de transition vitreuse [88]. Par ailleurs, Tong et Zografi [89] ont examiné les effets de l'absorption de la vapeur d'eau sur la tendance à la cristallisation et à la dégradation chimique de l'indométacine sodique amorphe (NaIMC) et ils ont conclu que l'absorption de la vapeur d'eau a un effet simultané sur les deux phénomènes.

Dans la littérature, de nombreuses études menées sur les composés purs amorphes ont notamment montré que la cristallisation peut aussi se produire dans des systèmes amorphes à des températures inférieures à T_g , voire même à $T_g - 55^\circ\text{C}$ [90], où la mobilité moléculaire peut être considérée comme négligeable [35, 91]. Cette contradiction pourrait être liée à une mobilité locale, ou en d'autres termes, l'occurrence de la relaxation β_{JG} comme suggéré par Johari et Goldstein [92] (voir section 1.4.2). Cela signifie que cette relaxation continue de jouer un rôle important même à basse température [93]. Dans le but de corréliser directement la mobilité globale et locale à la cristallisation, Alie et al [94] ont étudié la relation entre la cinétique de cristallisation isotherme et la dynamique globale (relaxation α) et locale (relaxation β_{JG}) d'un composé de faible masse molaire (nommé SSR) en utilisant la spectroscopie diélectrique. La dépendance en température de la relaxation β_{JG} et des temps

caractéristiques de cristallisation s'est avérée être similaire. Cela a permis de conclure que le processus de croissance cristalline de la molécule active SSR semble être contrôlé par les mouvements intermoléculaires impliquant le mode de relaxation β_{JG} et non par les mouvements moléculaires responsables du mode de relaxation α .

Vaincre ou réduire l'instabilité de l'amorphe de manière à éviter une recristallisation s'avère être le véritable défi des développements pharmaceutiques [95]. Une des solutions pour vaincre cette instabilité de la forme amorphe du principe actif (PA) consiste à former des dispersions solides amorphes (DSA) PA/polymère.

1.5.1.2 Dispersions solides amorphes

Les dispersions solides amorphes ont été définies par Chiou et Riegelman comme étant la «dispersion d'un ou de plusieurs principes actifs amorphes dans une matrice inerte» [96]. L'intérêt de ces dernières réside dans le fait qu'elles permettent l'amélioration de la biodisponibilité des principes actifs cristallins. Cet avantage a été utilisé dans de nombreux composés [97, 98]. En général, le PA amorphe est mélangé à l'échelle moléculaire avec un excipient polymère de plus haute température de transition vitreuse [99, 100]. La T_g élevée du polymère permet d'obtenir un mélange PA/polymère ayant une T_g supérieure à celle du PA pur, mais aussi plus élevée par rapport à la température de stockage. A température donnée, la mobilité est donc plus faible, ce qui permet de ralentir très fortement – voire même de supprimer – la recristallisation du PA. Cela confère donc à ces systèmes une biodisponibilité supérieure à celle du principe actif cristallin ainsi qu'une stabilité physique supérieure à celle du principe actif amorphe. Les polymères souvent utilisés sont le PVP K90 ($T_g \approx 180^\circ C$) [101], le PVP K25 ($T_g \approx 160^\circ C$) [102], le PVP K12 ($T_g \approx 110^\circ C$) [103], l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) [104], ainsi que des copolymères tels que le PVP/VA ($T_g \approx 108^\circ C$) [105]. Ainsi, des études menées sur des systèmes comme l'indométacine (IMC) en présence de ces polymères (PVP (K90), l'HPMC et Eudragit® E100) ont clairement montré que la cristallisation de l'IMC était retardée en présence des polymères [106].

1.5.2 Paramètres clés pour la stabilité des dispersions solides amorphes

Les paramètres qui contrôlent la stabilité physique dans le temps de dispersions solides amorphes restent mal connus. Plusieurs facteurs entrent en jeu comme le type de polymère utilisé qui influe sur la nature des interactions PA-polymère, son architecture, sa masse molaire ou sa concentration qui sont corrélés à la mobilité moléculaire de ces systèmes. Ces facteurs impactent de manière complexe la stabilité physique et il est donc important de progresser sur la compréhension fondamentale de ces paramètres clés.

1.5.2.1 Interactions principe actif / polymère

Un des paramètres importants impactant la stabilisation d'un PA amorphe dans une dispersion solide amorphe est la nature et l'intensité des interactions PA/polymère. Par exemple le PVP s'est révélé stabiliser la forme amorphe du celecoxib (CEL) à l'état solide ainsi que lors de la dissolution [66]. En effet, les études de simulation numérique et expérimentales ont montré qu'une interaction moléculaire spécifique entre le groupe $-NH_2$ du PVP et le groupe $-C=O$ du CEL, était la principale raison de la formation d'une dispersion solide amorphe CEL-PVP stable. De même, des études RMN menées sur les dispersions solides amorphes indométacine/PVP ont montré que le mécanisme de stabilisation de l'indométacine (IMC) amorphe par le PVP pouvait être expliqué par le développement de liaisons hydrogènes entre le groupe $-NH_2$ du PVP et le groupe $-C=O$ de l'IMC, au détriment de la formation de dimères cycliques entre groupes carbonyles de l'IMC [107, 108]. Ces résultats montrent que les interactions entre le principe actif et le polymère peuvent favoriser la stabilisation du PA amorphe incorporé dans la dispersion solide amorphe en favorisant la miscibilité et ralentissant la tendance à la séparation des phases.

1.5.2.2 La mobilité moléculaire

Comme nous l'avons vu, la mobilité moléculaire est un paramètre physique majeur dans les phénomènes de cristallisation (voir section 2). En effet, la cristallisation est une transformation qui nécessite un mouvement moléculaire conduisant à un réarrangement des molécules soit pour créer des noyaux stables, soit pour se fixer à la phase cristalline en croissance. L'effet stabilisant du polymère peut être attribué à son effet sur cette mobilité moléculaire et notamment la relaxation α [109-111]. A titre d'exemple, le temps de relaxation α de l'itraconazole amorphe ($T_g = 50^\circ C$) a été comparé à celui de sa dispersion dans l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) [104]. Il a été mis en évidence que le HPMC augmente considérablement le temps de la relaxation α (reflétant une diminution de la mobilité moléculaire) ainsi que la cinétique de cristallisation indiquant ainsi une corrélation entre la mobilité moléculaire et la stabilité physique [104].

La T_g est souvent utilisée comme marqueur de la mobilité moléculaire et constitue généralement la base de la sélection des polymères ainsi que de leurs niveaux d'efficacité dans les dispersions solides amorphes [110]. La T_g d'une substance chimique est une manifestation de sa complexité structurale et des interactions chimiques associées [80]. Les polymères sont uniques dans cet aspect en raison de leur masse molaire élevée et de leur topologie variable allant de linéaire, à ramifiée, ou configurée sous forme de réseau, et cette microstructure variable ajoute de la complexité dans les interactions chimiques [112].

Il est donc évidemment possible de modifier la valeur de T_g du système final en jouant sur le polymère utilisé et les interactions possibles PA/polymère [113, 114]. Ainsi, une interaction plus forte entre principe actif et polymère peut entraîner une valeur de T_g

beaucoup plus élevée que la valeur attendue dans le cas d'un mélange idéal [115]. Il est aussi possible d'augmenter la valeur de T_g en jouant sur la masse molaire ou la concentration du polymère utilisé [116, 117]. En effet, une augmentation de la masse molaire du polymère provoque généralement une augmentation de sa viscosité [118] et donc de sa T_g [118]. Cette augmentation de viscosité diminue fortement la mobilité moléculaire du principe actif qui y est incorporé, favorisant ainsi la stabilisation physique de ce dernier. A titre d'exemple, l'étude de la dispersion solide amorphe IMC/PVP a montré qu'une augmentation soit de la concentration du polymère (à masse molaire fixe) soit de la masse molaire (à concentration de polymère fixe) provoquait un déplacement de la relaxation α vers les plus basses fréquences, indiquant une diminution de la mobilité moléculaire, et que cela s'accompagnait d'une augmentation concomitante de la stabilité physique du PA (inhibition de la cristallisation de l'IMC) [118]. Des effets similaires ont été observés sur d'autres systèmes comme les systèmes félodipine/PVP [116], ou nifédine/PVP [119].

De nombreuses études de la stabilité de dispersions solides se sont ainsi concentrées sur la température de transition vitreuse du mélange comme marqueur de la mobilité (extrapolation à 100s du temps caractéristique des mouvements de grande amplitude), [120, 121]. Les systèmes amorphes sont cependant souvent caractérisés par de multiples relaxations (voir section 4) et la valeur de T_g seule est donc une image très réductrice de la mobilité moléculaire complexe de ces systèmes [110].

1.5.3 Obtention des dispersions solides amorphes

De nombreuses méthodes thermiques et/ou mécaniques ou impliquant l'utilisation de solvants peuvent être utilisées pour élaborer des dispersions solides amorphes. On peut notamment citer :

- Les méthodes thermiques [122, 123] qui combinent les étapes de chauffage pour diminuer la viscosité des polymères et permettre après la fusion du PA cristallin, le mélange des deux espèces chimiques. Les possibilités de dégradation chimique des composants au cours des traitements thermiques constituent le principal inconvénient de ces méthodes thermiques.
- Les techniques impliquant la dissolution des deux composants dans un solvant commun [124, 125]. L'état solide est obtenu par le retrait rapide du solvant de manière à obtenir une solution solide amorphe. Cette voie de formulation ne met en jeu que des étapes courtes de chauffage, ce qui permet d'éviter les dégradations chimiques d'origine thermique [126]. Par contre, une quantité non négligeable de solvant reste généralement piégée dans le produit final pouvant entraîner une toxicité et une pollution non négligeables.

Ces deux techniques présentent plusieurs problèmes une des raisons pour laquelle l'industrie pharmaceutique et les laboratoires de recherche pharmaceutique optent pour une approche purement mécanique, le broyage, ou thermomécanique, l'extrusion. Celles-ci seront détaillées ci-dessous.

1.5.3.1 Le broyage mécanique

Le broyage mécanique est une opération qui consiste en la division d'une masse solide en fragments plus petits ou en poudre grâce à l'application de contraintes mécaniques qui peuvent être la compression ou le cisaillement. Cette technique est un moyen d'induire des transformations de phase, des réactions chimiques et des changements dans la réactivité des solides. L'absence des étapes de chauffage et de dissolution dans ce procédé prévient à la fois les dégradations d'origine thermique et les traces résiduelles de solvant toxique.

Dans le cas de principes actifs purs, le broyage est notamment utilisé pour modifier l'état physique du matériau via une amorphisation [127-129] ou une transformation polymorphique [130, 131] qui peut impacter favorablement la biodisponibilité du matériau. C'est par exemple le cas du lactose et du tréhalose qui sont complètement amorphisés par broyage mécanique, tandis que le mannitol et le sorbitol subissent des transformations polymorphiques [132]. Les matériaux moléculaires sont très sensibles aux effets du broyage mécanique et cette sensibilité vient du fait que ces matériaux impliquent des interactions moléculaires faibles (forces de van der Waals, liaisons hydrogènes), ce qui leur confère de très faibles constantes élastiques. Toutefois, la nature des états finaux dépend des paramètres de la sollicitation mécanique qui sont l'intensité du broyage et la température de broyage [133]. Plusieurs théories ont été élaborées pour expliquer le mécanisme d'amorphisation par broyage mécanique comme la théorie de Fecht [134, 135] et celle dite des « alliages forcés » [136] (voir annexes).

Le broyage mécanique peut aussi être utilisé pour la mécanosynthèse d'alliages moléculaires. Cette approche consiste à co-broyer plusieurs substances de manière à obtenir un alliage aux propriétés nouvelles. Elle offre la possibilité d'amorphiser des composés qui ne sont pas amorphisables lorsqu'ils sont broyés seuls mais aussi, elle permet d'obtenir des alliages moléculaires en toutes proportions. C'est par exemple le cas des systèmes lactose/mannitol, lactose/budesonide [127], sulindac/PVP [103], indométhacine/PVP [101], itraconazole/PVP/VA [105] et ketoconazole/PVP [102]. Le succès de l'opération se traduit en calorimétrie par la présence d'une T_g unique située entre celle des composés purs. Cette T_g unique est la signature d'un mélange amorphe et « homogène ». Cependant, les alliages moléculaires obtenus par mécanosynthèse sont souvent moins stables que ceux obtenus par l'utilisation des solvants ou par des méthodes thermiques [137]. Cette faible stabilité physique est potentiellement liée à la présence de germes cristallins résiduels qui persistent après le broyage et qui deviennent des sites de nucléation lors de la chauffe du système final [138].

1.5.3.2 L'extrusion à chaud

L'extrusion à chaud est un procédé de fabrication thermomécanique par lequel un matériau compressé est contraint de traverser une filière ayant la section de la pièce

à obtenir [139-141]. C'est une technique qui combine l'application de contraintes mécaniques et thermiques. Dans l'industrie pharmaceutique, l'extrusion à chaud est un procédé utilisé pour disperser ou dissoudre une substance active dans une matrice (souvent polymérique ou lipidique) par extrusion à température élevée et sous pression. Les opérations de chauffage de l'échantillon permettent d'éviter sa dégradation thermique. Toutefois, malgré le nombre élevé d'études de cas réussis rapportées dans la littérature, le nombre de dispersions solides amorphes extrudés à chaud est encore très limité [3]. Cela peut être partiellement attribué à la mauvaise compréhension du comportement des matériaux pendant l'exécution du procédé et les traitements ultérieurs [3]. Des dispersions solides amorphes préparées par l'extrusion à chaud ont permis d'améliorer la dissolution et l'absorption de principes actifs peu solubles, tels que l'indométacine, l'itraconazole, la félodipine, le celecoxib et le kétoprofène [139, 140, 142]. L'extrusion à chaud présente également d'autres intérêts : c'est une opération unitaire continue [3], sans solvant (les étapes ultérieures de séchage ne sont donc pas nécessaires), peu coûteuse et qui a une faible empreinte écologique. Sa principale et non négligeable faiblesse réside dans le fait qu'on ne peut l'utiliser dans la production de médicaments contenant une substance thermolabile.

1.6 Diagrammes de phase et d'état des dispersions solides amorphes principe actif – polymère

Lors d'un mélange principe actif/polymère, si les deux composés sont miscibles, le PA (cristallin) se dissout dans le polymère. La dissolution du cristal implique deux processus : la rupture du réseau cristallin et la dispersion des molécules au sein du solvant (polymère). A une température donnée, cette solubilisation du PA dans le polymère se fait tant que le potentiel chimique du PA en solution est inférieur à celui du PA cristallin. L'équilibre des potentiels chimiques représente la limite de solubilité du PA cristallin dans le polymère. Si on diminue la température, le mélange est alors sur-saturé en PA et l'excès recristallise. Quand on mélange le PA à l'état vitreux au polymère, il n'y a pas, à proprement parlé, de dissolution puisqu'il n'y a pas de rupture du réseau cristallin et donc il n'y a pas de limite de solubilité [3]. Il y a juste une dilution du PA, c'est-à-dire uniquement une dispersion des molécules de PA au sein du solvant. Comme il n'y a pas de limite au phénomène de dilution, il est possible d'obtenir des solutions sur-saturées en PA (par rapport à la concentration atteinte si le PA était cristallin), ce qui est un autre avantage des DSA. Par contre, cette solution peut : i) démixer en deux phases liquides s'il y a une lacune de miscibilité et ii) conduire à une re-précipitation du PA si elle est amenée à une température inférieure à la limite de miscibilité. Cependant la cinétique de ces processus dépend de la diffusion du PA dans le polymère, c'est-à-dire de la mobilité moléculaire du mélange. Il est donc essentiel de maîtriser ces différents aspects pour utiliser à bon escient les mélanges PA/polymères.

1.6.1 Présentation générale des diagrammes de phase et d'état d'une dispersion solide amorphe

En pratique, l'utilisation des dispersions solides amorphes PA/polymère requiert une parfaite connaissance du diagramme de phase et d'état du système binaire [103]. Ce diagramme permet notamment d'optimiser la formulation du médicament à une température donnée en fournissant la quantité maximale de PA pouvant être chargée dans le polymère sans risque de démixtion et de recristallisation ultérieures. Il combine la courbe de solubilité du PA dans le polymère (diagramme de phase) ainsi que l'évolution de la T_g du mélange (voir la relation de Gordon-Taylor dans la section suivante) en fonction de sa composition (diagramme d'état) comme illustré sur la figure 13. Ces deux courbes permettent de diviser le diagramme en quatre zones principales.

Zones A et A' : Ces deux zones se situent au-dessus de la courbe de solubilité. Il s'agit de domaines concentration-température dans lesquels le polymère est sous saturé en PA. Le système est homogène (une seule phase) et amorphe dans les deux zones mais dans la zone A' il est solide (vitreux) car la température est inférieure à la T_g du mélange. A' est la zone privilégiée pour formuler le médicament.

Zone B : Cette zone est située entre la courbe de solubilité et la courbe décrivant la T_g du mélange. Dans cette zone, il y a coexistence d'une phase liquide, homogène, constituée d'un mélange PA/polymère et d'une phase cristalline constituée de PA. Cette zone correspond à la situation où le polymère est sursaturé en principe actif et où la recristallisation est inévitable. Il s'agit donc du domaine à éviter pour la formulation pharmaceutique.

Zone C : Cette zone est située à la fois en dessous de la courbe de solubilité et en dessous de la courbe de T_g du mélange. Dans ce domaine, il y a coexistence de deux phases : le mélange PA/polymère qui est vitreux et le PA cristallin. Cette zone correspond à une zone de sursaturation en PA mais sa localisation sous la ligne de T_g va cependant rendre la recristallisation du PA extrêmement lente, voire négligeable, sur la durée de vie classique du système. La formulation d'un médicament dans cette zone est donc envisageable après étude de la cinétique de cristallisation.

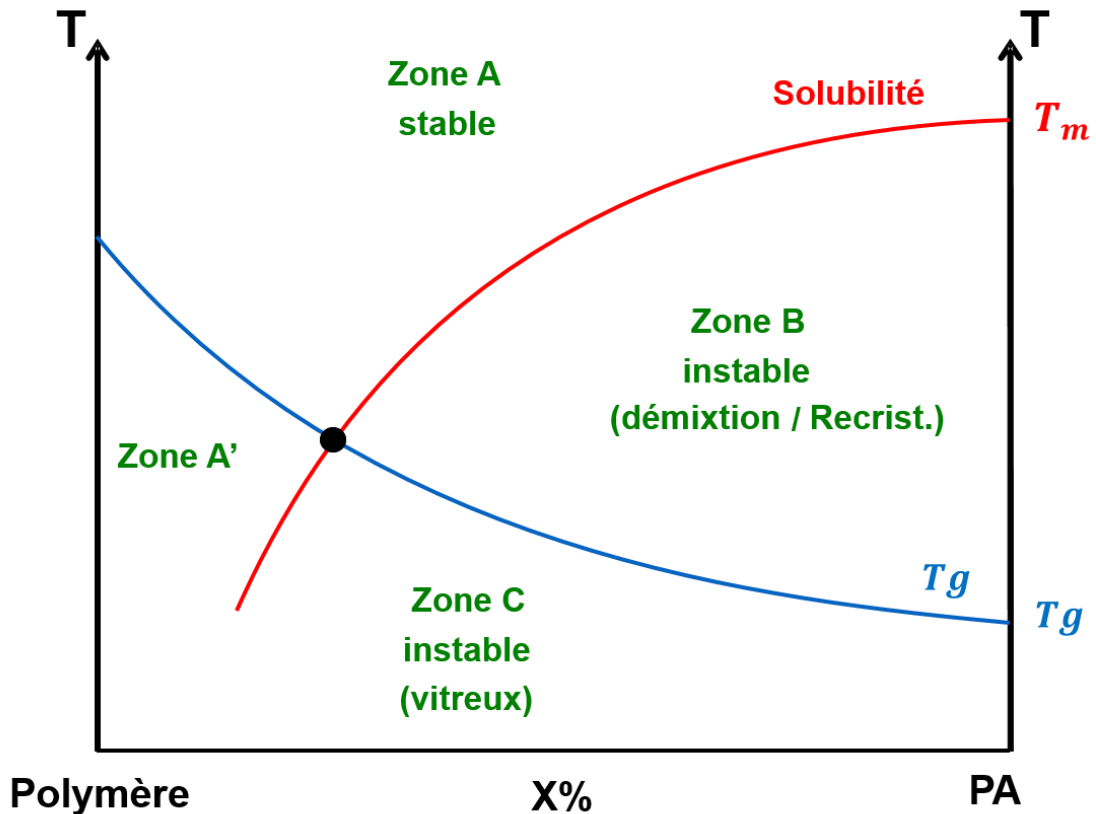


Figure 13 : Représentation schématique des diagrammes de phase et d'état d'un mélange PA/polymère

Courbe rouge : limite de solubilité

Courbe bleue : évolution de la température de transition vitreuse, T_g , du mélange

T_m : température de fusion du principe actif

1.6.2 Evolution de la T_g d'un mélange : Loi de Gordon-Taylor

Un mélange amorphe homogène composé d'un principe actif et d'un polymère se caractérise par une transition vitreuse T_g unique [3]. Plusieurs modèles mathématiques ont été proposés pour prédire l'évolution de la température de transition vitreuse d'un mélange de deux composés [143]. Le plus connu est le modèle de Gordon-Taylor qui s'appuie sur la théorie de l'entropie configurationnelle introduite par Gibbs et Di Marzio [31] et prédit l'évolution de la température de transition vitreuse en fonction de la composition dans des mélanges obéissant au modèle de solution régulière [144]. Une solution régulière correspond à une situation dans laquelle il n'existe pas d'interaction spécifique forte entre les composants du mélange et qui présente donc un comportement qui ne diverge que modérément de celui d'une solution idéale [1].

La loi dite de Gordon-Taylor [144] qui décrit l'évolution de la température de transition vitreuse $Tg(x)$ d'un mélange de concentration x composé de deux constituants 1 et 2 de température de transition vitreuse respective Tg_1 et Tg_2 , est donnée par la relation :

$$Tg(x) = \frac{x Tg_1 + (1 - x) K Tg_2}{x + (1 - x)K} \quad (9)$$

où K est un paramètre ajustable décrivant la courbure de l'évolution de $Tg(x)$ avec x . Si on suppose une solution régulière [144], on peut montrer que $K = \frac{\Delta Cp_2}{\Delta Cp_1}$ où ΔCp_1 et ΔCp_2 sont respectivement les sauts de chaleur spécifiques des deux composés purs 1 et 2 à leur température de transition vitreuse respective Tg_1 et Tg_2 .

La loi de Gordon-Taylor reproduit bien l'évolution de la Tg du mélange dans la plupart des systèmes binaires [145]. On peut citer entre autres les mélanges monoalcools [144] et polyalcools [146], mais aussi des mélanges petites molécules/polymères tels que le sulindac/PVP [103], l'indométhacine/PVP [101], l'itraconazole/PVP/VA [105] et le Ketoconazole/PVP [102]. Elle prévoit une évolution monotone de la Tg en fonction de la concentration.

La déviation au comportement prédit par loi de Gordon-Taylor est une indication de différences dans la force des interactions intermoléculaires entre les composants purs individuels et ceux du mélange [147]. Certains systèmes s'écartent de cette loi. Par exemple, des études menées sur les mélanges de polyalcools avec des polyamides montrent que la courbe représentant Tg présente un extremum non prévu par la loi de Gordon Taylor [148]. Takeda et al [148] suggèrent que ces anomalies sont dues à des changements du réseau de liaisons hydrogènes lors du mélange des constituants. Ces modifications font qu'il n'est plus possible de négliger l'entropie d'excès de mélange comme c'est le cas dans les solutions régulières. La qualité de l'ajustement des données expérimentales par l'équation de Gordon-Taylor donne donc une information sur l'idéalité du mélange des deux composants.

1.6.3 Limite de solubilité

1.6.3.1 Enthalpie libre de mélange dans les systèmes polymères/petites molécules

La miscibilité dans les mélanges est régie par l'enthalpie libre de mélange $\Delta G_{mix} = \Delta H_{mix} - T\Delta S_{mix}$ où ΔH_{mix} et ΔS_{mix} sont respectivement l'enthalpie et l'entropie de mélange [149]. Le mélange se produit si $\Delta G_{mix} < 0$. Habituellement, comme ΔS_{mix} est positif ($-T\Delta S_{mix} < 0$), la miscibilité dépend du signe de ΔH_{mix} . Si $\Delta H_{mix} < 0$, le mélange est miscible ; si $\Delta H_{mix} > 0$, il y a une lacune de miscibilité, qui dépend de la température, de la masse molaire du polymère et de la composition du mélange. Dans le cas de solutions régulières de polymères et de petites molécules, Flory et Huggins [150] ont proposé une expression pour ΔG_{mix} basée sur un modèle de réseau et en

supposant l'absence de changement du volume lors du mélange. L'enthalpie libre de mélange est alors donnée par la relation :

$$\Delta G_{mix} = RT\chi n_A\phi_B + RT(n_A \ln(\phi_A) + n_B \ln(\phi_B)) \quad (10)$$

Où n_A et n_B sont respectivement le nombre de moles de petites molécules A et de polymère B, ϕ_A et ϕ_B sont les fractions volumiques de A et B, et χ est le paramètre dit de Flory – Huggins qui est proportionnel à la différence d'énergies d'interactions entre composés A et B et composés de même espèce. Si les interactions A-B sont favorisées, χ est négatif.

1.6.3.2 Limite de solubilité des petites molécules dans les polymères

Dans le cas de solutions régulières miscibles ($\Delta G_{mix} < 0$) de petites molécules A et d'un polymère B, la variation du potentiel chimique de A dans B lors du mélange peut s'écrire comme [99, 150] :

$$\mu^A - G_A^L = RT[\ln \phi_A + (1 - \phi_A)\left(1 - \frac{1}{x}\right) + \chi (1 - \phi_A)^2] \quad (11)$$

où μ^A est l'énergie libre molaire partielle de A (potentiel chimique de A) dans la solution et G_A^L l'énergie libre molaire du liquide pur de A.

L'activité de A dans la solution, a_A est alors donnée par :

$$\ln a_A = \frac{1}{RT(\mu^A - G_A^L)} = \ln \phi_A + (1 - \phi_A)\left(1 - \frac{1}{x}\right) + \chi (1 - \phi_A)^2 \quad (12)$$

Les molécules de A se dissolvent dans le polymère tant que $\mu^A < G_A^C$, l'énergie libre molaire du cristal pur de A. La limite de solubilité de A dans le polymère B est atteinte lorsque $\mu^A = G_A^C$. Ainsi,

$$\ln a_A = \frac{\mu^A - G_A^L}{RT} = \frac{G_A^C - G_A^L}{RT} = -\frac{\Delta G_{L-C}}{RT} \quad (13)$$

où $\Delta G_{L-C} = \Delta H_m(T_m - T)/T_m$ (ΔH_m et T_m désignent respectivement l'enthalpie de fusion et la température de fusion de A). En remplaçant cette expression de ΔG_{L-C} dans l'expression précédente de $\ln a_A$, cela conduit à la condition d'équilibre :

$$\frac{\Delta H_m}{R}\left(\frac{1}{T_m} - \frac{1}{T}\right) = \ln \phi_A + (1 - \phi_A)\left(1 - \frac{1}{x}\right) + \chi (1 - \phi_A)^2 \quad (14)$$

La température à laquelle les phases sont en équilibre s'écrit donc :

$$T = \frac{T_m \Delta H_m}{\Delta H_m - RT_m \left[\ln \phi_A + (1 - \phi_A) \left(1 - \frac{1}{\chi} \right) + \chi (1 - \phi_A)^2 \right]} \quad (15)$$

Cela fixe la teneur maximale de molécules A pouvant se dissoudre dans le polymère à chaque température. Si la température est abaissée en-dessous de cette température d'équilibre, les molécules de A en excès recristallisent. Bien entendu, la cinétique du processus de cristallisation dépend de la mobilité globale du mélange. Plus la température diminue, plus la viscosité du mélange ralentit la diffusion des petites molécules jusqu'à ce que la température de transition vitreuse soit atteinte. En dessous de T_g , la mobilité moléculaire est extraordinairement réduite et les cinétiques de transformation deviennent alors extrêmement lentes. Il faut noter que cela ne permet pas de stabiliser complètement une solution solide amorphe polymère/PA [151] car des types de mobilité autres que la relaxation principale existent et car, comme nous l'avons vu, la mobilité n'est pas le seul paramètre influençant la stabilité.

1.6.3.3 Méthodes d'obtention de la courbe de solubilité

La détermination de la limite de solubilité des systèmes principe actif / polymère (voir figure 13) est un problème complexe [151, 152]. La difficulté vient essentiellement de la très forte viscosité des polymères à l'approche de la transition vitreuse qui rend difficile le mélange des deux espèces chimiques. Les temps nécessaires pour atteindre les états saturés d'équilibre sont donc très longs. Plusieurs méthodes expérimentales ont été mises au point pour déterminer ces courbes de solubilité. Les quatre principales méthodes sont résumées ci-dessous.

1) La « dépression du point de fusion » [99, 100] est la méthode habituelle pour déterminer la limite de solubilité d'un principe actif dans un polymère. Elle consiste à chauffer le mélange physique des deux constituants lors d'une expérience d'analyse enthalpique différentielle (DSC) (cf. techniques d'analyses en annexe). La dissolution se produisant lors du chauffage se traduit alors sur le thermogramme par un endotherme large qui se termine brutalement lorsqu'il n'y a plus de principe actif à dissoudre. La température de fin de dissolution donne théoriquement la limite de solubilité de PA pour à la composition du mélange considéré. En pratique le raisonnement précédent est biaisé par le fait que la cinétique de dissolution est en général bien trop lente pour maintenir le mélange dans un état d'équilibre au cours du chauffage. Cela induit un retard de la dissolution qui se traduit par une surestimation forte de la température de fin de dissolution et conduit donc à un décalage systématique vers les hautes températures de la courbe de solubilité. Ce problème s'amplifie rapidement à l'approche de T_g où la méthode devient totalement inutilisable.

2) Une autre méthode calorimétrique a été proposée par Yu et al [99]. Elle consiste lors d'une expérience DSC, à recuire longuement un mélange physique principe actif / excipient polymère à la température T_r , à laquelle on souhaite déterminer la

solubilité. A l'issu du recuit, l'échantillon est chauffé pour détecter un éventuel endotherme de fusion /dissolution. Comme le temps de recuit est choisi de façon à être suffisamment long pour, qu'à T_r , la concentration d'équilibre soit atteinte, c'est-à-dire qu'il y ait dissolution effective du PA en excès, la présence de l'endotherme indique que la limite de solubilité à T_r est inférieure à la concentration en principe actif du mélange initial. A l'inverse l'absence d'endotherme indique que la limite de solubilité est supérieure à la concentration de départ. En modifiant la température de recuit, il est possible d'encadrer par dichotomie la limite de solubilité de la composition considérée avec une précision croissante. Cependant, cette méthode nécessite un très grand nombre d'expériences qui incluent des temps de recuit très longs. Elle est de ce fait beaucoup plus longue à mettre en œuvre que la précédente.

3) Mahieu et al [153] ont proposé, lorsque la T_g du polymère est supérieure à celle du principe actif amorphe, une méthode où les états saturés d'équilibre ne sont plus atteints à une température donnée par dissolution d'un principe actif dans la matrice polymère mais plutôt par recristallisation d'une solution amorphe sursaturée en PA [127]. Cette méthode permet d'atteindre les états saturés d'équilibre beaucoup plus rapidement car la mobilité moléculaire d'un système en cours de recristallisation est systématiquement supérieure à celle d'un système en cours de dissolution. Cet avantage est dû au fait que la T_g du mélange PA / polymère explorée au cours de la recristallisation est systématiquement inférieure à celle du mélange exploré au cours de la dissolution. La concentration en principe actif du polymère saturé est ensuite déterminée par report de la valeur de T_g sur la courbe de Gordon Taylor qui est alors utilisée comme courbe de calibration. Cette méthode est plus rapide que les précédentes mais elle ne peut pas être appliquée à tous les systèmes plus particulièrement les systèmes où la recristallisation du principe actif se fait vers une forme différente de la forme de départ. Elle nécessite également la possibilité d'obtenir des mélanges amorphes sur-saturés en PA (généralement par co-broyage) et dont les T_g des composés purs sont suffisamment différentes.

4) Latreche et al [103] ont proposé une méthode qui consiste à utiliser un alliage amorphe homogène principe actif/excipient polymère dans lequel sont dispersés une multitude de petits cristaux de principe actif et de suivre la re-dissolution de ces petits cristaux. Comme leur vitesse de dissolution est accélérée (par rapport aux cristaux initiaux, plus gros), cela permet d'atteindre plus rapidement les états saturés d'équilibre. D'un point de vue pratique, la microstructure précédente peut être obtenue par une coamorphisation totale sous broyage du mélange principe actif / polymère suivie d'une recristallisation partielle et rapide, obtenue en plaçant l'échantillon sous des vapeurs saturantes de solvants organiques (cf. figure 14). Cette microstructure particulière permet de réduire trois principaux facteurs limitant la dissolution. En particulier :

- Le contact physique entre principe actif et polymère est meilleur de sorte que la diffusion du principe actif vers le polymère peut s'effectuer en tout point de la surface des cristallites.
- La dispersion moléculaire du principe actif diminue la température de transition vitreuse de l'alliage final et donc la viscosité du polymère. Cela augmente la

mobilité moléculaire dans la matrice polymère et par conséquent, la vitesse de diffusion du principe actif en son sein se trouve améliorée.

- La dispersion homogène d'un grand nombre de cristallites est censée diminuer la distance de diffusion nécessaire pour que les molécules des cristallites envahissent de manière homogène le polymère.

Le système obtenu est ensuite séché et recuit à différentes températures pour dissoudre ces petits cristaux de principe actif cristallin jusqu'à saturation. Pour chaque température de recuit, la concentration à saturation est déterminée en mesurant le T_g après recuit et en la reportant sur la courbe de T_g (courbe de Gordon-Taylor) qui sert de courbe de calibration. Cette méthode présente trois avantages principaux : (i) l'avantage de pouvoir déterminer une bonne partie de la courbe de solubilité avec un seul et même échantillon, (ii) Les états saturés d'équilibre peuvent être obtenus dans un délai raisonnable, (iii) le choix du solvant organique pouvant orienter la forme qui recristallise, donne accès à la courbe de solubilité de plusieurs polymorphes d'un principe actif donné. De plus, cette méthode n'est pas affectée par le retard de dissolution comme c'est le cas dans la méthode 1 puisque, cette dissolution s'effectue au cours d'un traitement isotherme dont on peut ajuster la durée en fonction de la vitesse de dissolution du principe actif à la température de recuit. Elle est donc de ce fait, plus efficace que les méthodes présentées plus haut.

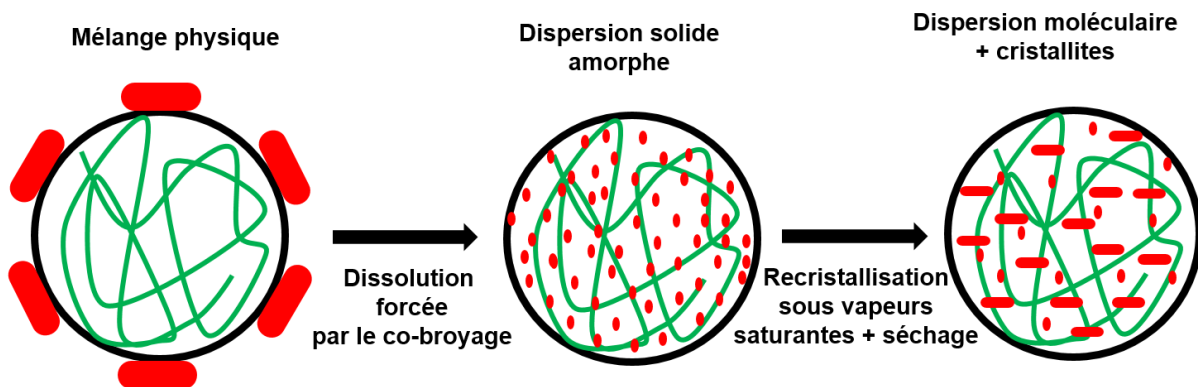


Figure 14 : schéma illustrant comment convertir un mélange physique en dispersion moléculaire contenant des cristallites, en utilisant le broyage mécanique et le recuit sous vapeurs saturantes de solvants organiques. Les lignes vertes symbolisent le polymère. Les points rouges et les blocs rouges symbolisent respectivement les molécules et les cristallites du principe actif. Figure adaptée de la référence [103].

1.7 Références

- [1]. Porter David, A., *Phase transformations in metals and alloys / David A. Porter, ... Kenneth E. Easterling*. 2nd edition ed.; Van Nostrand Reinhold: New York, 1981.
- [2]. Papon, P.; Leblond, J.; Meijer, P. H. E.; Schnur, S. L., *Physics of Phase Transitions: Concepts and Applications*. Springer Berlin / Heidelberg: Berlin/Heidelberg, 2006.
- [3]. Descamps, M., *Disordered pharmaceutical materials*. Wiley: 2016.
- [4]. Debenedetti, P. G., *Metastable Liquids: Concepts and Principles*. Princeton University Press: 1996; Vol. 1.
- [5]. Gutzow, I. S., J. W. P., *The Vitreous State Thermodynamics, Structure, Rheology, and Crystallization*. 2ème ed.; Springer Berlin, Heidelberg, 2013.
- [6]. Warren, B. E. X-ray determination of the structure of liquids and glass *Journal of Applied Physics*. **1937**, *8*, 645-654.
- [7]. Kruh, R. F. Diffraction studies of the structure of liquids. *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 319-346.
- [8]. Becker, R.; Döring, W. Kinetische Behandlung der Keimbildung in übersättigten Dämpfen. *Annalen der Physik*. **1935**, *416*, 719-752.
- [9]. Gutzow, I. The mechanism of crystal growth in glass forming systems. *J. Cryst. Growth*. **1977**, *42*, 15-23.
- [10]. Gutzow, I. Kinetics of crystallization processes in glass forming melts. *J. Cryst. Growth*. **1980**, *48*, 589-599.
- [11]. Kelton, K. F., Crystal Nucleation in Liquids and Glasses. In *Solid State Physics*, Ehrenreich, H.;Turnbull, D., Eds. Academic Press: 1991; Vol. 45, pp 75-177.
- [12]. Gerges, J.; Affouard, F. Predictive Calculation of the Crystallization Tendency of Model Pharmaceuticals in the Supercooled State from Molecular Dynamics Simulations. *J. Phys. Chem. B*. **2015**, *119*, 10768.
- [13]. Zhou, D.; Zhang, G. G. Z.; Law, D.; Grant, D. J. W.; Schmitt, E. A. Thermodynamics, molecular mobility and crystallization kinetics of amorphous griseofulvin. *Mol. Pharm.* **2008**, *5*, 927.
- [14]. Ediger, M. D.; Harrowell, P.; Yu, L. Crystal growth kinetics exhibit a fragility-dependent decoupling from viscosity. *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*.
- [15]. Descamps, M.; Dudognon, E. Crystallization from the amorphous state: nucleation–growth decoupling, polymorphism interplay, and the role of interfaces. *J. Pharm. Sci.* **2014**, *103*, 2615-2628.
- [16]. Masuhr, A.; Waniuk, T. A.; Busch, R.; Johnson, W. L. Time Scales for Viscous Flow, Atomic Transport, and Crystallization in the Liquid and Supercooled Liquid States of $Zr_{41.2}Ti_{13.8}Cu_{12.5}Ni_{10.0}Be_{22.5}$. *Phys. Rev. Lett.* **1999**, *82*, 2290-2293.
- [17]. Ping, W.; Paraska, D.; Baker, R.; Harrowell, P.; Angell, C. A. Molecular Engineering of the Glass Transition: Glass-Forming Ability across a Homologous Series of Cyclic Stilbenes. *J. Phys. Chem. B*. **2011**, *115*, 4696-4702.
- [18]. Angell, C. A. Formation of glasses from liquids and biopolymers. *Science*. **1995**, *267*, 1924-1935.
- [19]. Turnbull, D. Under what conditions can a glass be formed? *Contemp. Phys.* **1969**, *10*, 473-488.
- [20]. Kremer, F.; Schönhals, A., The scaling of the dynamics of glasses and supercooled liquids. In *Broadband dielectric spectroscopy*, Springer: 2003; pp 99-129.
- [21]. Angell, C. A. Strong and Fragile Liquids.; In *Relaxations in complex systems*; Ngai, K. L., Wright, G. B., Eds.; Naval Research Laboratory: Washington DC. **1985**, pp 3-12.
- [22]. Moynihan, C.; Macedo, P.; Montrose, C.; Gupta, P.; DeBolt, M.; Dill, J.; Dom, B.; Drake, P.; Easteal, A. Structural relaxation in vitreous materials. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1976**, *279*, 15-35.
- [23]. Böhmer, R.; Ngai, K.; Angell, C. A.; Plazek, D. Nonexponential relaxations in strong and fragile glass formers. *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 4201-4209.
- [24]. Brüning, R.; Samwer, K. Glass transition on long time scales. *Phys. Rev. B*. **1992**, *46*, 11318.
- [25]. Brüning, R.; Sutton, M. Volume of B_2O_3 at the glass transition. *Physical Review B*. **1994**, *49*, 3124.

- [26]. Lai, S.; Lin, M. Effects of quenching rate on liquid-glass transition. *J. Non-Cryst. Sol.* **1990**, *117*, 907-910.
- [27]. Miyagawa, H.; Hiwatari, Y. Molecular-dynamics study of binary soft-sphere glasses: Quench-rate effects and aging effects. *Phys. Rev. A.* **1989**, *40*, 6007.
- [28]. Doolittle, A. K. Studies in Newtonian Flow. II. The Dependence of the Viscosity of Liquids on Free-Space. *J. Appl. Phys.* **1951**, *22*, 1471-1475.
- [29]. Cohen, M. H.; Turnbull, D. Molecular Transport in Liquids and Glasses. *J. Chem. Phys.* **1959**, *31*, 1164-1169.
- [30]. Turnbull, D.; Cohen, M. H. Free-Volume Model of the Amorphous Phase: Glass Transition. *J. Chem. Phys.* **1961**, *34*, 120-125.
- [31]. Gibbs, J. H.; DiMarzio, E. A. Nature of the Glass Transition and the Glassy State. *J. Chem. Phys.* **1958**, *28*, 373-383.
- [32]. Pablo, G. D., *Metastable Liquids: Concepts and Principles*. Princeton University Press: 1996.
- [33]. 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*, 1254-1264.
- [34]. Johari, G. P.; Shanker, R. M. On the solubility advantage of a pharmaceutical's glassy state over the crystal state, and of its crystal polymorphs. *Thermochim. Acta.* **2014**, *598*, 16-27.
- [35]. Hancock, B.; Shamblin, S.; Zografi, G. Molecular Mobility of Amorphous Pharmaceutical Solids Below Their Glass Transition Temperatures. *Pharm. Res.* **1995**, *12*, 799-806.
- [36]. Wungtanagorn, R.; Schmidt, S. J. Thermodynamic Properties and Kinetics of the Physical Ageing of Amorphous Glucose, Fructose, and Their Mixture. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2001**, *65*, 9-35.
- [37]. Tanaka, A.; Nitta, K.-h.; Maekawa, R.; Masuda, T.; Higashimura, T. Effects of Physical Aging on Viscoelastic and Ultrasonic Properties of Poly(1-(trimethylsilyl)-1-propyne) Films. *Polym. J.* **1992**, *24*, 1173-1180.
- [38]. Mukherjee, S.; Jabarin, S. A. Aging characteristics of oriented poly(ethylene terephthalate). *Polym. Eng. Science.* **1995**, *35*, 1145-1154.
- [39]. Arnold, J. C. The effects of physical aging on the brittle fracture behavior of polymers. *Polym. Eng. Sci.* **1995**, *35*, 165-169.
- [40]. Lunkenheimer, P.; Wehn, R.; Schneider, U.; Loidl, A. Glassy Aging Dynamics. *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *95*, 055702-055702.
- [41]. Descamps, M.; Willart, J.-F. Some facets of molecular disorder in crystalline and amorphous pharmaceuticals. *Disordered Pharmaceutical Materials.* **2016**, 513.
- [42]. Kauzmann, W. The Nature of the Glassy State and the Behavior of Liquids at Low Temperatures. *Chem. Rev.* **1948**, *43*, 219-256.
- [43]. Pablo, G. D.; Frank, H. S. Supercooled liquids and the glass transition. *Nature.* **2001**, *410*, 259.
- [44]. Angell, C. A. Entropy and Fragility in Supercooling Liquids. *J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol.* **1997**, *102*, 171-185.
- [45]. Angell, C. A.; Tucker, J. C. Heat capacities and fusion entropies of the tetrahydrates of calcium nitrate, cadmium nitrate, and magnesium acetate. Concordance of calorimetric and relaxational ideal glass transition temperatures. *J. Phys. Chem.* **1974**, *78*, 278-281.
- [46]. Tracht, U.; Wilhelm, M.; Heuer, A.; Feng, H.; Schmidt-Rohr, K.; Spiess, H. W. Length scale of dynamic heterogeneities at the glass transition determined by multidimensional nuclear magnetic resonance. *Phys. Rev. Lett.* **1998**, *81*, 2727.
- [47]. Carpentier, L.; Bustin, O.; Descamps, M. Temperature-modulated differential scanning calorimetry as a specific heat spectroscopy. *Journal of Physics D: Applied Physics.* **2002**, *35*, 402.
- [48]. Qiao, J.; Pelletier, J.-M. Dynamic mechanical relaxation in bulk metallic glasses: a review. *J. Mater. Sci. Technol.* **2014**, *30*, 523-545.
- [49]. Stickel, F.; Fischer, E. W.; Richert, R. Dynamics of glass-forming liquids. II. Detailed comparison of dielectric relaxation, dc-conductivity, and viscosity data. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 2043-2055.
- [50]. Hodge, I. M. Enthalpy relaxation and recovery in amorphous materials. *J. Non-Cryst. Solids.* **1994**, *169*, 211-266.

- [51]. Gardon, R.; Narayanaswamy, O. Stress and volume relaxation in annealing flat glass. *J. Am. Ceram. Soc.* **1970**, *53*, 380-385.
- [52]. Smith, G.; Duffy, A. P.; Shen, J.; Olliff, C. J. Dielectric Relaxation Spectroscopy and Some Applications in the Pharmaceutical Sciences. *J. Pharm.Sci.* **1995**, *84*, 1029-1044.
- [53]. Ngai, K. L., *Relaxation and Diffusion in Complex Systems*. Springer: New York: 2011.
- [54]. Kremer, F.; Loidl, A., *The scaling of relaxation processes*. Springer: 2018.
- [55]. Johari, G. P. Intrinsic mobility of molecular glasses. *J. Chem. Phys.* **1973**, *58*, 1766-1770.
- [56]. Ngai, K. L.; Paluch, M. Classification of secondary relaxation in glass-formers based on dynamic properties. *J.Chem. Phys.* **2004**, *120*, 857-873.
- [57]. 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*, 112-130.
- [58]. 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*, 151-163.
- [59]. Angell, C. A. Relaxation in liquids, polymers and plastic crystals — strong/fragile patterns and problems. *J. Non-Cryst. Solids.* **1991**, *131-133*, 13-31.
- [60]. Fulcher, G. S. Analysis of Recent Measurements of the Viscosity of Glasses. *J. Am. Ceram. Soc.* **1992**, *75*, 1043-1055.
- [61]. Tammann, G. H., W. Die Abhängigkeit der Viskosität von der Temperatur bei Unterkühlten Flüssigkeiten. *ZAAC.* **1926**, *156*, 245–257.
- [62]. Shangguan, Y.; Chen, F.; Jia, E.; Lin, Y.; Hu, J.; Zheng, Q. New Insight into Time-Temperature Correlation for Polymer Relaxations Ranging from Secondary Relaxation to Terminal Flow: Application of a Universal and Developed WLF Equation. *Polymers.* **2017**, *9*, 567.
- [63]. Kremer, F.; Schönhals, A., *Broadband Dielectric Spectroscopy*. 1st ed. 2003. ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2003.
- [64]. Brás, A. R.; Noronha, J. P.; Antunes, A. M.; Cardoso, M. M.; Schönhals, A.; Affouard, F.; Dionisio, M.; Correia, N. T. Molecular motions in amorphous ibuprofen as studied by broadband dielectric spectroscopy. *J. Phys. Chem. B.* **2008**, *112*, 11087-11099.
- [65]. Adam, G.; Gibbs, J. H. On the temperature dependence of cooperative relaxation properties in glass-forming liquids. *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 139-146.
- [66]. Yu, L. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *48*, 27-42.
- [67]. Angell, C. A. The old problems of glass and the glass transition, and the many new twists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1995**, *92*, 6675-6682.
- [68]. Apitz, D.; Johansen, P. M. Limitations of the stretched exponential function for describing dynamics in disordered solid materials. *J. Appl. Phys.* **2005**, *97*, 063507-063507-4.
- [69]. Williams, G.; Watts, D. C.; Dev, S. B.; North, A. M. Further considerations of non symmetrical dielectric relaxation behaviour arising from a simple empirical decay function. *Trans. Faraday Soc.* **1971**, *67*, 1323-1335.
- [70]. Williams, G.; Watts, D. C. Non-symmetrical dielectric relaxation behaviour arising from a simple empirical decay function. *Trans. Faraday Soc.* **1970**, *66*, 80.
- [71]. Schönhals, A. Dielectric Spectroscopy on the Dynamics of Amorphous Polymeric Systems. **1998**, *1*.
- [72]. Ediger, M. D. Spatially Heterogeneous Dynamics in Supercooled Liquids. *Annual Review of Physical Chemistry.* **2000**, *51*, 99-128.
- [73]. Böhmer, R.; Ngai, K. L.; Angell, C. A.; Plazek, D. J. Nonexponential relaxations in strong and fragile glass formers. *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 4201-4209.
- [74]. De Gusseme, A.; Carpentier, L.; Willart, J. F.; Descamps, M. Molecular Mobility in Supercooled Trehalose. *J. Phys. Chem. B.* **2003**, *107*, 10879-10886.

- [75]. Kaminski, K.; Kaminska, E.; Ngai, K. L.; Paluch, M.; Wlodarczyk, P.; Kasprzycka, A.; Szeja, W. Identifying the Origins of Two Secondary Relaxations in Polysaccharides. *J. Phys. Chem. B.* **2009**, *113*, 10088-10096.
- [76]. Johari, G. P.; Goldstein, M. Viscous Liquids and the Glass Transition. II. Secondary Relaxations in Glasses of Rigid Molecules. *J. Chem. Phys.* **1970**, *53*, 2372-2388.
- [77]. Paluch, M.; Pawlus, S.; Hensel-Bielowka, S.; Kaminski, K.; Psurek, T.; Rzoska, S. J.; Ziolo, J.; Roland, C. M. Effect of glass structure on the dynamics of the secondary relaxation in diisobutyl and diisooctyl phthalates. *Phys. Rev. B.* **2005**, *72*, 224205.
- [78]. Ngai, K. L. An extended coupling model description of the evolution of dynamics with time in supercooled liquids and ionic conductors. *J. Phys. Condens. Matter.* **2003**, *15*, S1107-S1125.
- [79]. Ngai, K. L. Relation between some secondary relaxations and the α relaxations in glass-forming materials according to the coupling model. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 6982-6994.
- [80]. Kaushal, A.; Gupta, P.; Bansal, A. Amorphous Drug Delivery Systems: Molecular Aspects, Design, and Performance. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **2004**, *21*, 133-93.
- [81]. Hancock, B. C.; Parks, M. What is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals? *Pharm. Res.* **2000**, *17*, 397-404.
- [82]. Hancock, B. C.; Zografi, G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *J. Phys. Sci.* **1997**, *86*, 1-12.
- [83]. Andronis, V.; Zografi, G. The Molecular Mobility Of Supercooled Amorphous Indomethacin As A Function Of Temperature And Relative Humidity. *Pharm. Res.* **1998**, *15*, 835-842.
- [84]. Makower, B.; Dye, W. B. Sugar Crystallization, Equilibrium Moisture Content And Crystallization Of Amorphous Sucrose And Glucose. *J. Agric. Food Chem.* **1956**, *4*, 72-77.
- [85]. Kedward, C. J.; MacNaughtan, W.; Mitchell, J. R. Crystallization Kinetics Of Amorphous Lactose As A Function Of Moisture Content Using Isothermal Differential Scanning Calorimetry. *J. Food Sci.* **2000**, *65*, 324-328.
- [86]. Schmitt, E.; Davis, C. W.; Long, S. T. Moisture-Dependent Crystallization Of Amorphous Lamotrigine Mesylate. *J. Pharm. Sci.* **1996**, *85*, 1215-1219.
- [87]. Konno, H.; Taylor, L. S. Ability of different polymers to inhibit the crystallization of amorphous felodipine in the presence of moisture. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 969-978.
- [88]. Ahlneck, C.; Zografi, G. The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state. *Int. J. Pharm.* **1990**, *62*, 87-95.
- [89]. Tong, P.; Zografi, G. Effects of water vapor absorption on the physical and chemical stability of amorphous sodium indomethacin. *AAPS PharmSciTech.* **2004**, *5*, 9-16.
- [90]. Vyazovkin, S.; Dranca, I. Effect of Physical Aging on Nucleation of Amorphous Indomethacin. *J. Phys. Chem. B.* **2007**, *111*, 7283-7287.
- [91]. Vyazovkin, S.; Dranca, I. Effect of physical aging on nucleation of amorphous indomethacin. *J. Phys. Chem. B.* **2007**, *111*, 7283.
- [92]. Johari, G. P.; Goldstein, M. Molecular mobility in simple glasses. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 2034-2035.
- [93]. Vyazovkin, S.; Dranca, I. Physical stability and relaxation of amorphous indomethacin. *J. Phys. chem. B.* **2005**, *109*, 18637.
- [94]. Alie, J.; Lacabanne, C.; Menegotto, J.; Cardon, P.; Duplaa, H.; Caron, A.; Bauer, M. Dielectric study of the molecular mobility and the isothermal crystallization kinetics of an amorphous pharmaceutical drug substance. *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93*, 218-233.
- [95]. Baghel, S.; Cathcart, H.; O'Reilly, N. J. Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *J. Pharm.Sci.* **2016**, *105*, 2527-2544.
- [96]. Chiou, W. L.; Riegelman, S. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. *J. Pharm. Sci.* **1971**, *60*, 1281-1302.
- [97]. Vasconcelos, T.; Sarmiento, B.; Costa, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug discovery today.* **2007**, *12*, 1068-1075.

- [98]. Newman, A.; Knipp, G.; Zografi, G. Assessing the performance of amorphous solid dispersions. *J. Pharm. Sci.* **2012**, *101*, 1355-1377.
- [99]. Sun, Y.; Tao, J.; Zhang, G. G. Z.; Yu, L. Solubilities of crystalline drugs in polymers: An improved analytical method and comparison of solubilities of indomethacin and nifedipine in PVP, PVP/VA, and PVAc. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 4023-4031.
- [100]. Tao, J.; Sun, Y.; Zhang, G.; Yu, L. Solubility of Small-Molecule Crystals in Polymers: d -Mannitol in PVP, Indomethacin in PVP/VA, and Nifedipine in PVP/VA. *Pharm. Res.* **2009**, *26*, 855-864.
- [101]. Yoshioka, M.; Hancock, B. C.; Zografi, G. Inhibition of indomethacin crystallization in poly(vinylpyrrolidone) coprecipitates. *J. Pharm. Sci.* **1995**, *84*, 983-986.
- [102]. Van den Mooter, G.; Wuyts, M.; Blaton, N.; Busson, R.; Grobet, P.; Augustijns, P.; Kinget, R. Physical stabilisation of amorphous ketoconazole in solid dispersions with polyvinylpyrrolidone K25. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2001**, *12*, 261-269.
- [103]. Latreche, M.; Willart, J. F.; Guerin, M.; Danède, F.; Hédoux, A. Interest of molecular/crystalline dispersions for the determination of solubility curves of drugs into polymers. *Int. J. Pharm.* **2019**, *570*.
- [104]. Bhardwaj, S. P.; Arora, K. K.; Kwong, E.; Templeton, A.; Clas, S.-D.; Suryanarayanan, R. Mechanism of amorphous itraconazole stabilization in polymer solid dispersions: role of molecular mobility. *Mol. Pharm.* **2014**, *11*, 4228.
- [105]. Six, K.; Verreck, G.; Peeters, J.; Brewster, M.; Mooter, G. V. d. Increased Physical Stability and Improved Dissolution Properties of Itraconazole, a Class II Drug, by Solid Dispersions that Combine Fast- and Slow-Dissolving Polymers. *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93*, 124-131.
- [106]. Chauhan, H.; Kuldipkumar, A.; Barder, T.; Medek, A.; Gu, C.-H.; Atef, E. Correlation of Inhibitory Effects of Polymers on Indomethacin Precipitation in Solution and Amorphous Solid Crystallization Based on Molecular Interaction. *Pharm. Res.* **2014**, *31*, 500-515.
- [107]. Yuan, X.; Xiang, T.-X.; Anderson, B. D.; Munson, E. J. Hydrogen Bonding Interactions in Amorphous Indomethacin and Its Amorphous Solid Dispersions with Poly(vinylpyrrolidone) and Poly(vinylpyrrolidone-co-vinyl acetate) Studied Using ¹³C Solid-State NMR. *Mol. Pharm.* **2015**, *12*, 4518.
- [108]. Taylor, L.; Zografi, G. Spectroscopic Characterization of Interactions Between PVP and Indomethacin in Amorphous Molecular Dispersions. *Pharm. Res.* **1997**, *14*, 1691-1698.
- [109]. Johari, G. P.; Kim, S.; Shanker, R. M. Dielectric study of equimolar acetaminophen–aspirin, acetaminophen–quinidine, and benzoic acid–progesterone molecular alloys in the glass and ultraviscous states and their relevance to solubility and stability. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 1358-1374.
- [110]. Bhattacharya, S.; Suryanarayanan, R. Molecular Motions in Sucrose-PVP and Sucrose-Sorbitol Dispersions: I. Implications of Global and Local Mobility on Stability. *Pharm. Res.* **2011**, *28*, 2191-2203.
- [111]. Aso, Y.; Yoshioka, S.; Kojima, S. Molecular mobility-based estimation of the crystallization rates of amorphous nifedipine and phenobarbital in poly(vinylpyrrolidone) solid dispersions. *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93*, 384-391.
- [112]. Rodriguez, F.; Cohen, C.; Ober, C. K.; Archer, L., *Principles of polymer systems*. CRC Press: 2014.
- [113]. Paudel, A.; Van Humbeeck, J.; Van den Mooter, G. Theoretical and Experimental Investigation on the Solid Solubility and Miscibility of Naproxen in Poly(vinylpyrrolidone). *Mol. Pharm.* **2010**, *7*, 1133-1148.
- [114]. Okhamafe, A. O.; York, P. Thermal Characterization of Drug/Polymer and Excipient/Polymer Interactions in Some Film Coating Formulation*. *J. Pharm. Pharmacol.* **1989**, *41*, 1-6.
- [115]. Shamblin, S. L.; Taylor, L. S.; Zografi, G. Mixing Behavior of Colyophilized Binary Systems. *J. Pharm. Sci.* **1998**, *87*, 694-701.
- [116]. Kestur, U. S.; Lee, H.; Santiago, D.; Rinaldi, C.; Won, Y.-Y.; Taylor, L. S. Effects of the Molecular Weight and Concentration of Polymer Additives, and Temperature on the Melt Crystallization Kinetics of a Small Drug Molecule. *Cryst. Growth Des.* **2010**, *10*, 3585-3595.
- [117]. Warren, D. B.; Benameur, H.; Porter, C. J. H.; Pouton, C. W. Using polymeric precipitation inhibitors to improve the absorption of poorly water-soluble drugs: A mechanistic basis for utility. *J. Drug Targeting.* **2010**, *18*, 704-731.

- [118]. Mohapatra, S.; Samanta, S.; Kothari, K.; Mistry, P.; Suryanarayanan, R. Effect of Polymer Molecular Weight on the Crystallization Behavior of Indomethacin Amorphous Solid Dispersions. *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17*, 3142-3150.
- [119]. Kothari, K.; Ragoonanan, V.; Suryanarayanan, R. The role of polymer concentration on the molecular mobility and physical stability of nifedipine solid dispersions. *Mol. Pharm.* **2015**, *12*, 1477.
- [120]. Miyazaki, T.; Yoshioka, S.; Aso, Y.; Kojima, S. Ability of Polyvinylpyrrolidone and Polyacrylic Acid to Inhibit the Crystallization of Amorphous Acetaminophen. *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93*, 2710-2717.
- [121]. Shamblin, S.; Huang, E.; Zograf, G. The effects of co-lyophilized polymeric additives on the glass transition temperature and crystallization of amorphous sucrose. *J. Therm. Anal.* **1996**, *47*, 1567-1579.
- [122]. Debenedetti, P. G.; Stillinger, F. H. Supercooled liquids and the glass transition. *Nature.* **2001**, *410*, 259-267.
- [123]. Ediger, M. D.; Harrowell, P. Perspective: Supercooled liquids and glasses. *J. Chem. Phys.* **2012**, *137*, 080901-080901.
- [124]. Tang, X.; Pikal, M. J. Design of Freeze-Drying Processes for Pharmaceuticals: Practical Advice. *Pharm. Res.* **2004**, *21*, 191-200.
- [125]. Singh, A.; Van den Mooter, G. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2016**, *100*, 27-50.
- [126]. Patterson, J. E.; James, M. B.; Forster, A. H.; Lancaster, R. W.; Butler, J. M.; Rades, T. Preparation of glass solutions of three poorly water soluble drugs by spray drying, melt extrusion and ball milling. *Int. J. Pharm.* **2007**, *336*, 22-34.
- [127]. Descamps, M.; Willart, J. F.; Dudognon, E.; Caron, V. Transformation of Pharmaceutical Compounds upon Milling and Comilling: The Role of Tg. *J. Pharm.Sci.* **2007**, *96*, 1398-1407.
- [128]. Tsukushi, I.; Yamamuro, O.; Matsuo, T. Solid state amorphization of organic molecular crystals using a vibrating mill. *Solid State Communications.* **1995**, *94*, 1013-1018.
- [129]. Willart, J.; Caron, V.; Descamps, M. Transformations of crystalline sugars upon milling. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2007**, *90*, 125-130.
- [130]. Willart, J. F.; Descamps, N.; Caron, V.; Capet, F.; Danède, F.; Descamps, M. Formation of lactose-mannitol molecular alloys by solid state vitrification. *Solid State Communications.* **2006**, *138*, 194-199.
- [131]. Otsuka, M.; Matsumoto, T.; Kaneniwa, N. Effect of environmental temperature on polymorphic solid-state transformation of indomethacin during grinding. *Chemical and pharmaceutical bulletin.* **1986**, *34*, 1784-1793.
- [132]. Willart, J. F.; Caron, V.; Descamps, M. Transformations of crystalline sugars upon milling. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2007**, *90*, 125-130.
- [133]. Desprez, S. Transformations de phases induites par broyage dans un composé moléculaire: l'indométhacine Université des sciences et technologies de Lille, Villeneuve d'Ascq, **2007**.
- [134]. Fecht. Intrinsic instability and entropy stabilization of grain boundaries. *Phy. Rev. Lett.* **1990**, *65*, 610.
- [135]. Fecht, H. J. Synthesis and properties of nanocrystalline metals and alloys prepared by mechanical attrition. *Nanostructured Materials.* **1992**, *1*, 125-130.
- [136]. Martin, G.; Bellon, P., "Driven alloys" in *solid state physics*. Academic press: 1996; p 189-331.
- [137]. Homayouni, A.; Sadeghi, F.; Nokhodchi, A.; Varshosaz, J.; Garekani, H. Preparation and Characterization of Celecoxib Dispersions in Soluplus (R): Comparison of Spray Drying and Conventional Methods. *Iran. J. Pharm. Res.* **2015**, *14*, 35-50.
- [138]. Willart, J. F.; Descamps, M. Solid State Amorphization of Pharmaceuticals. *Mol. Pharm.* **2008**, *5*, 905-920.
- [139]. Repka, M. A.; Majumdar, S.; Kumar Battu, S.; Srirangam, R.; Upadhye, S. B. Applications of hot-melt extrusion for drug delivery. *Expert Opin. Drug Delivery.* **2008**, *5*, 1357-1376.
- [140]. Lang, B.; McGinity, J. W.; Williams III, R. O. Hot-melt extrusion—basic principles and pharmaceutical applications. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2014**, *40*, 1133-1155.

- [141]. Repka, M. A.; Battu, S. K.; Upadhye, S. B.; Thumma, S.; Crowley, M. M.; Zhang, F.; Martin, C.; McGinity, J. W. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part II. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2007**, *33*, 1043-1057.
- [142]. Breitenbach, J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2002**, *54*, 107-117.
- [143]. Rubinstein, M.; Colby, R. H., *Polymer physics*. Oxford university press New York: 2003; Vol. 23.
- [144]. Gordon, J. M.; Rouse, G. B.; Gibbs, J. H.; Risen, W. M. The composition dependence of glass transition properties. *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 4971-4976.
- [145]. Caron, V. Mecanosynthèse et vitrification à l'état solide d'alliages moléculaires. Thèse, Université des sciences et technologies de Lille, Lille, **2006**
- [146]. Takeda, K.; Murata, K.; Yamashita, S. Thermodynamic investigation of glass transition in binary polyalcohols. *J. Non-Cryst.Solids.* **1998**, *231*, 273-279.
- [147]. Gupta, P.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A. K.; Bansal, A. K. Role of molecular interaction in stability of celecoxib-PVP amorphous systems. *Mol. Pharm.* **2005**, *2*, 384.
- [148]. Takeda, K.; Murata, K.; Yamashita, S. Thermodynamic Study of the Glass Transition in Polyamine–Polyalcohol Mixtures: Entropy–Theoretical Interpretation of Anomalous Glass Transition Behavior. *J. Phys.Chem. B.* **1999**, *103*, 3457-3460.
- [149]. Anderson, B. D. Predicting solubility/miscibility in amorphous dispersions: it is time to move beyond regular solution theories. *J. Pharm. Sci.* **2018**, *107*, 24-33.
- [150]. Flory Paul, J., *Principles of polymer chemistry*. Cornell University Press: Ithaca New York, 1953.
- [151]. 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*, 2417.
- [152]. Knopp, M. M.; Gannon, N.; Porsch, I.; Rask, M. B.; Olesen, N. E.; Langguth, P.; Holm, R.; Rades, T. A promising new method to estimate drug-polymer solubility at room temperature. *J. Pharm. Sci.* **2016**, *105*, 2621-2624.
- [153]. Mahieu, A.; willart, J. F.; Dudognon, E.; Danede, F.; Descamps, M. A new protocol to determine the solubility of drugs into polymer matrixes. *Mol. Pharm.* **2013**, *10*, 560-566.

Chapitre 2 : La Terfénadine

Ce chapitre est consacré à la caractérisation de la Terfénadine (TFD), principe actif (PA) pharmaceutique modèle choisi pour ce travail de thèse. Ce PA, peu soluble dans l'eau, n'a jusqu'alors été que peu étudié. Après une brève présentation des propriétés du matériau à l'état cristallin et notamment le problème du polymorphisme, nous réaliserons dans une deuxième partie, une étude détaillée des caractéristiques structurales (par diffraction de rayons X) et thermodynamiques (par analyse enthalpique différentielle, DSC, et analyse thermogravimétrique, ATG) des verres de Terfénadine obtenus par deux voies d'amorphisation : la trempe depuis l'état liquide et le broyage. La troisième partie, quant à elle, sera consacrée à l'étude par spectroscopie diélectrique dynamique (SDD) de la mobilité moléculaire de la Terfénadine amorphe obtenue par trempe depuis l'état liquide ainsi qu'à l'influence de la méthode de préparation de l'amorphe (fusion/trempe et broyage) sur les dynamiques principales et plus localisées. Une dernière partie sera dédiée plus spécifiquement à l'étude des interactions entre les molécules de Terfénadine et les molécules d'eau. Le principe de fonctionnement des différentes techniques expérimentales utilisées est expliqué en annexe.

2.1 Description générale de la Terfénadine

La Terfénadine ou α -[4-(1,1-Diméthylethyl)phényl]-4-(hydroxydiphénylméthyl)-1-piperidinebutanol, est un antihistaminique anciennement utilisé pour le traitement des affections allergiques. Il a été commercialisé par Hoechst Marion Roussel (aujourd'hui Sanofi) sous différentes marques, notamment Seldane aux États-Unis, Triludan au Royaume-Uni et Teldane en Australie. En raison de ses multiples effets secondaires, la Terfénadine a été retirée du marché mais les travaux de recherche menés actuellement semblent montrer qu'elle est efficace contre la cancérogénèse [1], et les études sont orientées en vue de son utilisation pour restaurer la sensibilité des cellules cancéreuses chimiorésistantes [2, 3]. C'est un composé aromatique. Sa formule brute est $C_{32}H_{41}NO_2$ (CAS : 50679-08-8) et sa structure chimique développée est représentée sur la figure 1. Elle contient un carbone chiral et trois sites polaires (deux groupes hydroxyles et un azote). Ce principe actif se distingue par sa taille qui est relativement grande avec une masse molaire de 471,67 g/mol.

La Terfénadine (TFD) est un principe actif appartenant à la classe II du système de classification biopharmaceutique (BCS class II) en raison de sa faible solubilité. En effet, c'est un matériau hydrophobe avec une solubilité à 30°C dans l'eau égale à 10,2 µg/ml [4]. A température ambiante, la Terfénadine se présente sous forme de poudre cristalline blanche avec un point de fusion à environ 152°C [5]. Les études menées sur la Terfénadine ont montré qu'elle peut exister sous diverses formes polymorphiques selon les solvants à partir desquels elle est recristallisée. Canotilho et al [6] ont montré que la Terfénadine semble avoir deux polymorphes distincts: une forme stable (forme 1, $T_m = 151^\circ\text{C}$) cristallisée à partir d'une solution d'éthanol et une autre, métastable cristallisée à partir d'une solution de méthanol (forme 2, $T_m = 149^\circ\text{C}$). Ces polymorphes ne sont cependant ni résolus, ni maîtrisés et l'existence d'autres formes polymorphiques est encore suspectée [7]. Il faut noter que dans ces articles, les

auteurs ne donnent aucune information sur la composition chirale qui peut être à l'origine du manque de compréhension du polymorphisme de la Terfénadine.

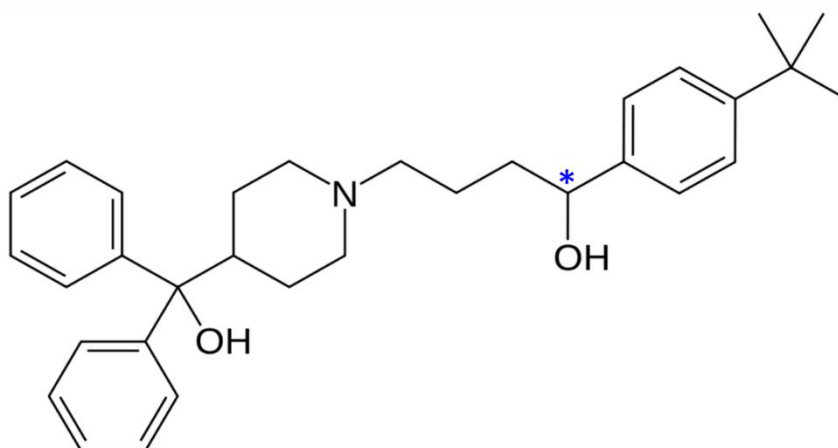


Figure 1 : Représentation de la molécule de Terfénadine. Le carbone chiral est signalé par (*).

La Terfénadine est très facile à amorphiser à l'état solide sans dégradation [4]. Il a été prouvé dans la littérature que la Terfénadine pouvait s'amorphiser soit par trempe du liquide ($T_g = 54 - 65^\circ\text{C}$) [8], soit par broyage mécanique [9]. L'état physique de ce matériau n'a cependant jusqu'ici fait l'objet que de très peu d'études. Samra et al [5] ont montré que la Terfénadine amorphe obtenue par trempe du liquide et exposée à différents taux d'humidité recristallise mais cette recristallisation n'est pas totale. En effet, une recristallisation partielle est observée à la surface du matériau mais elle est très rapidement ralentie puis stoppée car l'eau semble n'accéder qu'à certains sites de la surface (défauts : fissures, pores) qui sont ensuite bloqués par la cristallisation. De plus, cet accès est d'autant plus limité que l'échantillon est vieilli car le vieillissement diminue la taille des défauts surfaciques. Cela met donc en évidence la complexité du mécanisme de recristallisation du verre de Terfénadine recuit sous atmosphère humide.

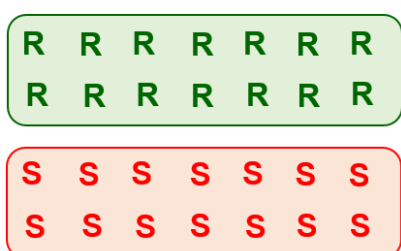
La Terfénadine utilisée dans le cadre de ce travail de recherche a été fournie par Sigma Aldrich (Lot MKBX6318V) et a été utilisée sans aucun traitement au préalable. C'est une molécule chirale, par conséquent, elle peut exister sous deux formes énantiomériques R et S lesquelles ont la même activité thérapeutique [10]. Trois types fondamentaux de systèmes énantiomériques, décrits dans un travail pionnier de Roozeboom, peuvent être identifiés [11]. Les conglomerats qui représentent 5-10% des espèces racémiques cristallines [12], les composés racémiques qui représentent 90-95% [12, 13] et les solutions solides qui représentent moins d'1%. Ces trois types de systèmes énantiomériques sont représentés sur la figure 2. On a ainsi :

A) Le conglomerat : C'est un mélange physique eutectique équimolaire de cristaux des deux énantiomères. Pour les systèmes formant des conglomerats, les deux énantiomères cristallisent séparément ; chaque cristal contient des molécules homochirales qui en principe peuvent être séparées manuellement. La structure

cristalline du mélange est la même que celle de l'énantiomère pur car il s'agit juste d'une juxtaposition des deux structures énantiomériques.

B) Le composé racémique : C'est un composé formé par un mélange stœchiométrique des deux énantiomères. Il peut être considéré comme un co-cristal contenant des quantités équimolaires des deux énantiomères, généralement appariés. Un composé racémique est un cristal hétérochiral, car la cellule unitaire de chaque cristal contient des énantiomères avec une chiralité opposée. Un composé racémique possède des propriétés physiques différentes de celles des énantiomères purs.

C) La solution solide : les solutions solides sont le type d'espèce racémique le plus rare. Elles sont formées d'un nombre égal de molécules des deux énantiomères dans un arrangement plus ou moins aléatoire. Trois types de solutions solides sont définies par Roozeboom [11], qui diffèrent de par leurs diagrammes de phase : type a) solutions solides idéales, type b) solutions solides avec un maximum du point de fusion, type c) solutions solides avec un minimum du point de fusion. Dans tous ces cas, les deux énantiomères forment une solution solide dans toute la gamme de composition binaire. Par conséquent, les deux énantiomères sont répartis dans le même réseau cristallin mais à des compositions variables.



A) Conglomérat



B) Composé racémique



C) Solution solide

Figure 2 : Représentation schématique des arrangements moléculaires dans les trois types d'espèces racémiques pour un mélange équimolaire des deux énantiomères R et S.

La Terfénadine utilisée durant cette thèse est une composition racémique ayant un pouvoir rotatoire nul (donnée de Sigma Aldrich, vérifiée par polarimétrie). On suppose donc que la Terfénadine commerciale est un composé racémique car plus stable en

général que la solution solide ou le conglomerat mais aucune analyse ne permet de l'affirmer.

La figure 3 montre la courbe d'analyse thermogravimétrique (ATG) de la Terfénadine commerciale enregistrée lors d'une chauffe à 5°C / min. Elle révèle une perte de masse importante au-dessus de 220°C, correspondant à une dégradation chimique du matériau. Par conséquent, la Terfénadine est thermiquement stable jusqu'à 220°C.

La figure 4 montre le diffractogramme de la Terfénadine commerciale (en rouge) enregistré à température ambiante. Sur cette figure, on observe de nombreux pics de Bragg ce qui indique le caractère cristallin de la Terfénadine. Les formes cristallines ne sont pas résolues mais la comparaison avec les spectres reportés dans la bibliographie (cf. Figure 4) [8, 14, 15] bien que peu précis, semble indiquer que le spectre obtenu correspond à la forme 1.

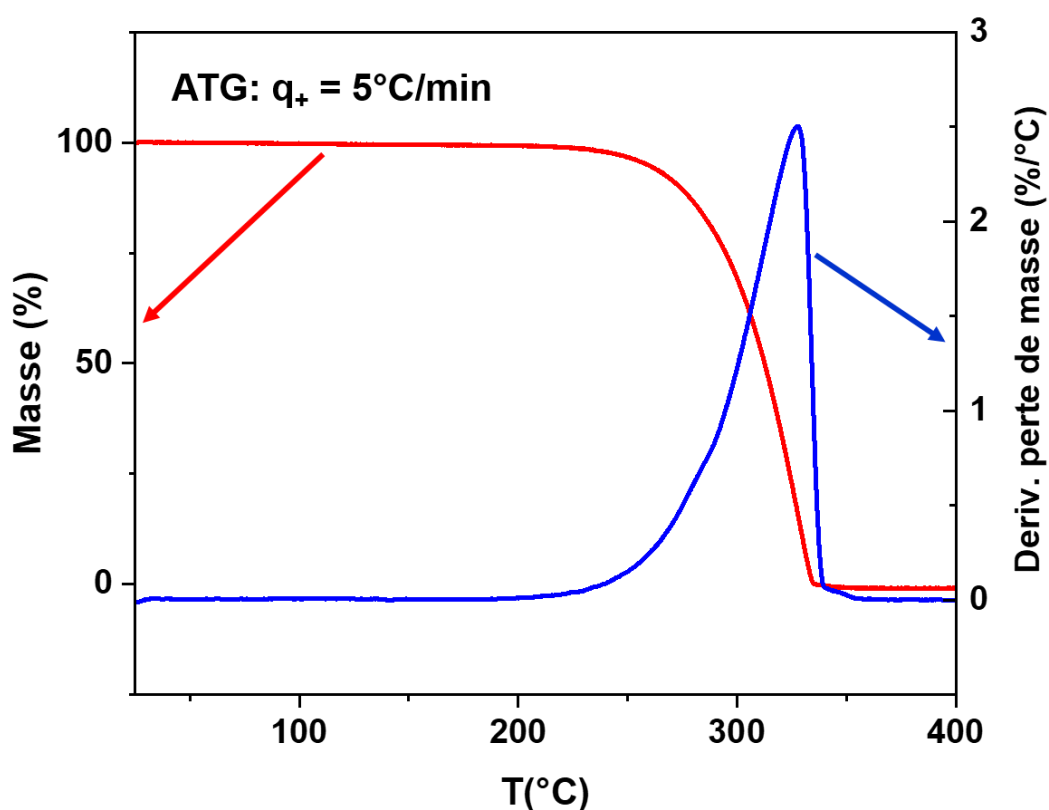


Figure 3 : Courbe d'analyse thermogravimétrique de la Terfénadine commerciale enregistrée lors d'un chauffage à 5°C/min.

La figure 5 montre le thermogramme de la Terfénadine commerciale enregistré lors d'une chauffe à 5°C/min en DSC. On n'observe aucun phénomène thermodynamique avant sa fusion qui se produit à 150°C avec une enthalpie de fusion égale à $\Delta H_m = 115 \pm 1$ J/g. Cela confirme que la Terfénadine commerciale est cristalline et stable de la température ambiante jusqu'à la fusion. Toutefois, en analysant finement son pic de fusion, on observe un léger épaulement qui se produit entre 145°C et 148°C

(Cf. insert figure 5). Cet épaulement est également reporté dans la bibliographie et certains auteurs ont suggéré qu'il était dû à la fusion d'un polymorphe différent [16]. Différents traitements thermiques ont été faits pour essayer de séparer ces deux composantes mais il reste difficile sans plus d'éléments, de relier cela à des formes polymorphiques différentes et identifiables.

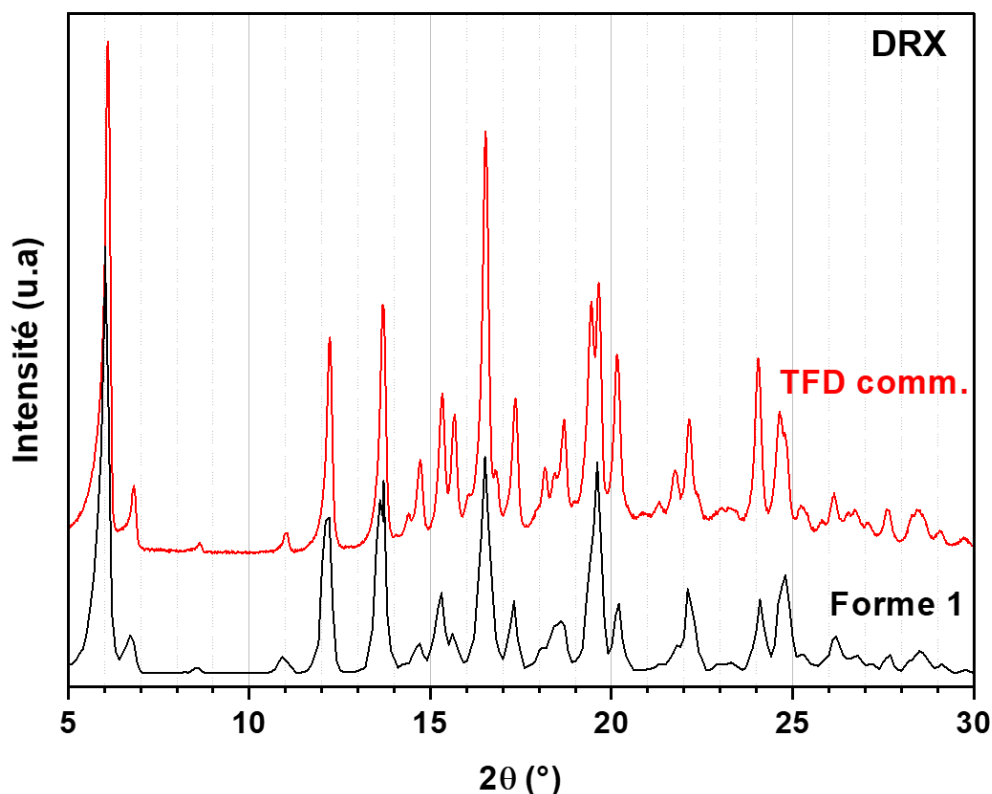


Figure 4 : Diffractogramme de rayons X de la Terfénadine commerciale enregistré à température ambiante (en rouge). Le spectre de la forme 1 enregistré par Ikeda et al [15] est également reporté (en noir).

Pour tenter éventuellement d'améliorer la pureté cristalline de la Terfénadine commerciale, nous nous sommes inspirés des travaux déjà publiés dans la littérature [6, 8, 16] dans lesquels les auteurs ont utilisé l'éthanol et le méthanol comme solvants pour obtenir les formes polymorphiques 1 et 2 de la Terfénadine. Dans notre cas, la procédure suivie a consisté en une lente évaporation des solvants à température ambiante, suivie d'un séchage des cristaux reprécipités à 60°C sous vide pendant 48 h minimum. Un échantillon a donc été préparé provenant de la reprécipitation de la Terfénadine commerciale dans une solution de méthanol.

La figure 6 montre le thermogramme DSC (en rouge) enregistrés au chauffage à 5°C/min jusqu'à 180°C de cet échantillon en comparaison du thermogramme de la Terfénadine commerciale (en noir). On observe lors d'une première chauffe, un pic endothermique à 73°C ($\Delta H = 6 \pm 1$ J/g) et un pic exothermique à 100°C

($\Delta H = 46 \pm 1$ J/g) avant la fusion à 147°C. Ces différents évènements sont en accord avec les observations faites par Canotilho et al [6]. Les interprétations en sont cependant assez douteuses puisqu'ils parlent à la fois de transition solide-solide pour le pic endothermique à 73°C et de "transformation structurale par cristallisation" pour le pic exothermique à 100°C [6, 8]. Quoi qu'il en soit, notre échantillon semble bien correspondre à celui obtenu par ces auteurs, qui conduit à la forme 2 après recristallisation à 100°C. Il convient tout de même de mentionner que nous n'avons détecté aucune variation de masse par ATG dans la plage de température étudiée. Cela exclue donc l'existence d'une forme solvate cristallisée.

En analysant plus finement le pic de fusion et en le comparant à celui de la Terfénadine commerciale, on observe clairement que les points de fusion ne sont pas identiques et que l'épaule visible sur le pic de fusion de la forme commerciale semble correspondre au pic de fusion de la nouvelle forme obtenue après recristallisation à 100°C. Cela suggère qu'un peu de cette forme serait présente dans la Terfénadine commerciale mais aucune analyse n'a permis de le montrer.

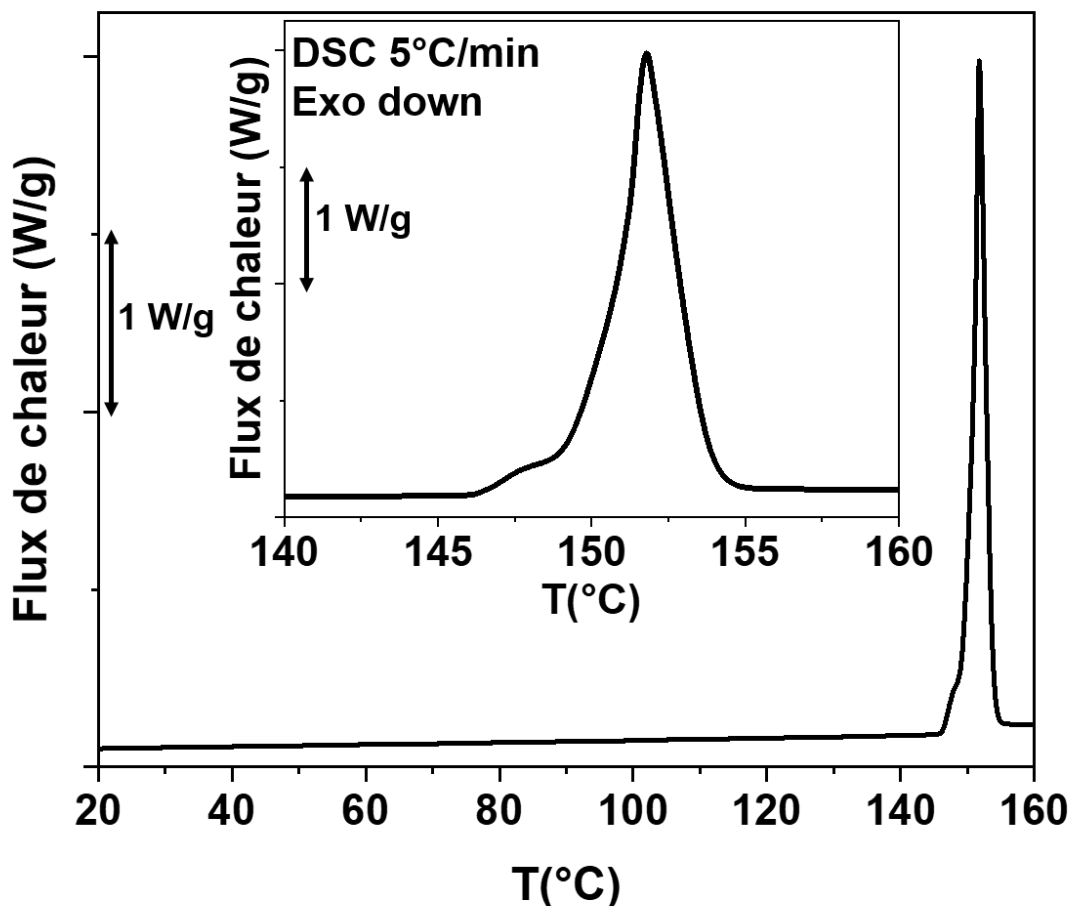


Figure 5 : Thermogramme DSC de la Terfénadine commerciale enregistré lors d'une première chauffe à 5°C/min. Insert : Pic de fusion de la Terfénadine montrant l'épaule entre 145°C et 148°C.

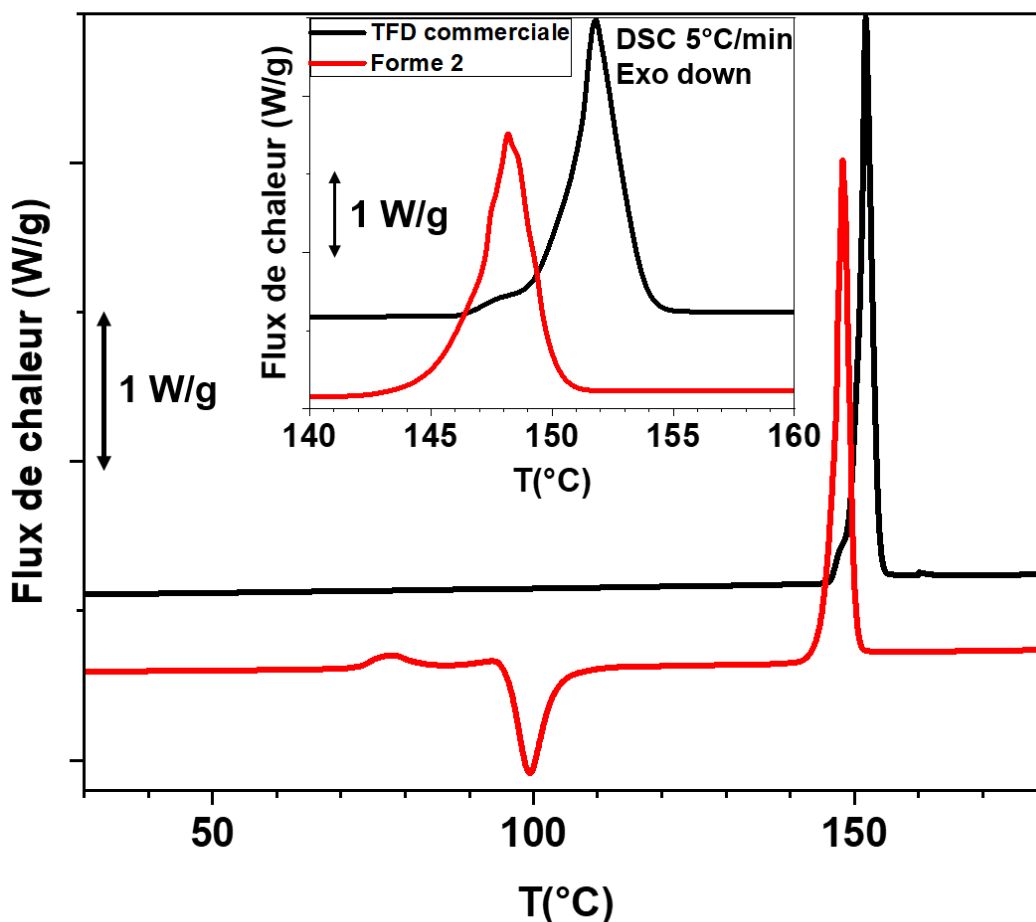


Figure 6 : Thermogrammes DSC de l'échantillon reprecipité dans le méthanol et de la Terfénapidine commerciale enregistrés au chauffage à 5°C/min.
Insert : comparaison de la morphologie des pics de fusion.

La figure 7 montre les diffractogrammes rayons X de la forme obtenue après recristallisation à 100°C de l'échantillon reprecipité dans le méthanol et celui de la forme 2 reporté dans la bibliographie) [8, 14, 15]. Bien que ce dernier soit mal résolu, on constate que les pics de Bragg de la forme obtenue correspondent à ceux de la forme 2. Pour comparaison, le diffractogramme de la Terfénapidine commerciale a été ajouté. Même si les deux formes semblent avoir des raies communes, certaines sont clairement caractéristiques de chaque forme (repérées par des étoiles sur la figure 7). Ainsi, les raies situées en $2\theta = 6,8^\circ$, $2\theta = 15,3^\circ$, $2\theta = 16,6^\circ$ et le doublé en $2\theta = 19,6^\circ$ sont caractéristiques de la forme 1, tandis que la raie située en $2\theta = 16,0^\circ$ et le triplé en $2\theta = 18,9^\circ$ semblent caractéristiques de la forme 2.

Il faut noter qu'un échantillon a également été préparé par reprecipitation dans une solution d'éthanol. Cependant, bien que l'échantillon obtenu se soit avéré majoritairement constitué de forme 1, des traces de formes 2 était également présentes (présence des pics de Bragg caractéristiques sur le diffractogramme RX).

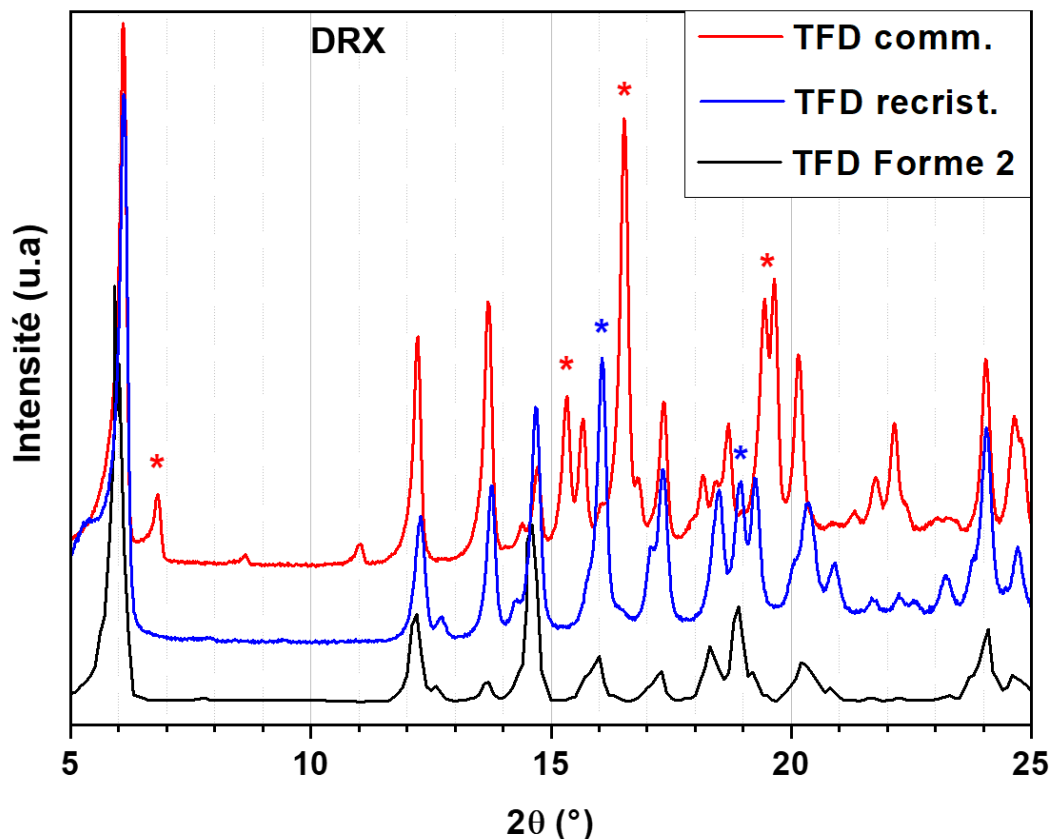


Figure 7: Diffractogrammes de rayons X enregistrés à température ambiante l'échantillon obtenu par reprecipitation dans le méthanol après recristallisation à 100°C (en bleu). Pour comparaison, le diffractogramme de la forme 2 reporté dans [15] est également représenté (en noir). Les * indiquent les raies caractéristiques de chaque forme.

2.2 Etude de l'amorphisation de la Terfénadine par fusion/trempe et par broyage mécanique

2.2.1 Amorphisation par fusion/trempe

La figure 8 montre des thermogrammes de la Terfénadine enregistrés successivement en DSC. Le thermogramme 1 (en vert) correspond à la chauffe à 5°C/min de la Terfénadine commerciale jusqu'à 180°C. Il présente un endotherme correspondant à la fusion de la Terfénadine commerciale ($T_m = 150^\circ\text{C}$ et $\Delta H_m = 115 \pm 1 \text{ J/g}$).

Le thermogramme 2 correspond au refroidissement à 20°C/min du liquide obtenu après la fusion. Il ne présente pas d'exotherme de recristallisation et on observe un saut de C_p dans la zone de transition vitreuse. Cela indique que lors du refroidissement, le système s'est vitrifié.

Le thermogramme 3 correspond au réchauffage du verre obtenu. On observe le saut de chaleur spécifique qui se situe entre 58°C et 64°C, et caractérise la zone de transition vitreuse. On trouve une $T_{g_{onset}} = 58 \pm 1$ °C et $\Delta C_p = 0,56 \pm 0,01$ J/g°C. Ces résultats sont en accord avec les résultats précédemment rapportés dans la littérature [4, 6, 17]. A ce saut de C_p , se superpose un pic endothermique marqueur d'un phénomène de vieillissement ayant eu lieu à plus basse température. Aucun autre évènement (en particulier de recristallisation) n'est observé à plus haute température. L'absence de la recristallisation au cours du refroidissement et lors du réchauffage du verre indique que le matériau obtenu est 100% amorphe et par conséquent, que la Terfénadine est un bon formateur de verre.

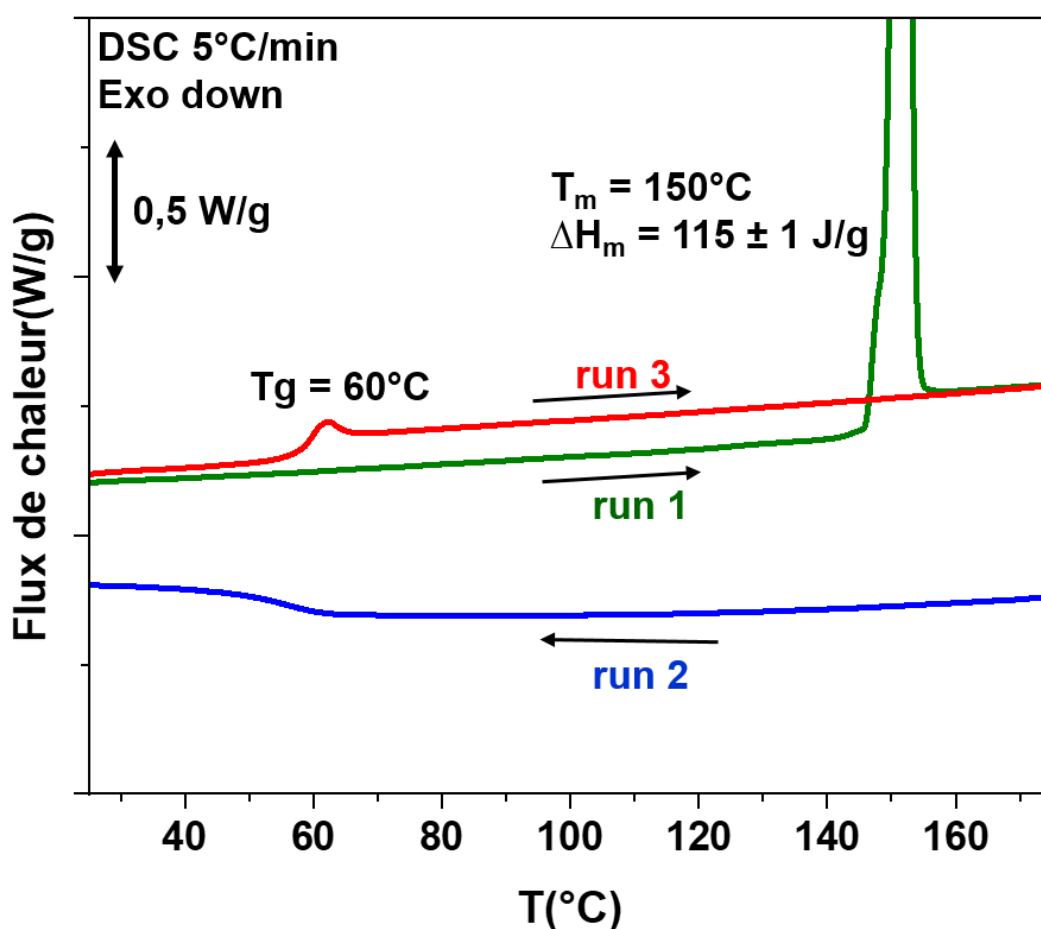


Figure 8 : Thermogrammes DSC de la Terfénadine enregistrés à 5°C/min.

Thermogramme 1 : Chauffe de la Terfénadine commerciale

Thermogramme 2 : Refroidissement du liquide obtenu à l'issue du run 1

Thermogramme 3 : Chauffage du liquide sous refroidi

La valeur de T_g indiquée sur la figure correspond à celle du $T_{g_{middle}}$

2.2.1.1 Stabilité dans le temps du verre de Terfénadine

Pour étudier la stabilité dans le temps de la Terfénadine vitrifiée, des verres de Terfénadine ont été préparés par trempe depuis l'état liquide. Pour cela, environ 5 mg de Terfénadine cristalline ont été chauffés en DSC à 5°C/min jusqu'à 180°C, c'est-à-dire environ 30°C au-dessus du point de fusion de la Terfénadine commerciale, ce qui nous permet d'obtenir un système sans aucun germe cristallin. Un refroidissement rapide à température ambiante a ensuite permis la vitrification du liquide. Le verre obtenu a été stocké à température ambiante et ce, sur une période de temps comprise entre 2 et 47 jours.

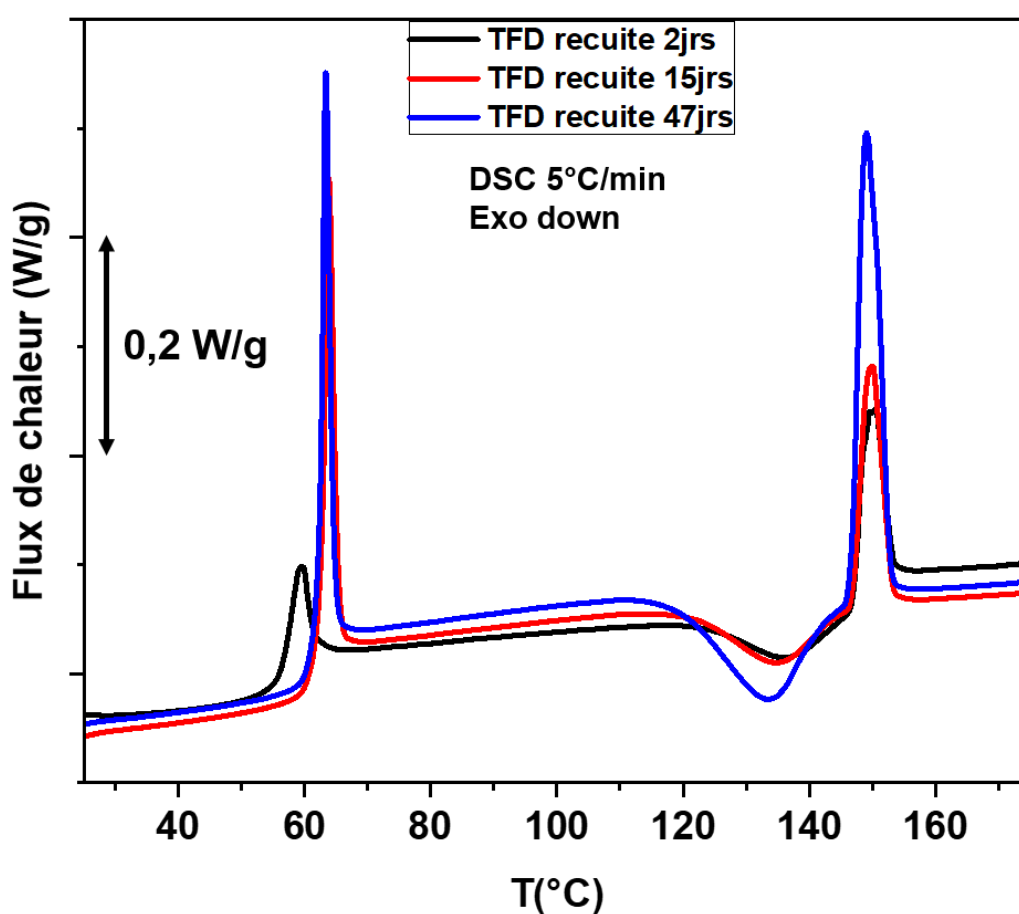


Figure 9 : Thermogrammes DSC de la Terfénadine liquide trempée enregistrés au chauffage à 5°C/min pour différents temps de recuit à température ambiante : 2 jours (en noir), 15 jours (en bleu) et 47 jours (en rouge).

La figure 9 illustre la signature thermique obtenue lors du chauffage des verres de Terfénadine vieillis à température ambiante pendant 2, 15 et 47 jours. Lors d'une chauffe à 5°C/min, on voit clairement apparaître l'overshoot de vieillissement qui se superpose au saut de C_p associé à la transition vitreuse (voir chapitre I). Son amplitude

croît et il se décale vers les hautes températures avec l'augmentation du temps de recuit. Le déplacement de l'overshoot de vieillissement vers les hautes températures est lié au fait qu'au cours du vieillissement, certains degrés de liberté du matériau sont perdus, le volume libre résiduel et l'enthalpie sont abaissés, et donc, le verre vieilli possède moins de mobilité moléculaire que le verre non vieilli. Cette transition vitreuse est suivie par un pic exothermique situé entre 110°C et 145°C, caractéristique du processus de cristallisation et dont l'amplitude augmente avec le temps de recuit. Ce pic exothermique est suivi d'un pic endothermique à 150°C, caractéristique de la fusion de la Terfénadine recristallisée.

Il convient de mentionner que contrairement à la Terfénadine amorphe recuite à température ambiante pendant plusieurs jours, la cristallisation n'est jamais observée lors du chauffage de la Terfénadine amorphe non recuite. Cela suggère que la température ambiante serait la zone de nucléation de la Terfénadine et que la zone de croissance de ces noyaux se situerait entre 110°C et 145°C. Par conséquent, dans le cas de la Terfénadine, il semble que la nucléation et la croissance soient deux processus bien séparés, ce qui expliquerait que ce soit un bon formateur de verre (voir chapitre I).

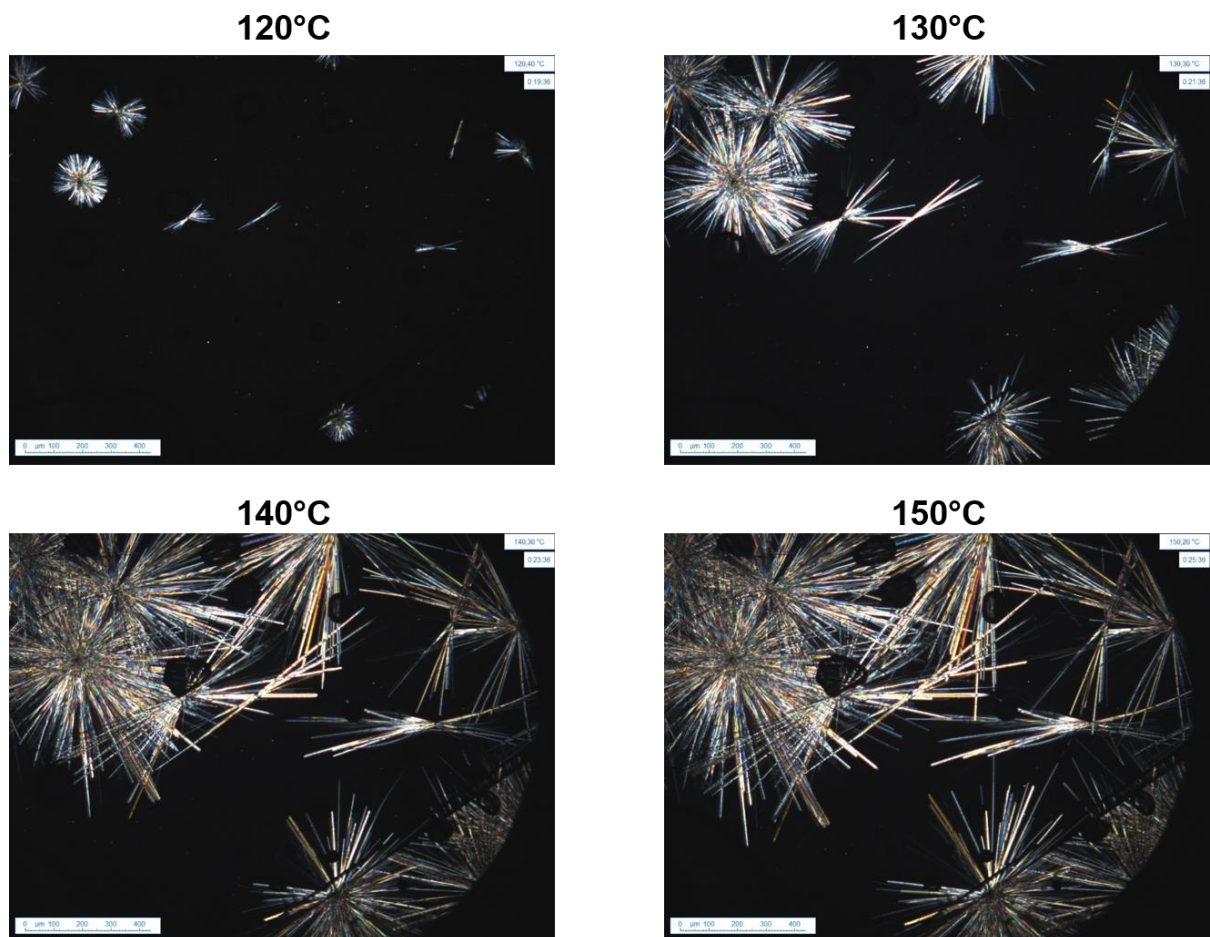


Figure 10 : Photos de microscopie optique entre polariseur et analyseur croisés prises à quatre températures (120, 130, 140 et 150°C) lors du chauffage d'un verre de Terfénadine recuit 45 jours à température ambiante.

Pour vérifier ces hypothèses et analyser plus en profondeur le processus de recristallisation des verres de Terfénadine recuits, des observations par microscopie optique ont été réalisées lors du chauffage d'un verre de Terfénadine recuit 45 jours à température ambiante. La figure 10 montre les photos obtenues entre polariseur et analyseur croisés. Elles révèlent la morphologie des cristaux de Terfénadine formés au chauffage.

Ces cristaux se présentent sous forme de faisceaux de fines aiguilles qui se développent à partir d'un centre, et la taille des aiguilles augmente au fur à mesure que la température varie entre 120°C et 150°C, sans que le nombre de centres n'augmente. Cela indique que ce que l'on observe dans cette gamme de température correspond uniquement à la croissance de noyaux déjà existants, formés à plus basse température.

Sur la figure 11, est présentée l'évolution, en fonction de la température, de la longueur de quelques-unes de ces aiguilles choisies au hasard. On observe dans chaque cas, une évolution linéaire et sensiblement identique pour toutes les aiguilles. De plus, l'extrapolation de l'évolution à taille nulle correspond dans tous les cas, à la même température (proche de 110°C aux incertitudes de mesures près), ce qui confirme qu'à cette température commence la croissance de noyaux déjà existants.

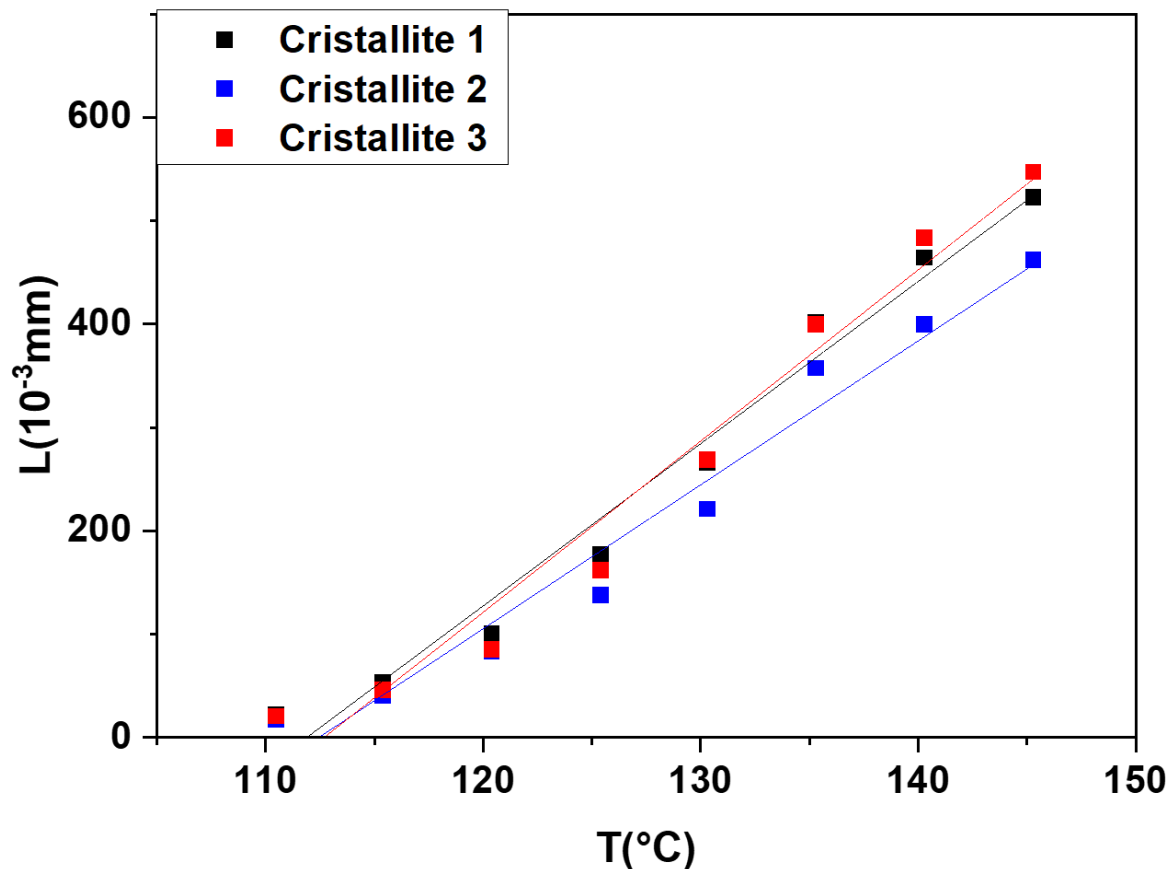


Figure 11 : Evolution de la longueur de différentes aiguilles de Terfénadine se formant au cours d'un chauffage à 5°C/min, in situ sous microscopie optique.

En conclusion, ces observations par microscopie optique montrent que la croissance cristalline commence à une température proche de 110°C et qu'elle s'effectue à partir de noyaux formés à plus basse température, certainement lors du recuit à température ambiante. En conséquence, dans le cas de la Terfénadine, la nucléation et la croissance cristalline sont deux processus bien séparés.

La figure 12 montre le diffractogramme enregistré à température ambiante du verre de Terfénadine recuit 21 jours à température ambiante puis recristallisé lors d'une chauffe in situ en DRX à 5°C/min jusqu'à 120°C. Il présente de nombreux pics de Bragg. La comparaison avec les diffractogrammes de la forme de départ (forme 1) et de la forme 2 montre que le verre de Terfénadine recuit 21 jours à température ambiante recristallise au chauffage très majoritairement vers la forme 2 avec un tout petit peu de forme 1.

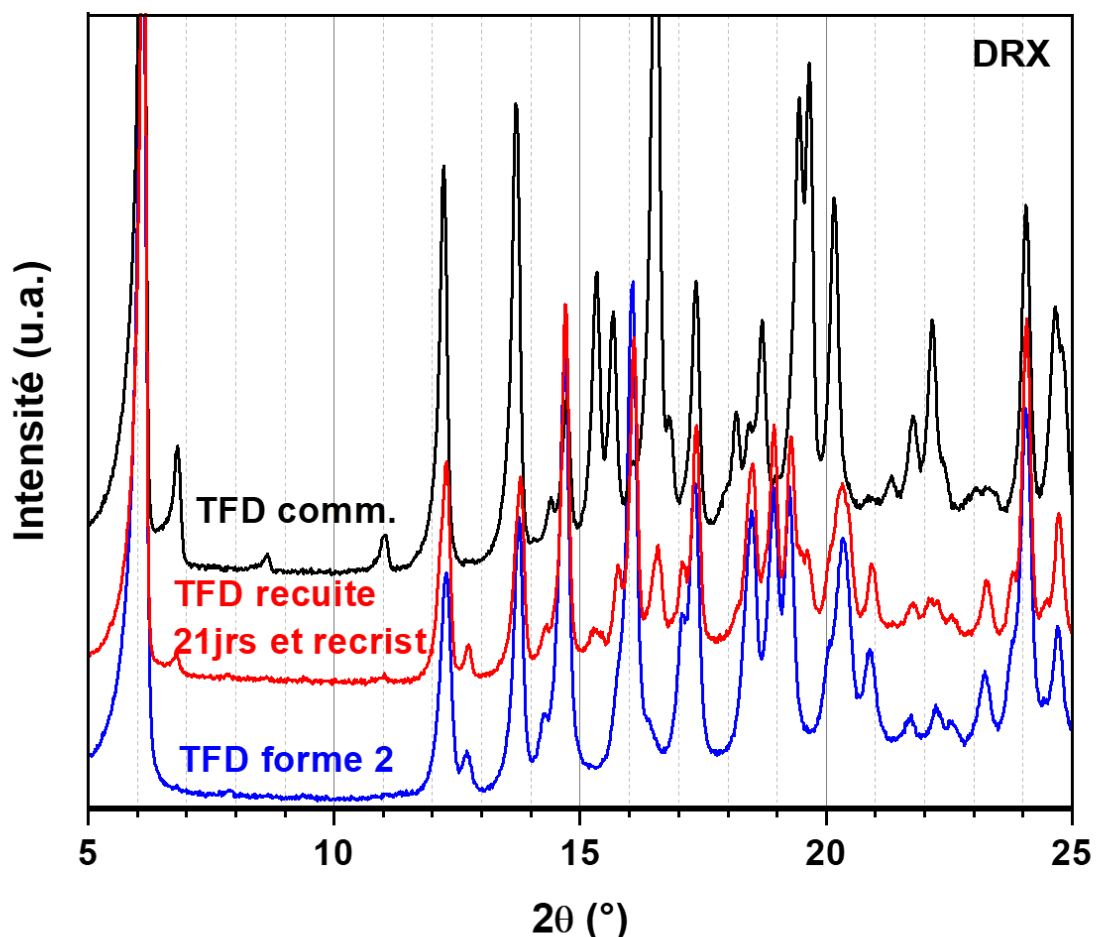


Figure 12 : Diffractogrammes de rayons X enregistrés à température ambiante dans le cas de la Terfénadine amorphe recuite 21 jours à température ambiante puis recristallisée lors d'un chauffage in situ en DRX à 5°C/min jusqu'à 120°C. Pour des besoins de comparaison, la forme commerciale et la forme 2 ont été ajoutées.

2.2.2 Amorphisation par broyage mécanique

2.2.2.1 Evolution structurale de la Terfénadine au cours du broyage

Les opérations de broyage à température ambiante ont été effectuées à 400 tr/min avec le broyeur planétaire à billes, de type « Pulverisette 7 » de Fritsch (cf. Techniques expérimentales en annexes). L'évolution structurale de la Terfénadine cristalline au cours du broyage mécanique a été suivie en détail par diffraction des rayons X réalisés à température ambiante. Pour des temps de broyage variant de 0 à 60 min, les diffractogrammes de la Terfénadine sont représentés sur la figure 13. Lorsque le temps de broyage augmente, on observe une diminution de l'intensité des raies de Bragg accompagnée par le développement d'un halo de diffusion caractéristique de l'état amorphe. Après 60 min de broyage, les raies de Bragg ne sont plus détectables, ce qui indique que le broyage mécanique d'une heure a induit soit une amorphisation complète de la Terfénadine, soit un système nanocristallisé [18]. En analysant plus finement le diffractogramme obtenu après 60 min de broyage, on observe que le halo est bimodal avec deux maxima situés à $2\theta = 6,5^\circ$ (pré-pic) et $2\theta = 17,90^\circ$ (maxima principal).

A partir de la loi de Bragg et de la définition du vecteur d'onde Q , il est possible de déterminer une distance caractéristique ξ associée à chacun des deux halos [19]. Le système considéré est amorphe et il s'agit donc d'un ordre à courte portée. La distance ξ est donnée par la relation [19] :

$$Q = \frac{4\pi}{\lambda} \sin(\theta) \approx \frac{2\pi}{\xi} \quad (1)$$

où $\lambda \approx 1,54 \text{ \AA}$ est approximativement la longueur d'onde du cuivre du faisceau de rayon X incident. Pour les maxima situés à $2\theta = 6,5^\circ$ et $2\theta = 17,90^\circ$, on trouve respectivement $\xi = 13,6 \text{ \AA}$ et $\xi = 4,9 \text{ \AA}$. En comparant ces deux distances avec la forme très allongée de la molécule de Terfénadine, on peut naïvement associer très approximativement les deux distances à la longueur et la largeur de cette molécule.

La figure 14-A montre les diffractogrammes enregistrés à température ambiante lorsque l'on continue de broyer au-delà de 1h. On constate que le diffractogramme de l'amorphe obtenu à différents temps de broyage est identique à celui de l'amorphe obtenu par fusion/trempe. Ainsi, l'ordre local de l'amorphe obtenu par broyage mécanique est identique à celui de l'amorphe obtenu par fusion/trempe. Les thermogrammes enregistrés en DSC modulée ($5^\circ\text{C}/\text{min} \pm 0,531^\circ\text{C} / 40\text{s}$) de la Terfénadine broyée 100h et celle obtenue par trempe du liquide, sont représentés sur la figure 14-B. On voit que le saut de chaleur spécifique caractéristique de la transition vitreuse se produit à la même température $T_{g_{onset}} = 58 \pm 1^\circ\text{C}$ avec la même variation de $\Delta C_p = 0,56 \pm 0,01 \text{ J/g}^\circ\text{C}$. Cela confirme que les échantillons broyés ne sont pas nanocristallisés et par conséquent, ont été complètement amorphisés.

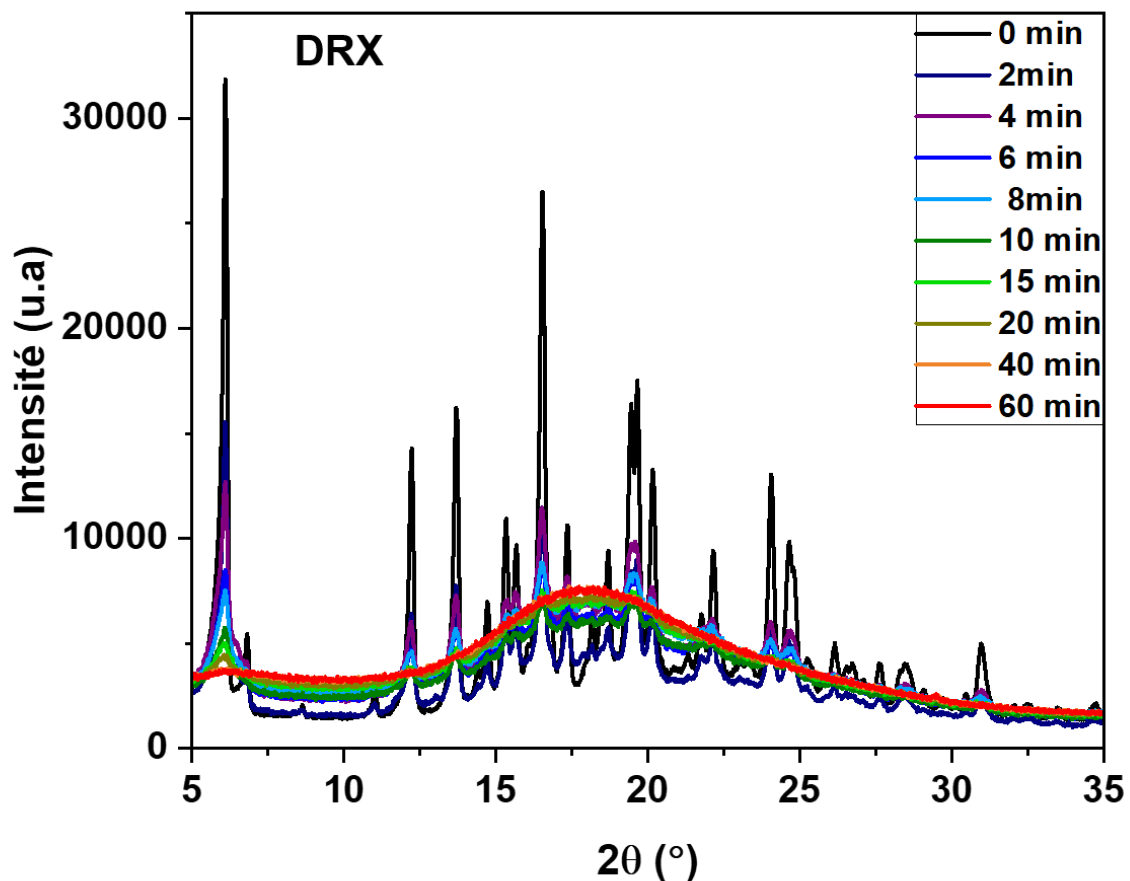


Figure 13 : Diffractogrammes de rayons X de la Terfénadine enregistrés à température ambiante après des temps de broyage variant de 0 à 60 min.

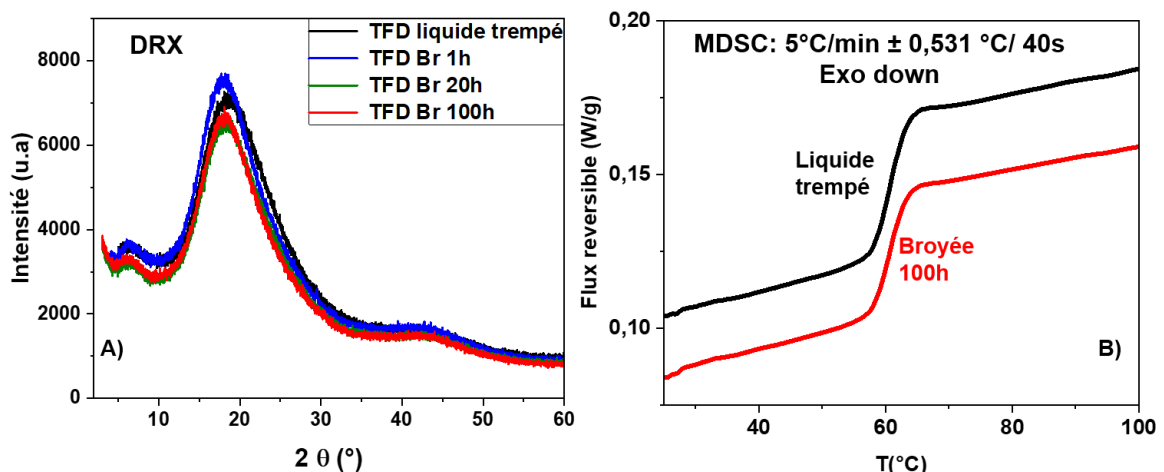


Figure 14 : **A)** Comparaison des diffractogrammes de la Terfénadine enregistrés après 1h, 20h, et 100h de broyage en comparaison de celui du verre de Terfénadine obtenu par trempe du liquide. **B)** Thermogrammes MDSC enregistrés à 5°C/min \pm 0,531°C / 40s montrant le flux de chaleur réversible dans la zone de transition vitreuse, de la Terfénadine amorphe obtenue par fusion/trempe et par broyage de 100h à température ambiante.

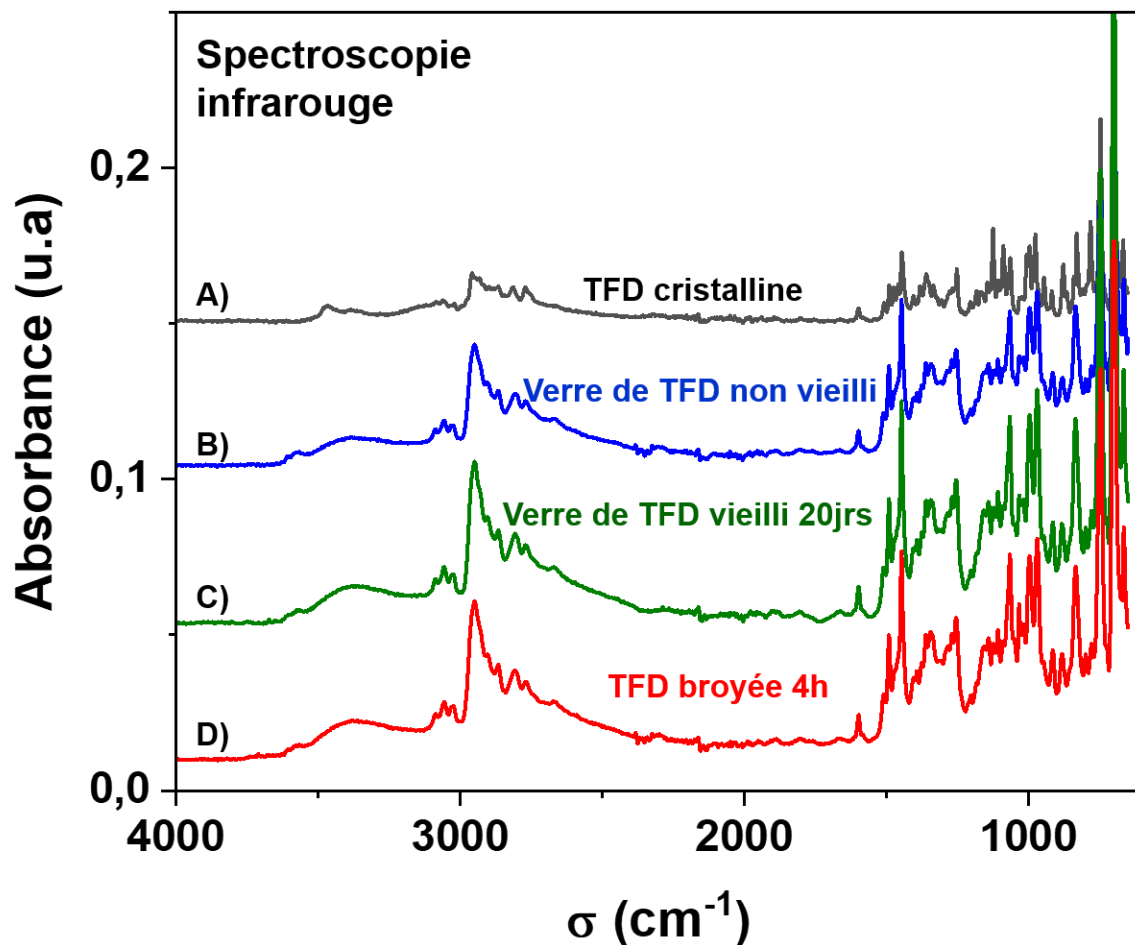


Figure 15 : Spectres enregistrés en spectroscopie infrarouge de : **A)** La Terfénadine commerciale cristalline. **B)** du verre de Terfénadine obtenu par trempe du liquide, **C)** du verre de Terfénadine vieilli 20 jours à température ambiante et **D)** du verre de Terfénadine obtenu après un broyage de 4h à température ambiante

La figure 15 montre la comparaison des spectres infrarouges enregistrés à température ambiante de la Terfénadine commerciale cristalline (en noir), du verre de Terfénadine obtenu par trempe du liquide (en bleu), du verre de Terfénadine vieilli 20 jours à température ambiante (en vert) et du verre de Terfénadine obtenu après un broyage de 4h à température ambiante (en rouge). On observe que la position des bandes d'absorption est identique pour les quatre types d'échantillons et donc les liaisons chimiques correspondantes restent inchangées. Par conséquent, le broyage mécanique ainsi que le recuit à température ambiante préservent l'intégrité chimique de la Terfénadine.

La figure 16 montre les thermogrammes DSC obtenus au chauffage à 5°C/min de la Terfénadine broyée entre 1h et 100h. On observe autour de 60°C le saut de C_p associé à la transition vitreuse. On peut noter qu'il est un peu décalé d'un échantillon à l'autre, certainement en raison d'un peu d'eau absorbée par les échantillons au cours du broyage. Il est en effet souvent reporté que les échantillons broyés ont une forte

propension à absorber de l'eau à cause de leur surface spécifique qui est très réactive [20]. On observe également à plus hautes températures, la recristallisation des amorphes obtenus par broyage, contrairement au verre obtenu par trempe du liquide (voir figure II-8). Cela indique que la stabilité physique des deux amorphes n'est pas identique. Pour des temps de broyage variant entre 1h et 2h30, cette recristallisation est mise en évidence par deux pics exothermiques, le premier situé entre 80°C et 90°C et le second entre 100°C et 110°C. On peut également noter que, au fur et à mesure que le temps de broyage augmente, le deuxième exotherme se développe au détriment du premier. Cela indique que le processus physique, responsable du deuxième exotherme, devient plus dominant avec l'augmentation du temps de broyage. Pour des temps de broyage supérieurs à 2h30, seul le deuxième exotherme de recristallisation est visible et il se déplace vers les hautes températures avec l'augmentation du temps de broyage. Cette augmentation de la température de cristallisation peut être attribuée à la proportion décroissante de germes cristallins résiduels dans les échantillons pour des temps de broyage plus longs. Cela entraîne une cinétique de cristallisation de plus en plus lente [14, 20, 21].

Une recristallisation bimodale des composés broyés a souvent été observée alors que quand elle a lieu, la recristallisation du liquide trempé est unimodale [22, 23] et pour certains matériaux, ce caractère bimodal disparaît avec l'augmentation du temps de broyage [21, 23, 24]. Cela indique que la recristallisation bimodale doit résulter de la microstructure du verre obtenu par broyage mécanique. Dans de nombreux cas, l'existence de deux exothermes de recristallisation est attribuée à une mobilité moléculaire plus élevée à la surface des grains amorphes qu'à l'intérieur [22, 24]. En effet, Zhu et al ont montré, par exemple, qu'en dessous de T_g , la croissance cristalline à la surface libre de la griséofulvine amorphe [25] et de la nifédipine amorphe [26] est au moins une à deux fois plus rapide que celle dans l'échantillon massif. En conséquence, les cristallisations de surface et de volume ont une cinétique différente et donnent lieu à des exothermes séparés sur un thermogramme DSC. L'implication du taux de croissance de surface dans la recristallisation bimodale est également étayée par les travaux de Trasi et al [27] qui ont clairement établi que ce comportement se produit principalement dans les matériaux amorphes qui ont le taux de croissance de surface le plus élevé. Dans notre cas, le mécanisme de recristallisation est cependant beaucoup plus complexe, car il semble que le polymorphisme joue également un rôle important.

En effet, lorsqu'on regarde plus en détail l'exotherme de recristallisation pour des temps de broyage longs, on constate que celui-ci s'étale sur une plus grande plage de température avec l'augmentation du temps de broyage. Cela pourrait traduire une certaine hétérogénéité dans le mécanisme de recristallisation. Cet exotherme de recristallisation est suivi par l'endotherme de fusion de la Terfénadine recristallisée se produisant à des températures comprises entre 140°C et 157°C. Une analyse fine du pic de fusion est représentée sur la figure 17. On observe que ce dernier a une évolution avec l'augmentation du temps de broyage très complexe. En effet, pour des temps de broyage inférieurs à 2h, on a un pic de fusion unimodal vers 150°C (figure 17-A). A partir de 2h30 de broyage, on observe un épaulement qui apparaît sur ce pic coté basses températures vers 147°C, et qui, après 40h de broyage, est clairement

scindé en un second pic situé autour de 145°C (figure 17-B). Sur la figure 17-B, on note également qu'au fur et à mesure que le temps de broyage augmente, l'intensité du pic à plus haute température diminue progressivement tandis que celui à plus basse température semble augmenter. Cela suggère que la recristallisation des échantillons broyés donne naissance à plusieurs formes polymorphiques dont la proportion est dépendante du temps de broyage.

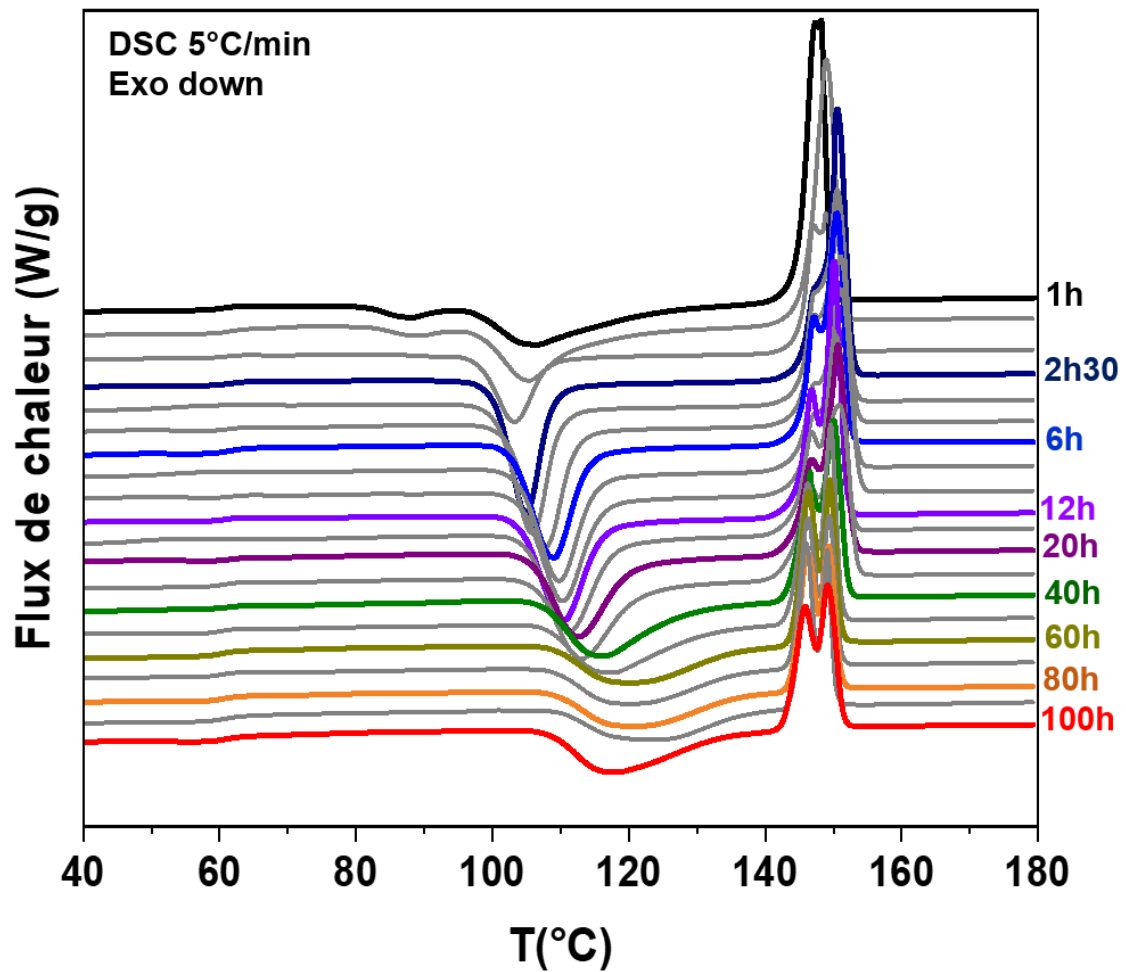


Figure 16 : Thermogrammes DSC enregistrés au chauffage à 5°C/min de la Terfenadine broyée entre 1h et 100h.

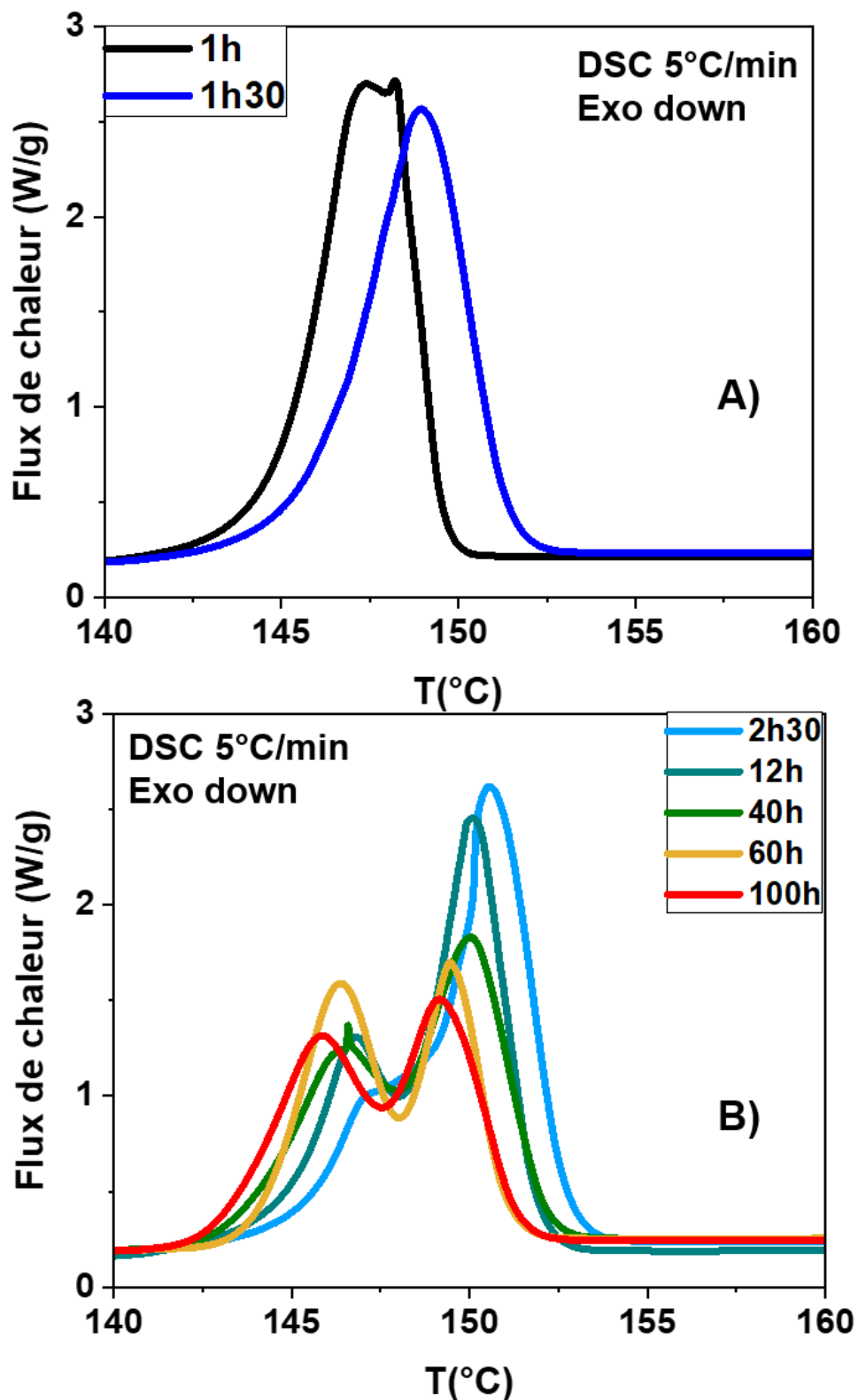


Figure 17 : Thermogrammes DSC enregistrés lors d'une première chauffe à 5°C/min, des verres de Terfenadine obtenus après différents temps de broyage montrant l'évolution complexe du pic de fusion.

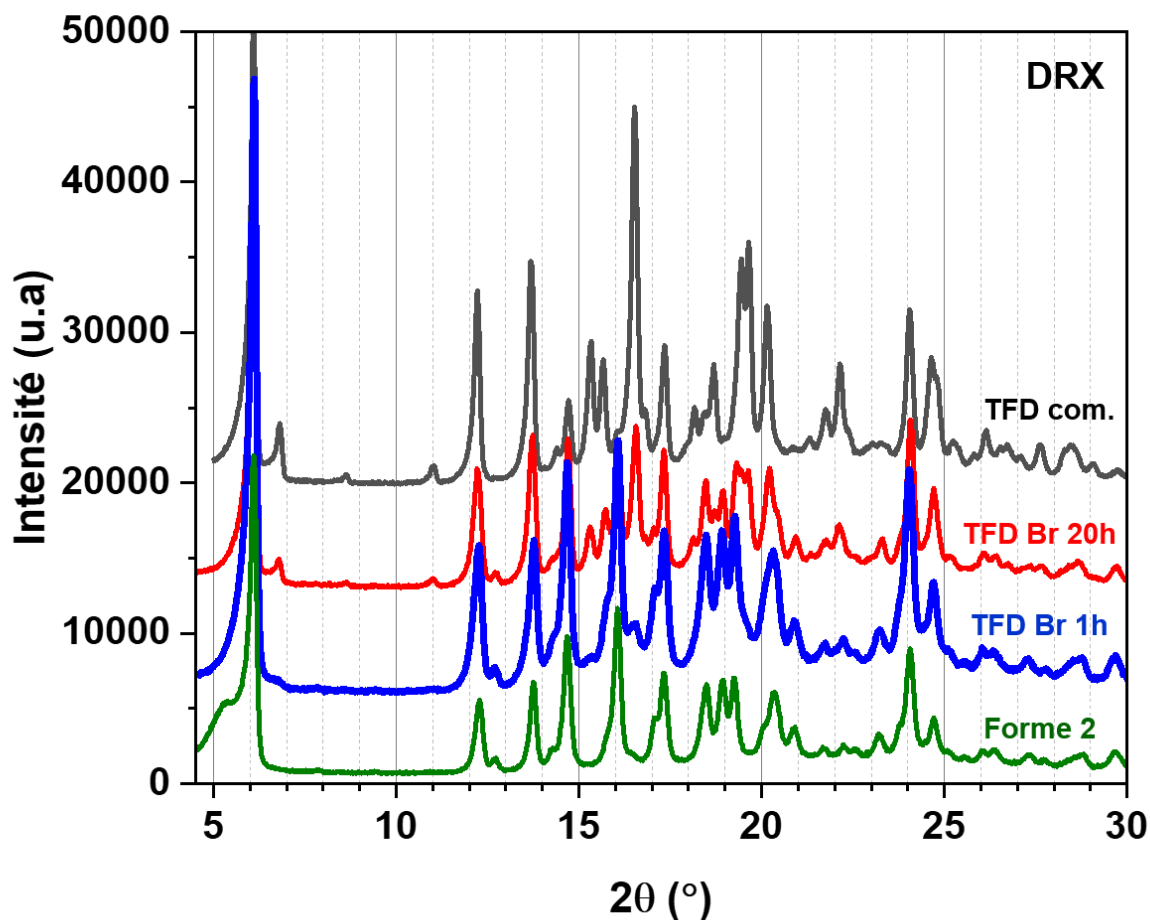


Figure 18 : Diffractogrammes RX enregistrés à température ambiante, de la Terfénapidine commerciale broyée 1h et 20h puis recristallisée en DSC lors d'une chauffe à 5°C/min jusqu'à 135°C suivie d'une isotherme de 5 min à cette température. Pour des besoins de comparaison, les diffractogrammes de la Terfénapidine commerciale et de la forme 2 ont été ajoutés.

Pour mieux comprendre cette évolution complexe du pic de fusion, des caractérisations structurales de la Terfénapidine recristallisée après différents temps de broyage à température ambiante ont été réalisées. La figure 18 présente les diffractogrammes RX de la Terfénapidine amorphisée par broyage (1h et 20h) puis recristallisée en DSC lors d'une chauffe à 5°C/min jusqu'à 135°C suivi d'une isotherme de 5min à cette température. Pour comparaison, les différentes formes polymorphiques de la Terfénapidine ont été ajoutés. On observe que la structure cristalline de la Terfénapidine recristallisée après 1h de broyage n'est pas identique à celle de la forme commerciale : le spectre présente toutes les raies caractéristiques de la forme 2 (en particulier la raie à $2\theta = 16,0^\circ$ et le massif centré à $2\theta = 18,9^\circ$) avec cependant de légères traces des raies à $2\theta = 6,8^\circ$, $15,3^\circ$ et $16,6^\circ$ caractéristiques de la forme commerciale. Cela suggère que l'échantillon recristallise très majoritairement vers la forme 2 avec un tout petit peu de forme 1, en accord avec le pic de fusion

apparaissant en DSC à plus basse température. Le spectre de la Terfénadine recristallisée après 20h de broyage présente, quant à lui, toutes les raies caractéristiques de la forme commerciale avec cependant en plus, la raie à $2\theta = 16,0^\circ$ caractéristique de la forme 2. Cela suggère que cet échantillon est un mélange des 2 formes mais que, dans ce cas, la forme 1 est majoritaire, en accord avec l'existence, en DSC, de deux pics de fusion. Cela semble indiquer que l'évolution complexe du pic de fusion peut être liée à la recristallisation vers un mélange de différentes formes polymorphiques avec une évolution de la proportion dépendante du temps de broyage.

En conclusion, ces différentes analyses de la Terfénadine ont montré qu'elle peut être amorphisée par fusion/trempe ($T_{g_{onset}} = 58 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ et $\Delta C_p = 0,56 \pm 0,01 \text{ J/g}^\circ\text{C}$). C'est un bon formateur de verre car les domaines de nucléation et croissance sont bien séparés, le domaine de nucléation se situant probablement autour de la température ambiante puisque les verres recuits à cette température recristallisent au réchauffage. Nous avons également montré que la Terfénadine peut être amorphisée en une heure par broyage à température ambiante. Le verre obtenu diffère cependant de celui obtenu par trempe depuis l'état liquide par son comportement au réchauffage puisqu'il recristallise même sans recuit à température ambiante. La recristallisation se fait vers un mélange de formes polymorphiques dont la proportion semble liée au temps de broyage du verre.

2.3 Dynamique de la Terfénadine amorphe

Dans cette partie, on se propose d'analyser la mobilité moléculaire de la Terfénadine par spectroscopie diélectrique dynamique (SDD) (cf. techniques expérimentales en annexe). Après avoir caractérisé les différentes relaxations de la Terfénadine amorphisée par fusion/trempe, nous analyserons l'influence du processus d'amorphisation (fusion/trempe ou broyage) sur ces dynamiques.

2.3.1 Dynamique de la Terfénadine amorphisée par fusion/trempe

2.3.1.1 Etude isochrone

Lors de l'étude de la mobilité moléculaire par spectroscopie diélectrique dynamique, environ 60 mg de Terfénadine cristalline ont été placés entre deux électrodes en or (diamètre 10 ou 20 mm) avec des espaceurs en quartz (épaisseur 50 μm) pour éviter le contact entre les deux électrodes. L'enregistrement de la variation des parties réelle et imaginaire de la permittivité, lors d'une chauffe à $5^\circ\text{C}/\text{min}$, pour différentes fréquences de champ électrique appliqué est représenté sur la figure 19. On constate qu'au cours du chauffage, il n'y a pas de variation de ε' ou ε'' : l'échantillon est cristallin ce qui empêche toute orientation dipolaire suivant le champ. A partir de 145°C , on a une brutale augmentation de ε' et ε'' qui correspond à la libération de la mobilité lors de la fusion, en accord avec les résultats de DSC (cf. figure 8). A plus haute

température, on retrouve l'évolution de ε' et ε'' caractéristique du liquide. Au refroidissement, on observe pour une fréquence du champ électrique égale à 10^6 Hz, une chute de ε' et un pic sur ε'' entre 125°C et 75°C . Cet évènement se décale vers les basses températures quand la fréquence du champ diminue. Cette évolution est caractéristique d'une relaxation dipolaire (voir chapitre I). On remarque également que, pour des fréquences encore plus basses se rapprochant de $0,01$ Hz, cette relaxation tendrait vers la zone de transition vitreuse. Elle peut donc être associée aux mouvements de grandes amplitudes gelés à T_g : c'est la relaxation principale α . Sous T_g , on observe sur ε'' un autre mode de relaxation qui se déplace vers les basses températures lorsque la fréquence du champ électrique appliqué diminue, que l'on nomme γ . C'est une relaxation secondaire associée à des mouvements plus localisés (voir chapitre I). En conclusion, l'étude isochrone de la Terfénadine amorphisée par fusion/trempe révèle deux modes de relaxations (α et γ). Une analyse isotherme est ensuite réalisée pour étudier plus en détails ces processus de relaxation.

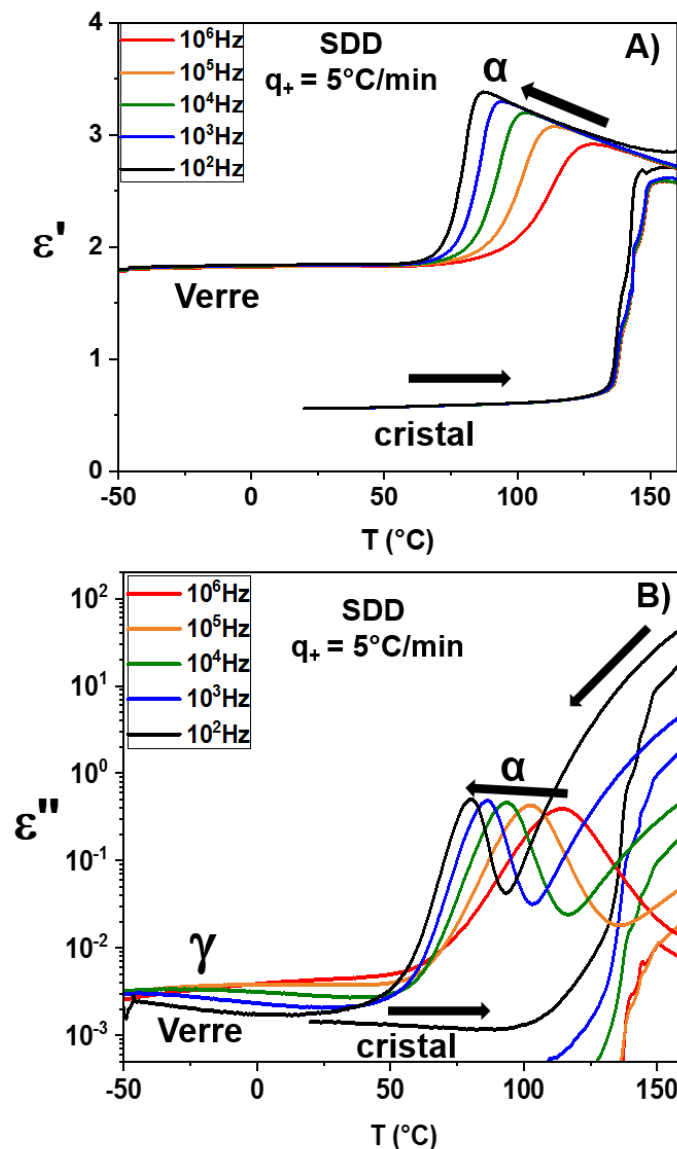


Figure 19 : Enregistrements isochrones obtenus lors du chauffage/refroidissement à $5^\circ\text{C}/\text{min}$ de la Terfénadine commerciale.

2.3.1.2 Etude isotherme

Le verre de Terfénadine est étudié lors d'enregistrements isothermes de -90°C à 0°C obtenus pour des fréquences de champ variant entre 10^6 Hz et 10^{-1} Hz (cf. figure 20). On observe dans l'état vitreux, sur chaque spectre, un saut sur ε' et un pic sur ε'' associés à la relaxation γ qui apparaît à plus hautes fréquences au fur et à mesure que la température augmente entre -90°C et 0°C . Cette relaxation est de très faible intensité et aussi très large car le pic de ε'' s'étale sur environ sept décades.

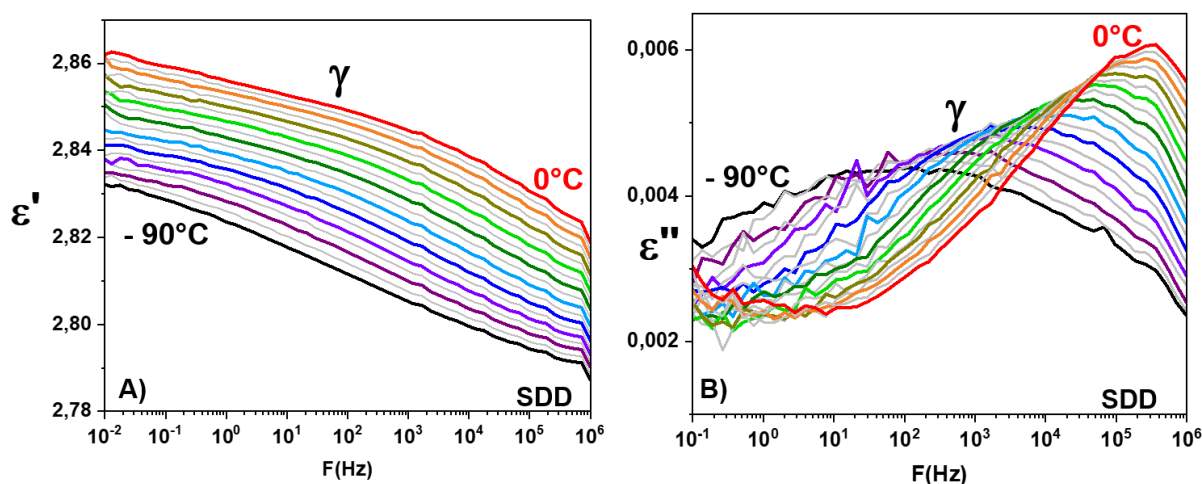


Figure 20 : Enregistrements de la permittivité complexe entre -90°C et 0°C (tous les 5°C) montrant le mode γ : **A**) Partie réelle (ε') et **B**) partie imaginaire (ε'') en fonction de la fréquence F du champ électrique appliqué.

Lorsque l'on continue de chauffer au-dessus de la température de transition vitreuse ($T_{g_{onset}} \approx 58^{\circ}\text{C}$ voir section 2.2.1), on voit à 60°C , apparaître dans la fenêtre fréquentielle, la relaxation principale α (cf. figure 21). Elle se traduit par un saut sur ε' et un pic sur ε'' qui se déplacent vers les hautes fréquences quand la température augmente. La relaxation principale est cent fois plus intense que la relaxation γ . On observe aussi aux basses fréquences, une augmentation de ε'' due à de la conductivité σ_{dc} et, encore à plus basses fréquences, pour les températures les plus hautes, une augmentation de ε'' et de ε' qui est due à la polarisation d'électrodes. Ces deux phénomènes apparaissent à plus basses fréquences que α et ne sont pas gênants pour son analyse.

Afin de suivre l'évolution du mode α pour des températures supérieures à 110°C , des enregistrements isothermes complémentaires ont été réalisés entre 10^6 et 10^9 Hz en utilisant un réflectomètre à ligne coaxiale (cf. techniques expérimentales en annexe) pour des températures allant de 80 à 195°C . La figure 22 présente donc l'évolution globale de la relaxation principale α sur une plage fréquentielle comprise entre 10^{-2} et 10^9 Hz et une température variant de 60°C à 195°C , visible sur la partie imaginaire de la permittivité (ε'').

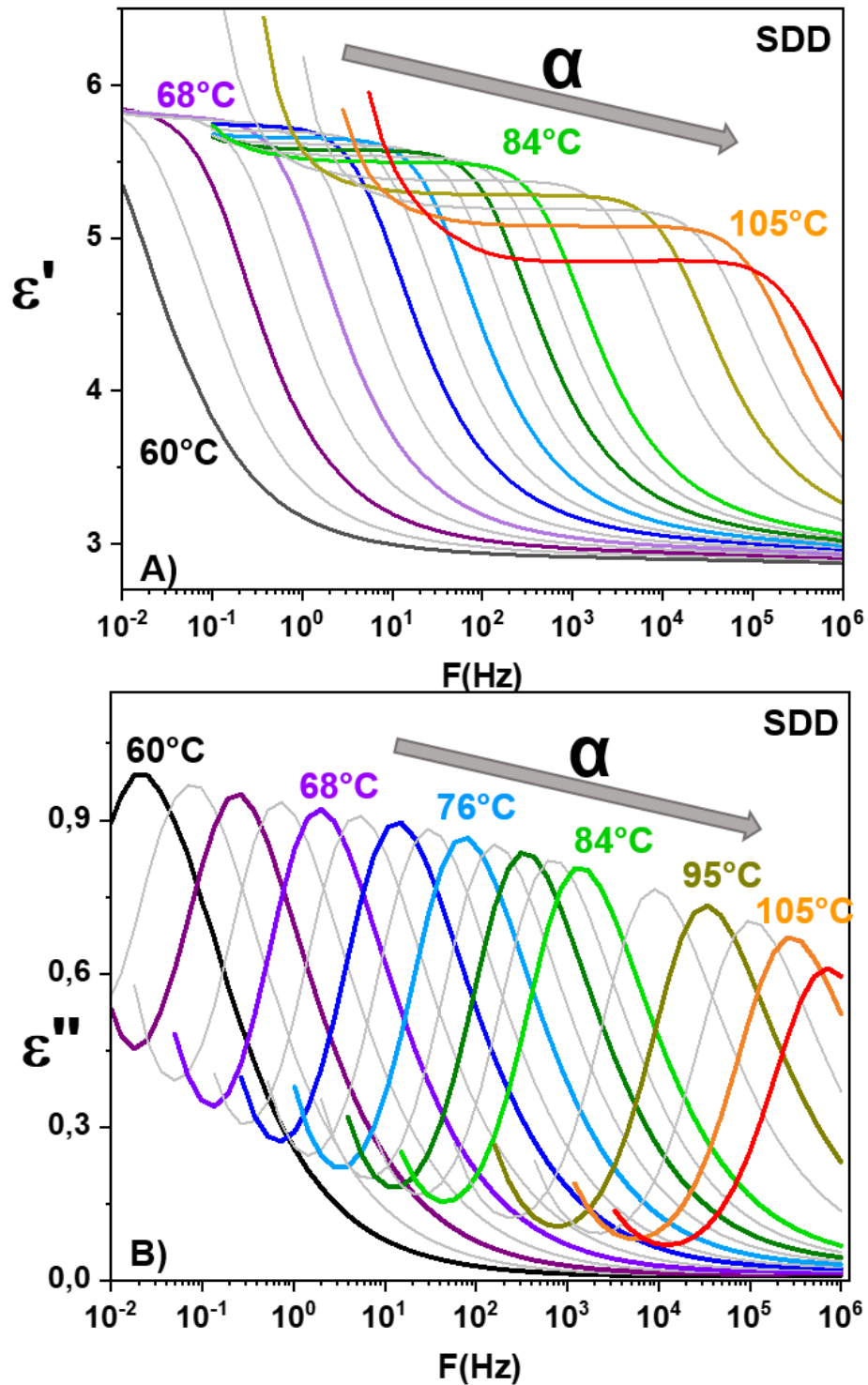


Figure 21 : Enregistrements de la permittivité complexe en fonction de la fréquence du champ électrique appliqué entre 60°C et 110°C montrant la relaxation principale α . Pour des raisons de clarté, le signal dû à la conductivité σ_{dc} apparaissant à plus basses fréquences a été coupé sur les spectres. **A)** Partie réelle (ϵ') et **B)** partie imaginaire (ϵ'').

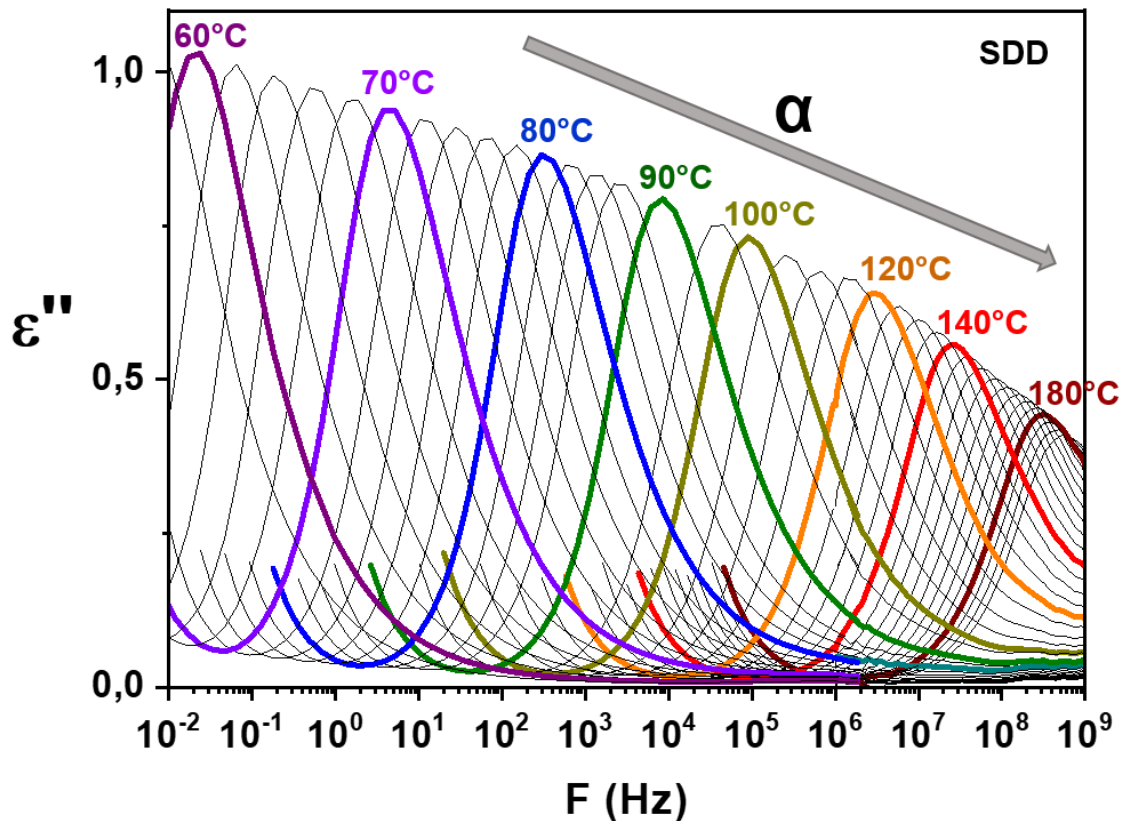


Figure 22 : Enregistrements entre 60°C et 195°C de la partie imaginaire de la permittivité (ϵ'') sur une plage fréquentielle comprise entre 10^{-2} et 10^9 Hz montrant la relaxation principale α . Pour des raisons de clarté, le signal dû à la conductivité σ_{dc} apparaissant à plus basses fréquences a été coupé sur les spectres.

A partir de la fréquence du maximum du pic F_{max} , on peut calculer le temps de relaxation associé : $\tau_{max} = 1/2\pi F_{max}$ et suivre son évolution en température. Pour obtenir ce temps, on peut modéliser le mode de relaxation par le modèle d'Havriliak-Negami (HN) [28] :

$$\epsilon^*(\omega) = \epsilon_{\infty} + \frac{\Delta\epsilon}{[1 + (i\omega\tau_{HN})^{\alpha_{HN}}]^{\beta_{HN}}} \quad (2)$$

où $\Delta\epsilon = \epsilon_s - \epsilon_{\infty}$ est la différence entre les valeurs de permittivités réelles à basses et hautes fréquences, τ_{HN} est le temps de relaxation d'Havriliak-Negami et α_{HN} et β_{HN} sont des paramètres de forme prenant en compte l'élargissement et l'asymétrie du pic (paramètres compris entre 0 et 1). τ_{max} s'obtient à partir de τ_{HN} , α_{HN} et β_{HN} (cf. techniques expérimentales en annexe). On peut donc également avoir des informations sur l'amplitude et les paramètres de formes de la relaxation.

Les temps de relaxation τ_{max} caractéristiques des relaxations α et γ obtenus respectivement, par l'ajustement par un modèle d'HN et un modèle de Cole-Cole (fonction HN avec $\beta_{HN} = 1$ [29]) sont reportés sur la figure 23.

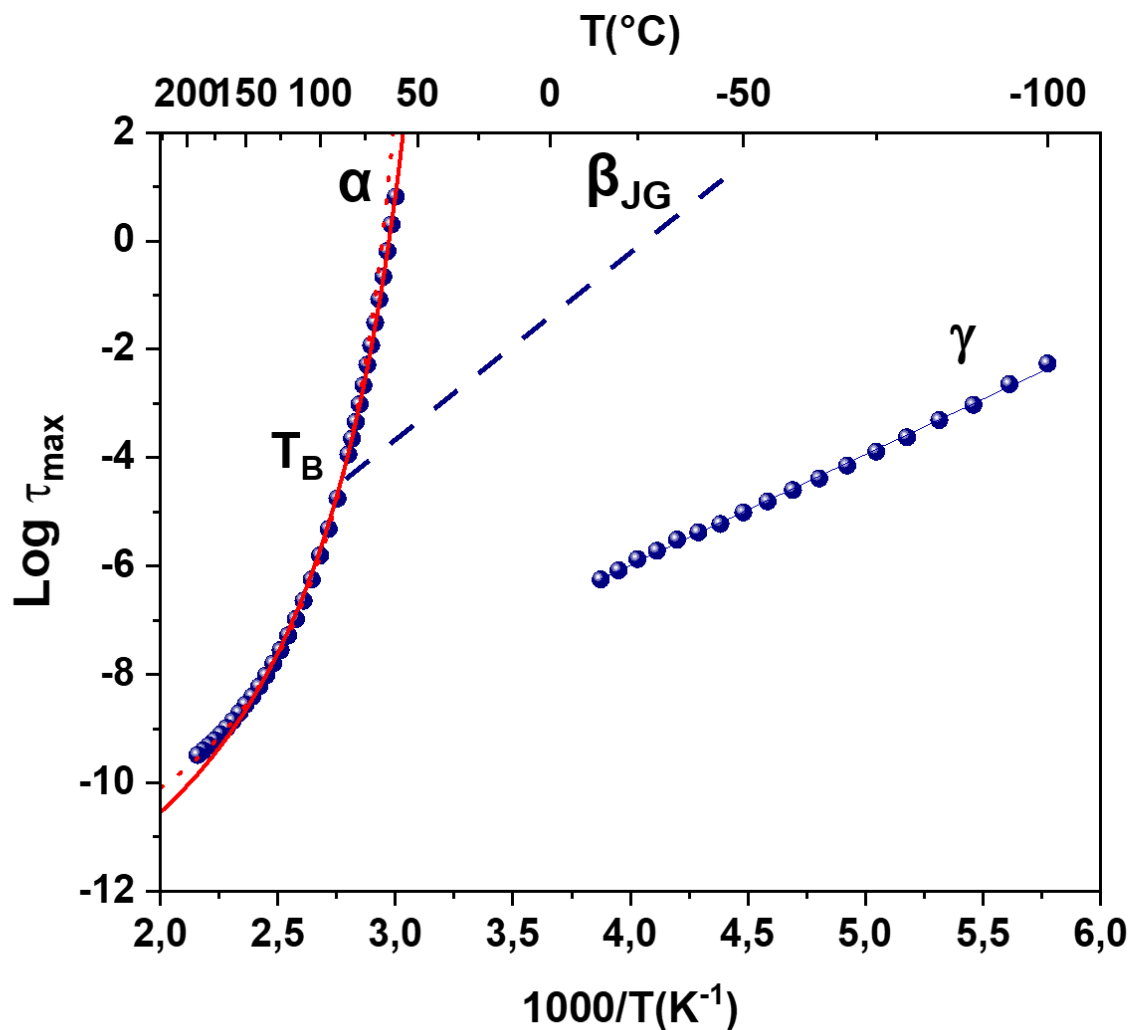


Figure 23 : Carte de relaxations de la Terféladine montrant les relaxations α et γ . Les lignes représentent les ajustements correspondants (pour le mode α , la ligne continue est associée à la VTFH1 et la ligne en pointillée à la VTFH2, voir texte). La ligne en tirets représente l'évolution de la relaxation β_{JG} prédite par Kudlik (voir texte).

Concernant la relaxation secondaire γ , le temps de relaxation obéit à la loi d'Arrhenius :

$$\log \tau_{max} = \log \tau_{\infty} + \frac{E_a}{Ln10 RT} \quad (3)$$

où τ_{∞} correspond au temps de relaxation atteint pour des températures infinies, E_a est l'énergie d'activation et R est la constante des gaz parfaits. Le meilleur ajustement a été obtenu pour $\log \tau_{\infty} = -14,1 \pm 0,1$ proche de la valeur attendue de -14, et une énergie d'activation de 40 ± 1 kJ / mol. Le paramètre de forme α_{HN} augmente légèrement entre 0,14 et 0,23 avec la température. Cette faible valeur reflète la grande largeur de ce

mode. Or à partir de simulations de dynamique moléculaire [30], un lien très clair a pu être établi entre la grande flexibilité de la partie centrale de la molécule de Terfénadine dans laquelle sont présents deux groupes polaires (azote N et groupe –OH) (voir figure 1) et une distribution très large des moments dipolaires. La relaxation γ pourrait donc être due à un mouvement de torsion moléculaire impliquant cette partie centrale de la molécule, ce qui expliquerait sa largeur.

Concernant l'évolution en température du temps de relaxation de la relaxation α , on voit sur la figure 23, qu'elle n'obéit pas à une loi d'Arrhenius. Elle est généralement modélisée par la loi de Vogel-Tammann-Fulcher-Hesse (VTFH) [31-33] donnée par la relation suivante :

$$\log \tau_{max} = \log \tau_{\infty} + \frac{B}{\ln 10 (T - T_0)} \quad (4)$$

où τ_{∞} serait le temps de relaxation à fréquence infinie et T_0 est la température dite de Vogel, à laquelle le temps de relaxation serait infini (voir chapitre 1 section I.4.1.1). Dans le cadre du modèle d'Adam-Gibbs [34], T_0 est proche de la température de Kauzmann où l'entropie du liquide surfondu refroidi à une vitesse infiniment lente serait égale à l'entropie du cristal [35] (cf. Chapitre 1 section I.3.3).

La figure 24 montre le tracé du quotient différentiel $(-d \log \tau_{max} / dT)^{-0.5}$ en fonction de la température. Dans une telle représentation, une dynamique ayant un comportement VTFH est décrite par une droite. Comme on peut le voir sur cette figure, pour des températures comprises entre 60°C et 160°C, la dynamique de la relaxation principale ne peut être décrite par une seule équation VTFH. Il en faut deux, le changement de dynamique s'effectue autour de 90°C. Il a été signalé pour de nombreux composés l'existence de deux régions de dynamiques différentes, la température T_B étant le point de croisement [36]. Ici, la valeur du temps de relaxation correspondant est $\log \tau_{max}(T_B) = -4,65$. Cette valeur est un peu plus faible comparée à celle que l'on trouve d'habitude (entre - 6,5 et - 7,5) [30]. Il existe cependant des matériaux qui possèdent des valeurs encore plus faibles comme c'est le cas de l'Ezetimibe [37], où on trouve $\log \tau_{max}(T_B) = -2$.

L'évolution de $\log \tau_{max}$ en fonction de la température a donc été ajustée entre 60°C et 90°C et entre 90°C et 160°C par 2 lois VTFH dont les paramètres sont reportés dans le tableau 1. Il convient de noter que, pour la VTFH1, la valeur de $\log \tau_{max}$ a été fixée à -14 afin d'éviter des valeurs non physiques. L'extrapolation à $\tau = 100$ s de la VTFH1 conduit à une température de $56,5 \pm 0,5$ °C qui est bien en accord avec la température de transition vitreuse du liquide trempé trouvée par DSC ($q_+ = 5$ °C/min, $T_{g_{onset}} = 58 \pm 1$ °C).

L'écart par rapport à la loi d'Arrhenius est généralement quantifié par le paramètre de force $D = B/T_0$ [38] ou par « l'indice de fragilité » m (cf. Chapitre 1 section I.4.1.1). Les paramètres d'ajustement de la VTFH1 conduisent à $D = 6,1$ et $m = 112$. Cette valeur de la fragilité est comparable à celle du sorbitol ($m = 107$) [39], du fénofibrate ($m = 104$) [40], de la N-acétyl- α -méthylbenzylamine ($m = 111$) [41] ou du S-flurbiprofène

($m=113$) [42] qui sont considérés comme des liquides très fragiles. Par conséquent, la Terfénadine peut être considérée comme un liquide fragile.

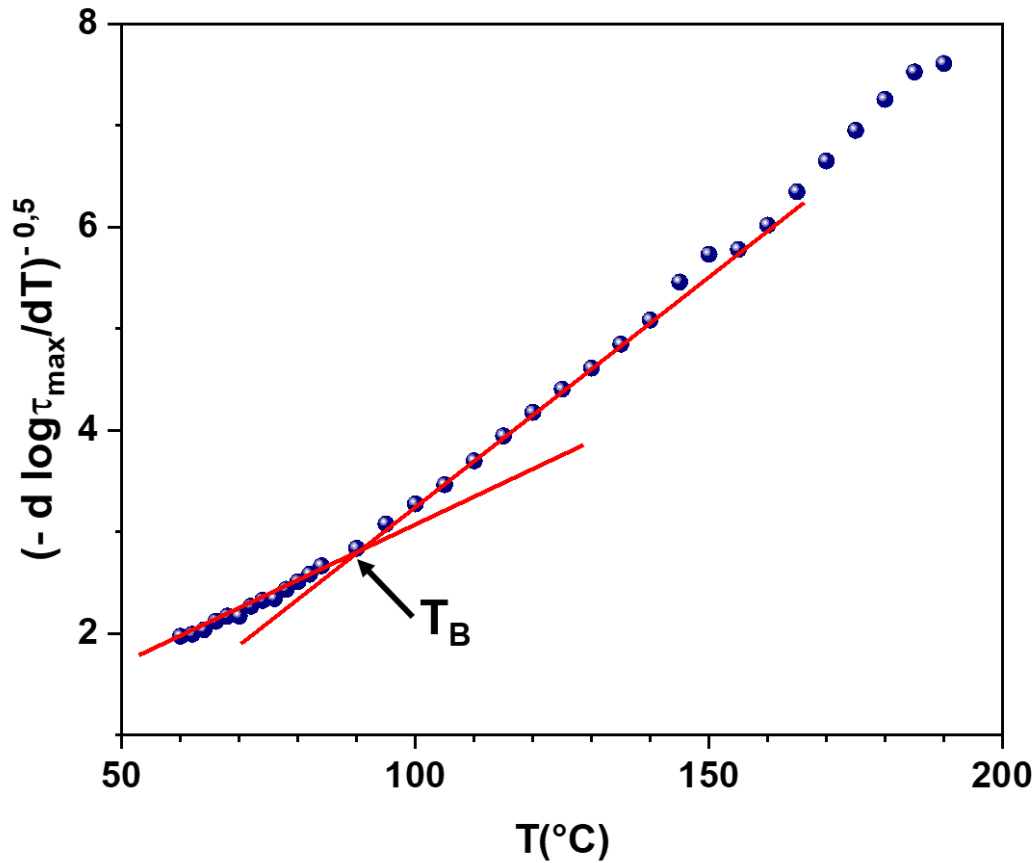


Figure 24 : Evolution en fonction de la température de $(-d \log \tau_{max} / dT)^{-0,5}$ pour les temps de relaxation du mode α de la Terfénadine (symboles). Les deux lignes représentent les régressions linéaires dans les deux gammes de températures où les lois VTFH1 et VTFH2 sont respectées. Elles se croisent à $T_B = 90^\circ\text{C}$.

$T \leq T_g$		E_a (kJ/mol)	$\log \tau_\infty$	
Mode γ		40 ± 1	$-14,1 \pm 0,1$	
$T \geq T_g$	Intervalle de température	$\log \tau_\infty$	B (K)	T_0 (K)
Mode α : VTFH1	$60^\circ\text{C}-90^\circ\text{C}$	-14	1730 ± 13	283 ± 1
Mode α : VTFH2	$90^\circ\text{C}-160^\circ\text{C}$	$-12,50 \pm 0,05$	1103 ± 21	301 ± 1

Tableau 1 : Récapitulatif des paramètres d'ajustement utilisés pour décrire le comportement Arrhénien et VTFH respectivement, des relaxations γ et α .

Plusieurs études ont discuté le lien entre l'indice de fragilité et la tendance à la vitrification [43-45]. Un indice de fragilité faible a notamment été associé à une bonne capacité à former le verre. Dans un diagramme d'Angell (voir chapitre 1), on voit bien que pour le même rapport Tg/T la mobilité moléculaire d'un liquide fort est plus faible que celle d'un liquide fragile. Dans un liquide fort, la possibilité des molécules à s'associer pour former (ou faire croître) un germe cristallin serait donc plus limitée favorisant ainsi la vitrification. La Terfénadine qui est un bon très formateur de verre (voir section 2.2.1) et qui possède aussi un indice de fragilité assez élevée montre bien qu'il n'existe pas de corrélation directe entre la fragilité et la tendance à la vitrification. En effet, la mobilité moléculaire n'est qu'un des trois paramètres physiques principaux avec la force motrice et l'énergie libre interfaciale cristal-liquide impliqué dans les phénomènes complexes de nucléation-croissance (voir chapitre 1 section I.2)

La température de Vogel T_0 est égale à 10 ± 1 °C (voir tableau 1) et environ 47°C en dessous de la température de transition vitreuse ($Tg = 58 \pm 1$ °C). Ce résultat est donc en accord avec la valeur de $Tg - 50$ °C habituellement observée [46, 47]. Le rapport $T_0/Tg = 0,86$ souligne également le caractère fragile de la Terfénadine [48]. En effet, ce rapport peut être relié avec D sous la forme approximative $\frac{Tg}{T_0} = 1 + \frac{D}{39,1}$ [47]

La figure 25 montre une superposition des spectres diélectriques de la Terfénadine enregistrés dans l'état liquide pour des températures comprises entre 60°C et 120°C. On observe que la forme du mode de relaxation α est clairement asymétrique et faiblement dépendante de la température. Cela met en évidence le fait que la superposition temps-température (TTS) est très bien vérifiée dans le cas de la Terfénadine. L'ajustement du mode α par les fonctions d'Havriliak Negami (HN) [28], a également permis d'obtenir les informations sur la forme de ce mode. On trouve $\alpha_{HN} = 0,94 \pm 0,01$ et $\beta_{HN} = 0,48 \pm 0,02$.

En général, la relaxation α a un comportement non-exponentiel (cf. Chapitre I.4.1.2) et la fonction de relaxation peut être décrite dans le domaine temporel par la fonction de décroissance exponentielle étirée de Kohlrausch-Williams-Watts [49, 50] :

$$\varphi(t) = \exp \left[- \left(\frac{t}{\tau_\alpha} \right)^{\beta_{KWW}} \right] \quad (5)$$

où τ_α désigne le temps de relaxation et β_{KWW} le paramètre d'étirement ($0 < \beta_{KWW} \leq 1$). Plus β_{KWW} est faible, plus le caractère non-exponentiel de la relaxation est prononcé.

À partir des paramètres de forme α_{HN} et β_{HN} , il est possible de calculer le paramètre d'étirement β_{KWW} en utilisant la relation établie par Colmenero et al : $\beta_{KWW} = (\alpha_{HN}\beta_{HN})^{1/1,23}$ [51]. Dans le cas de la Terfénadine, on trouve $\beta_{KWW} = 0,53 \pm 0,01$. C'est une valeur assez faible qui traduit un degré de non-exponentialité relativement important. Ce résultat est en accord avec un fort indice de fragilité et la corrélation entre les valeurs de m et β_{KWW} établie par Böhmer et al [52].

β_{KWW} rend compte de la distribution des temps de relaxation due à l'interaction entre les molécules. Pour $\beta_{KWW} = 1$, on a un pic de relaxation symétrique et un temps de relaxation unique (modèle de Debye, voir techniques expérimentales en annexe). En conséquence, cette valeur relativement faible de β_{KWW} indique une assez large distribution des temps de relaxation [53].

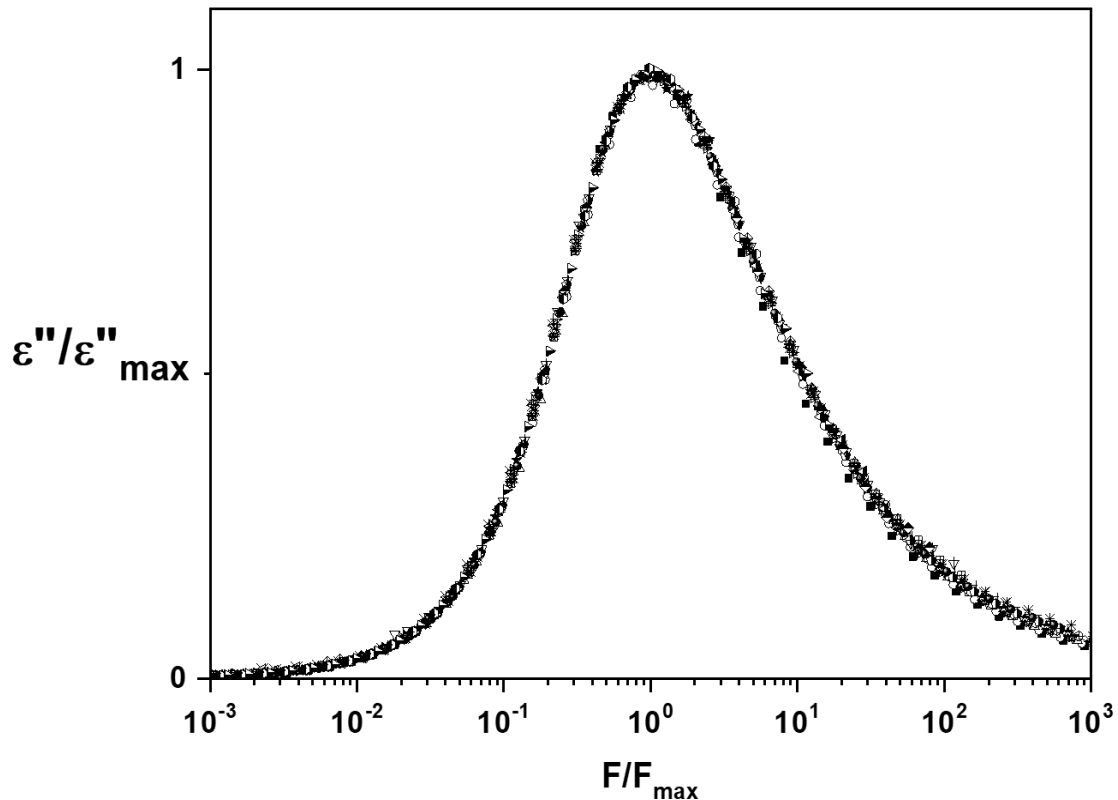


Figure 25 : Invariance de la forme de la relaxation α illustrée par la superposition de 25 spectres de ε'' enregistrés entre 60°C et 100°C (pas de 2°C), puis de 105°C à 120°C (pas de 5°C). Ces spectres sont renormalisés par les valeurs du maximum du pic (ε''_{max} et F_{max}) à chaque température après soustraction de la contribution σ_{dc} .

Il convient de noter qu'aucune relaxation secondaire du type Johari-Goldstein (β_{JG}) [54, 55] n'est clairement visible dans le cas de la Terfénadine. Ce type de relaxation est d'origine intermoléculaire et inhérent aux matériaux formateurs de verre [56]. Elle apparaît dans le pied de la relaxation principale α coté hautes fréquences : i) comme un pic bien défini sur ε'' , ou ii) comme un changement de pente appelé « excess wing » qui se développe en un petit épaulement à des températures juste en dessous de T_g lorsque le verre a atteint l'équilibre thermodynamique [57]. Dans notre cas, la relaxation principale α est asymétrique mais aucun pic bien défini n'apparaît clairement entre les modes α et γ sur les enregistrements de la perte diélectrique. En outre, comme déjà mentionné, la forme de la relaxation principale dépend faiblement de la température, et l'amplitude du mode a une dépendance linéaire en $1000/T$ et ne montre

pas de changement net habituellement observé à la température à laquelle le mode β_{JG} et le mode α ont tendance à fusionner [36]. C'est d'autant plus étonnant que la relaxation β_{JG} devrait être mieux résolue pour les composés caractérisés par une valeur de β_{KWW} faible [58] (et donc une fragilité plus haute) bien que dans le cas de la décaline qui est un liquide très fragile ($m = 147$), aucune relaxation β_{JG} ne soit observée [59]. Il faut cependant noter que la proximité des modes γ et α pourrait masquer une relaxation β_{JG} de faible amplitude.

Afin d'améliorer la séparation entre les relaxations α et β_{JG} , des enregistrements de $\tan \delta$ ont été réalisés juste en dessous de T_g c'est-à-dire à 40°C, 45°C et 50°C après un recuit de 21, 24 et 20 heures respectivement. Ces enregistrements sont présentés sur la figure 26. En observant ces spectres de façon attentive, les valeurs de ε'' entre les modes α et γ semblent plus fortes que celles que l'on attendrait d'un simple recouvrement des deux relaxations (à partir de l'évolution linéaire décrivant leur comportement, respectivement à hautes et basses fréquences), en particulier à 50°C. Ainsi, nous soupçonnons qu'une relaxation de type β_{JG} existe mais avec une amplitude très faible et disparaît donc sous le recouvrement du pic du mode α beaucoup plus intense et du mode γ .

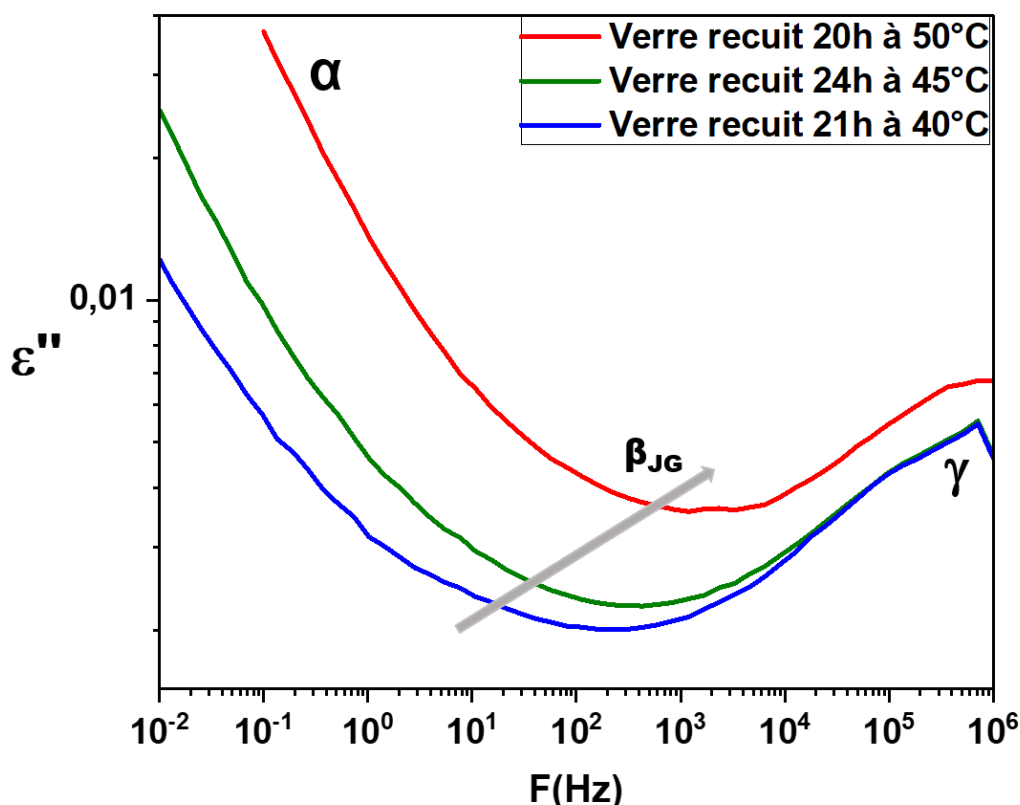


Figure 26 : Enregistrements de $\tan \delta = \varepsilon''/\varepsilon'$ réalisés à 40, 45 et 50°C du verre de Terfenadine recuit à ces températures, respectivement, 21, 24 et 20 heures. La flèche est un guide pour les yeux, montrant la position potentielle de la relaxation β_{JG} .

De plus, selon le modèle de couplage [58, 60] (cf. Chapitre 1 section I.4.2), la relaxation β_{JG} est considérée comme un précurseur de la relaxation principale α avec un temps de relaxation associé τ_{JG} proche du temps de relaxation τ_0 d'une relaxation dite primitive. Ce temps de relaxation peut être corrélé au-dessus de la transition vitreuse au temps de relaxation de la relaxation principale grâce à la relation :

$$\tau_{JG}(T) \approx \tau_0(T) \approx t_c^n [\tau_\alpha(T)]^{1-n} \quad (6)$$

où t_c est un temps caractéristique du modèle de couplage [58, 60] indépendant de la température et qui correspond au passage d'une dynamique de relaxation simplement exponentielle à une relaxation non-exponentielle. La valeur $t_c = 2 \cdot 10^{-12} \text{ s}$ est souvent reportée pour les verres moléculaires [61]). n est Le paramètre de couplage ($n = 1 - \beta_{KWW}$). τ_α est le temps de relaxation associé à la relaxation principale dérivée de la fonction KWW. Les temps de relaxation β_{JG} prédits à partir du modèle de couplage ont été calculés en utilisant les valeurs τ_{max} et β_{KWW} obtenues à partir de nos ajustements HN de la relaxation principale. Ils sont représentés par des flèches sur la figure 27. Il ressort clairement de cette figure qu'en raison de la proximité des modes γ et α , une relaxation β_{JG} de faible amplitude ne pourrait pas être mise en évidence.

De plus, les valeurs de τ_{JG} en-dessous de T_g peuvent être prédites à partir de la relation donnée par Kudlik et al [62] :

$$\log \tau_{JG} = \log \tau_\infty + \frac{24T_g}{\ln 10 T} \quad (7)$$

Les valeurs obtenues sont reportées (en tiret) dans le diagramme d'Arrhenius représenté sur la figure 23. Il est intéressant de voir sur cette figure que l'extrapolation à haute fréquence de ces valeurs donne une température de croisement entre le processus β_{JG} et la relaxation α : $T_B = 88^\circ\text{C}$, $\log \tau(T_B) = -4,44$. Cette valeur correspond très bien à la température de croisement des deux lois VTFH ($T_B = 90^\circ\text{C}$, $\log \tau(T_B) = -4,65$). En effet des études similaires menées notamment sur OTP, BMPC [63] ou sur le poly(propylène glycol) [64] ont montré que l'extrapolation à hautes températures de l'évolution du temps de relaxation de la relaxation β_{JG} croise la relaxation α à la même fréquence que celle de T_B qui caractérise le point de changement de dynamique de la relaxation α [36]. Ces résultats nous amènent donc à conclure qu'une relaxation β_{JG} existe dans la Terfénadine, mais d'amplitude très faible et disparaît ainsi sous le recouvrement du pic du mode α beaucoup plus intense et du mode γ .

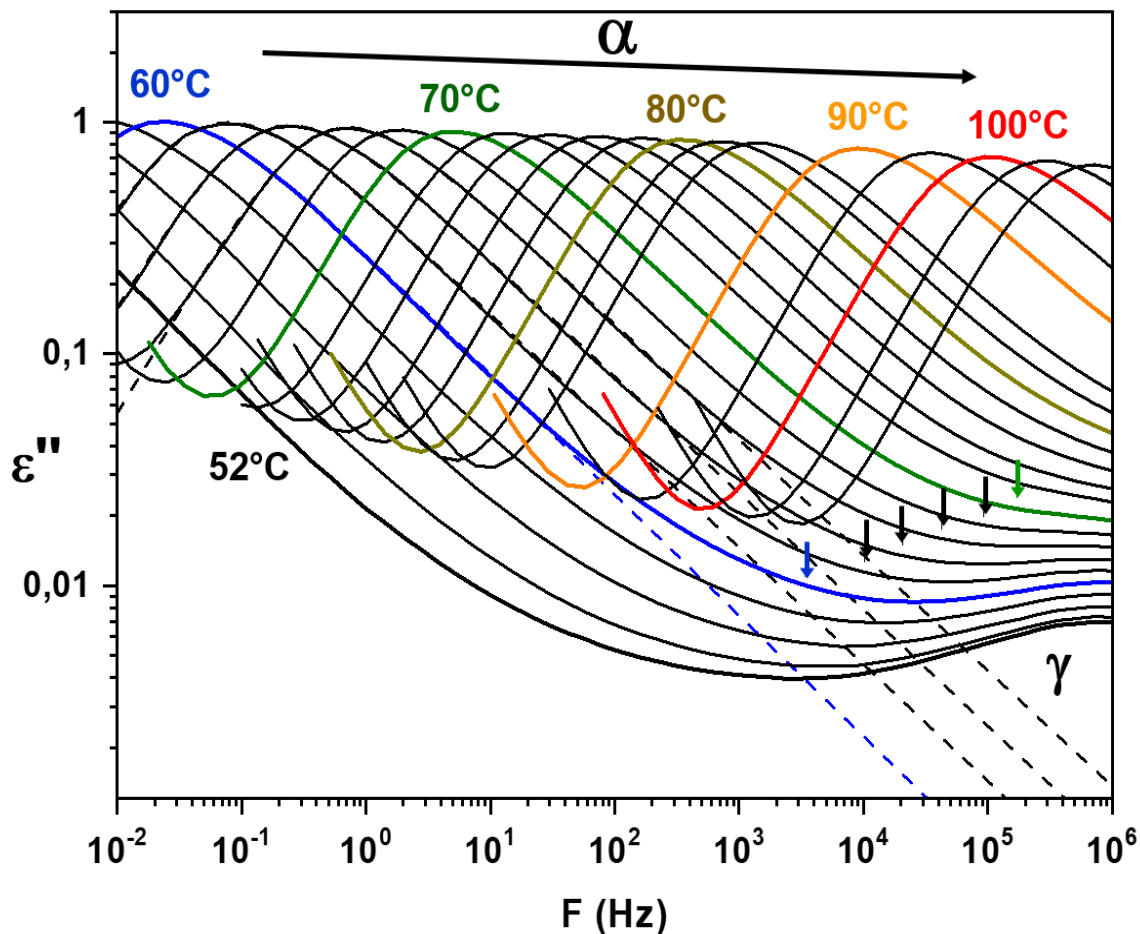


Figure 27: Représentation des spectres de ε'' en fonction de la fréquence F , enregistrés entre 52°C et 110°C qui suggère l'existence d'une relaxation β_{JG} cachée sous les modes α et γ . Les lignes en traits interrompus correspondent à l'ajustement HN de la relaxation α à certaines températures (60°C, 62°C, 64°C, 66°C). Les temps de relaxation du processus β_{JG} prédits par le modèle de couplage (voir texte) sont indiqués par des flèches.

2.3.2 Dynamique de la Terfénadine amorphisée par broyage

2.3.2.1 Dynamique après un broyage de 20h

Le verre de Terfénadine obtenu après 20h de broyage a été analysé lors de deux cycles d'isothermes allant de - 100°C à 50°C pour une fréquence de champ électrique appliqué variant entre 10^{-1} et 10^6 Hz. A titre d'exemple, la figure 28 montre les spectres enregistrés à - 60°C, - 50°C, - 40°C et -30°C au cours du premier cycle. La réponse du matériau est très bruitée. Ceci est dû au fait que l'échantillon de Terfénadine amorphe obtenu à la suite du broyage n'est pas massif mais se présente sous forme

de poudre. L'air emprisonné entre les grains est à l'origine du bruit observé sur la réponse diélectrique du matériau. Toutefois, on observe lors du premier cycle, la présence d'un mode de relaxation très intense qui se déplace vers les hautes fréquences au fur et à mesure que la température augmente et son amplitude décroît à partir de 10°C (données non représentées). Sur un deuxième cycle d'enregistrements dans la même plage de température, c'est-à-dire de -100°C à 50°C, ce mode de relaxation n'est plus visible. On voit uniquement un mode qui est identique au mode γ observé pour l'amorphe obtenu par trempe du liquide deux fois moins intense que celui détecté au premier cycle (cf. figure 28). Le comportement du mode de relaxation observé au premier cycle est typique d'un mouvement moléculaire influencé par de l'eau absorbée [65, 66]. En effet, les composés broyés qui sont plus réactifs en raison de l'augmentation de la surface spécifique ont souvent une forte propension à absorber de l'eau [65, 66]. Le moment dipolaire de l'eau étant très élevé (1,855 D), la spectroscopie de relaxation diélectrique permet de la détecter même à de très faible teneur. La diminution de l'amplitude du mode quand l'échantillon est chauffé jusqu'à 50°C et sa disparition au deuxième cycle suggère que cette eau est en fait faiblement liée et peut s'évaporer facilement. Par la suite, ce mode de relaxation dû à l'eau sera nommé γ_{wet} .

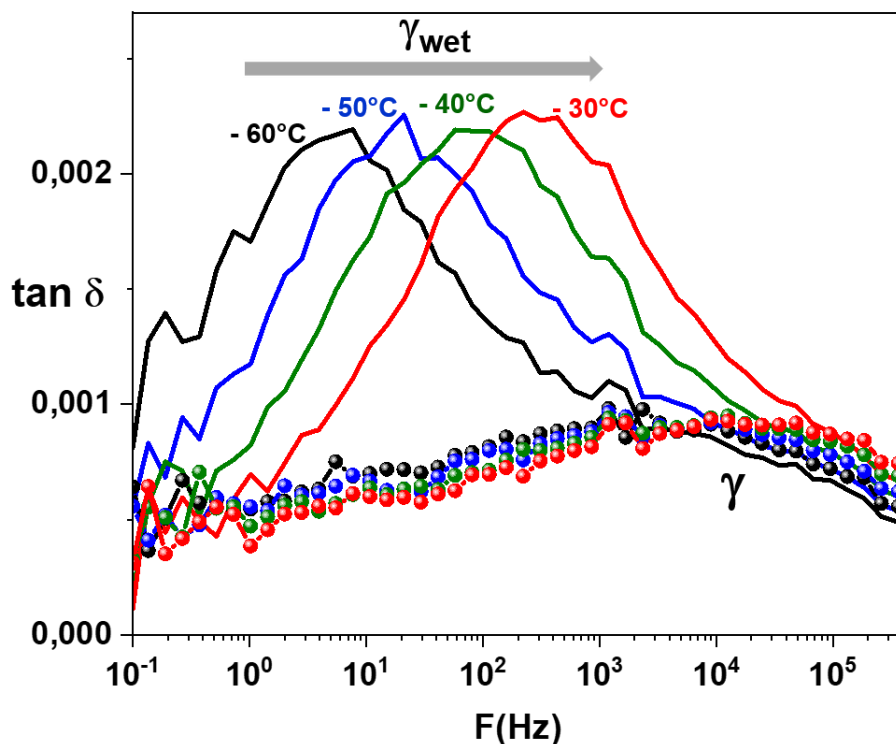


Figure 28 : Enregistrements de $\tan \delta = \varepsilon'' / \varepsilon'$ en fonction de la fréquence à 4 températures représentatives dans le cas de la Terfénaïne amorphisée par un broyage de 20h à température ambiante. Le premier enregistrement (traits pleins) montre un processus intense de relaxation dû à l'eau absorbée par le matériau, γ_{wet} (voir texte). Après déshydratation à 50°C, le second enregistrement réalisé sur la même gamme de température (symboles) révèle uniquement le processus secondaire γ .

La figure 29 montre les enregistrements pour des températures supérieures à 50°C. On observe le mode α qui entre dans la fenêtre fréquentielle à 65°C et glisse vers les hautes fréquences au fur et à mesure que la température augmente. A partir de 95°C, on observe une chute sur $\tan \delta$ de l'amplitude du pic de relaxation qui est due à la recristallisation de l'échantillon comme observé en DSC (Cf. figure 16).

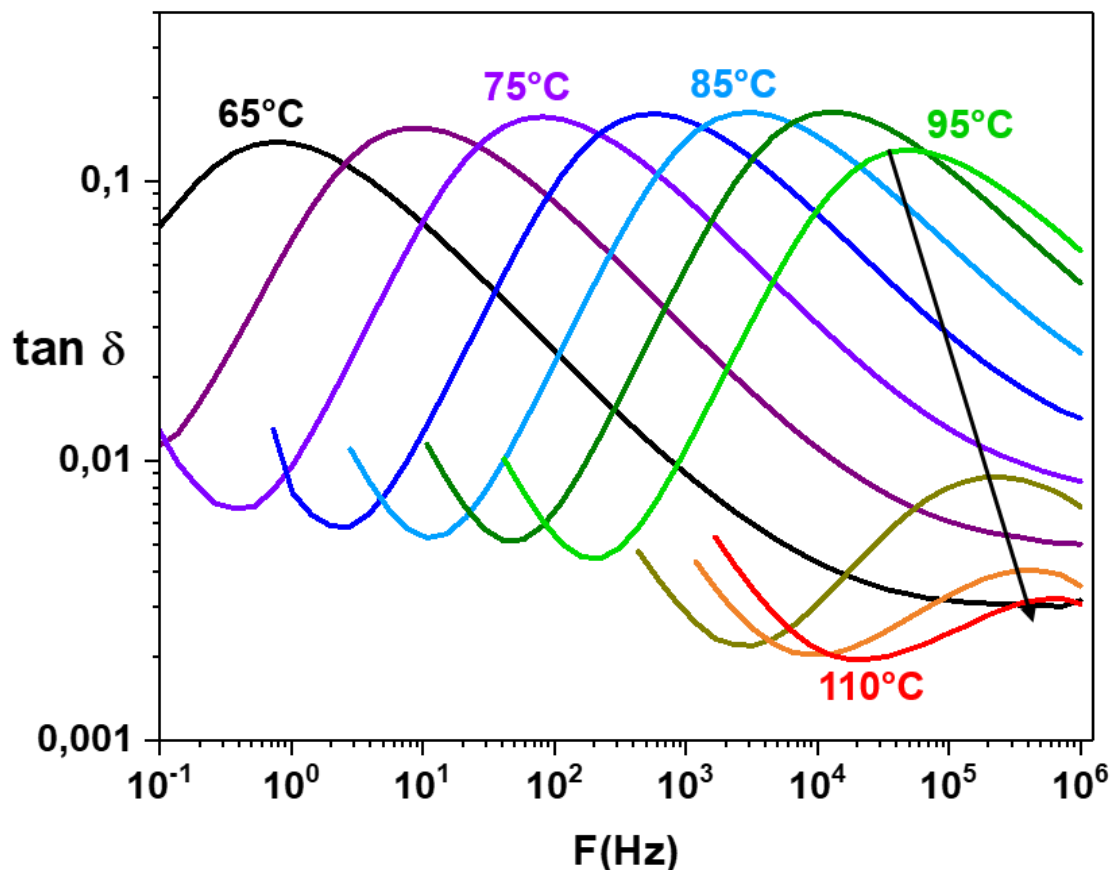


Figure 29 : Enregistrements entre 65°C et 110°C (tous les 5°C) de $\tan \delta = \varepsilon'' / \varepsilon'$ en fonction de la fréquence, montrant la relaxation α dans le cas de la Terfénadine amorphisée par un broyage de 20h à température ambiante. A partir de 95°C, le signal s'effondre sous l'effet de la recristallisation. L'augmentation observée sur les spectres à basses températures due à σ_{dc} et également aux effets Maxwell–Wagner–Sillars (MSW) et la polarisation d'électrodes a été supprimée pour des raisons de clarté.

La dépendance en température du temps de relaxation des différents processus de relaxations mis en évidence résultant de l'ajustement par une fonction d'Havriliak Negami (HN) [28] (α) ou de Cole-Cole [29] (γ_{wet} et γ) est résumée sur la figure 30 (voir description des ajustements en annexe). On observe que les temps de relaxation des deux processus secondaires suivent une loi d'Arrhenius dont les paramètres sont reportés sur le tableau 2.

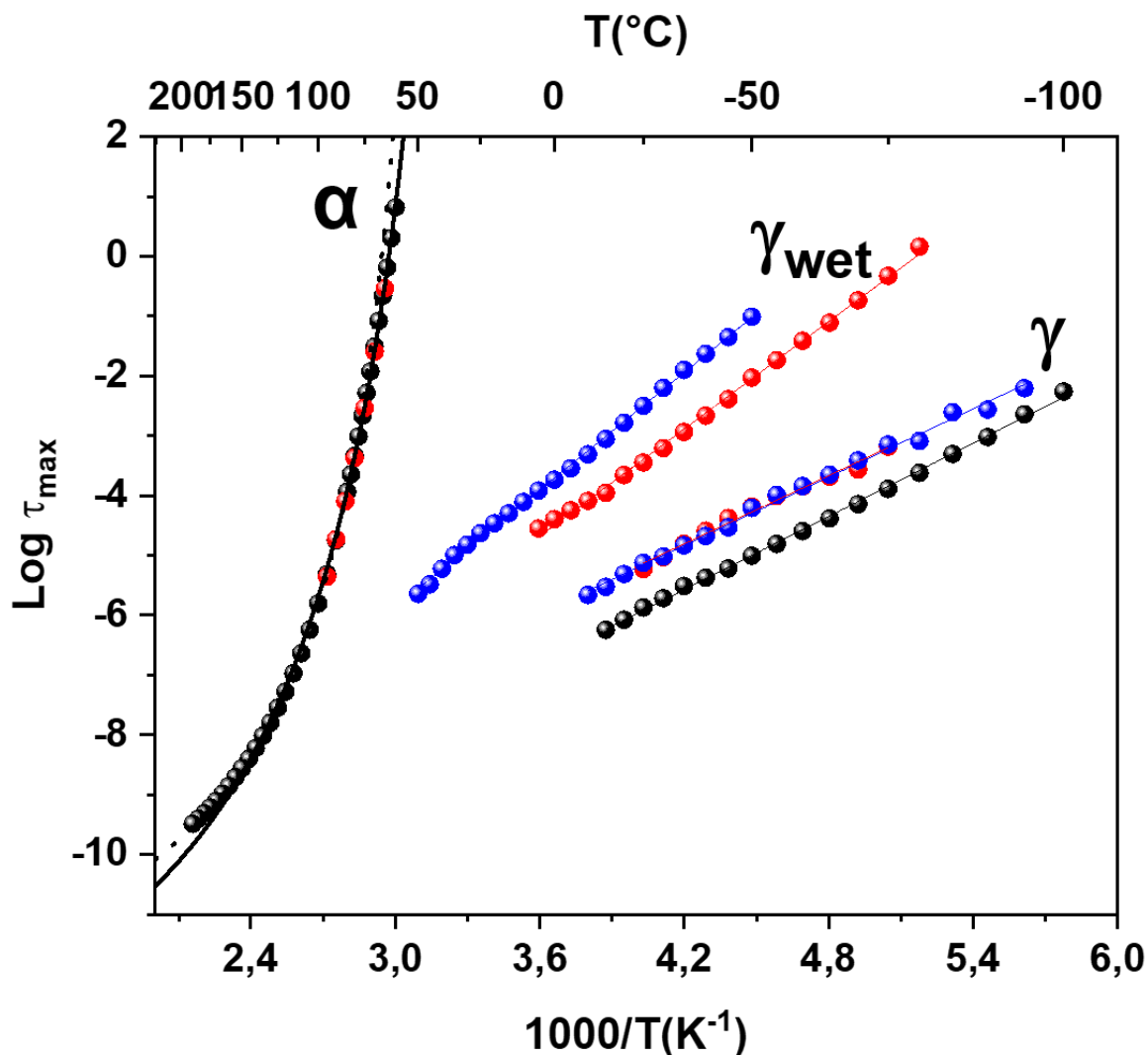


Figure 30 : Carte de relaxations montrant les relaxations (α , γ et γ_{wet}) observées dans le cas de la Terfénadine amorphe obtenue par fusion/tempe (en noir) et par un broyage de 1h (en bleu) ou de 20h (en rouge). Les lignes représentent les ajustements correspondants. Pour le mode α , la ligne continue est associée à la VTFH1 et la ligne en pointillée à la VTFH2 (voir texte et tableau 1).

$T \leq T_g$	E_a (kJ/mol)	$\log \tau_\infty$
Mode γ_{wet}	57 ± 1	$- 15,4 \pm 0,2$
Mode γ	36 ± 1	$- 12,8 \pm 0,1$

Tableau 2 : Récapitulatif dans le cas de la Terfénadine broyée 20h, des paramètres d'ajustement utilisés pour décrire le comportement Arrhénien des relaxations secondaires.

A titre de comparaison, l'évolution des temps de relaxation obtenus dans le cas d'un broyage d'une heure est également reportée sur la figure 30 (en bleu). La seule différence observée est la position de la relaxation γ_{wet} , avec une énergie d'activation qui s'étale de 57 kJ/ mol (Terfénadine broyée 20h) à 62 kJ/ mol (Terfénadine broyée 1h). Cette différence pourrait s'expliquer par une teneur en eau différente dans les deux échantillons broyés.

De plus, afin de comparer les dynamiques de la Terfénadine amorphisée par broyage et par fusion/trempe, les temps de relaxation précédemment obtenus (cf. section précédente) ont également été ajoutés sur la figure 30 (en noir). Comme l'on pouvait s'y attendre, on ne constate aucune différence concernant la relaxation principale α puisque le passage de la transition vitreuse efface toute histoire thermique. Concernant la dynamique des verres, on observe que, pour le processus γ , les évolutions des temps de relaxation associés sont similaires entre le verre obtenu par broyage et par fusion/trempe. Les énergies d'activation sont très proches : $E_a \sim 38 \pm 3$ kJ/mol. On observe tout de même sur le diagramme d'Arrhenius (figure 30), un léger décalage vers les basses fréquences dans le cas des échantillons broyés. Il est cependant difficile de dire s'il résulte d'un réel effet du broyage ou s'il s'agit d'un artefact de l'ajustement par la fonction de Cole-Cole [29] en raison de la réponse très bruitée à basses températures. La seule différence clairement identifiable dans la dynamique des deux verres (broyé et liquide trempé) est la présence de la relaxation secondaire, γ_{wet} , liée à l'eau absorbée par les échantillons broyés. Ces résultats confirment d'autres études diélectriques comparant les processus de relaxation des composés amorphisés par fusion/trempe ou par broyage, et qui n'ont montré aucune influence de la méthode de préparation du verre sur les relaxations comme pour la Griséofluvine [67] et la Quinidine [68], ou qui ont mis en évidence l'apparition d'une nouvelle relaxation secondaire attribuée à l'absorption d'eau des composés broyés comme pour l'Indapamide [65] ou le Telmisartan [66].

2.3.2.2 Dynamique de l'amorphe résiduel après recristallisation des échantillons broyés

Sur la figure 29, on observe que lors du chauffage jusqu'à 110°C de la Terfénadine obtenue après un broyage de 20h, il y a recristallisation du matériau ce qui provoque un effondrement du signal correspondant au mode α . On peut cependant noter qu'à 110°C, ce mode n'a pas complètement disparu, ce qui prouve la persistance d'une faible quantité d'amorphe. La figure 31 montre la réponse de cet amorphe résiduel enregistrée lors d'isothermes allant de 68°C à 96°C. On constate que le mode α est encore clairement visible et nous pouvons le voir glisser vers les hautes fréquences au fur et à mesure que la température augmente. Cela est assez remarquable compte tenu de sa très faible amplitude. En comparant à une température donnée cette amplitude avec celle du mode α de la Terfénadine obtenue par fusion/trempe, on en déduit une teneur correspondant à environ 1-2% d'amorphe. Ce résultat met en exergue la sensibilité de la spectroscopie diélectrique pour détecter de faibles taux d'amorphe. Il est intéressant de noter que ce taux d'amorphe résiduel (1-2%) semble

d'après nos investigations, être indépendant du temps de broyage. De plus, comme cela a été vu dans la partie 2.2.1.1, l'échantillon de Terfénadine amorphisé par fusion/trempe et recuit à température ambiante pendant plusieurs jours recristallise également lors du chauffage. Dans ce cas, aucune trace de la présence d'une quantité d'amorphe résiduel n'est cependant détectée en SDD. Cette mobilité résiduelle ne peut donc pas être attribuée aux impuretés qui se trouveraient initialement dans la Terfénadine commerciale et qui empêcheraient sa recristallisation complète mais elle semble plutôt être une caractéristique induite par le broyage mécanique. Nous avons vérifié par spectroscopie infrarouge qu'aucune dégradation chimique de l'échantillon ne se produisait pendant le broyage (voir figure 15). On pourrait toutefois argumenter qu'une si petite fraction d'impuretés pourrait être difficile à détecter. Cependant, si cet amorphe résiduel était dû à une petite fraction de Terfénadine dégradée par le broyage, l'amplitude de la relaxation principale de cet amorphe devrait augmenter avec le temps de broyage, ce qui n'est pas le cas. Ainsi, bien que nous n'observions aucune différence dans la dynamique de la Terfénadine 100% amorphe obtenue par fusion/trempe ou par broyage mécanique, une recristallisation complète des composés broyés semble plus difficile. Il semble donc que le broyage lui-même induise une sorte de désordre qui empêche l'échantillon de recristalliser complètement. Une explication pourrait résider dans le polymorphisme de la Terfénadine. En effet, comme le montrent les résultats DSC (figure 16), la recristallisation des échantillons broyés est complexe et suggère le développement des deux formes polymorphiques (la forme 1 étant majoritaire pour l'échantillon broyé 20h) alors que la recristallisation de l'amorphe obtenu par fusion trempe semble se faire vers la forme 2 avec quelques traces de la forme 1. Les défauts introduits par la coexistence de ces différentes formes polymorphiques pourraient gêner la recristallisation complète de l'échantillon broyé lors du chauffage.

Afin d'étudier plus en détail la relaxation α correspondant à ces 1-2% d'amorphe, les spectres présentés sur la figure 31 ont été ajustés par une fonction d'Havriliak Negami et une loi de puissance supplémentaire ($K\omega^{-n}$, K et n étant constants) pour tenir compte de l'augmentation de $\varepsilon''(\omega)$ aux basses fréquences principalement due aux effets Maxwell-Wagner-Sillars (MWS) [69] qui se développent du fait de l'hétérogénéité induite par la cristallisation. Les valeurs de τ_{max} extraites de l'ajustement HN du mode α sont reportées sur un diagramme d'Arrhenius représenté sur la figure 32 en comparaison de celles de la Terfénadine sous refroidie (échantillon 100% amorphe). On voit clairement que les données correspondant aux deux taux d'amorphes ne se superposent pas à basses températures. Même si l'effet est faible, les temps de relaxations divergent au fur et à mesure que la température diminue et le mode de relaxation α correspondant à 1-2% d'amorphe apparaît à hautes fréquences. Les paramètres de la loi VTFH décrivant l'évolution en température du temps de relaxation correspondant à 1-2% d'amorphe sont reportés dans le tableau 3. L'extrapolation à 100s de τ_{max} de la relaxation α correspondant à 1-2% d'amorphe nous permet d'obtenir une valeur de $T_g = 48^\circ\text{C}$ soit 9°C inférieure à celle de la Terfénadine sous refroidie (système 100% amorphe). Cela confirme que la mobilité moléculaire est accélérée. De plus, sur la figure 33, on voit qu'une simple mise à l'échelle à 70°C , de $\varepsilon''/\varepsilon''_{max}$ en fonction de $\log(F/F_{max})$ montre que le pic de la relaxation α de la fraction amorphe restante (1-2%) est plus large que celui du 100% amorphe. Il est cependant

difficile de déterminer avec précision les paramètres HN dans ce cas car ils dépendent des paramètres de la loi de puissance utilisée pour ajuster l'effet MWS [69]. Cette plus grande largeur suggère une plus grande hétérogénéité de la dynamique.

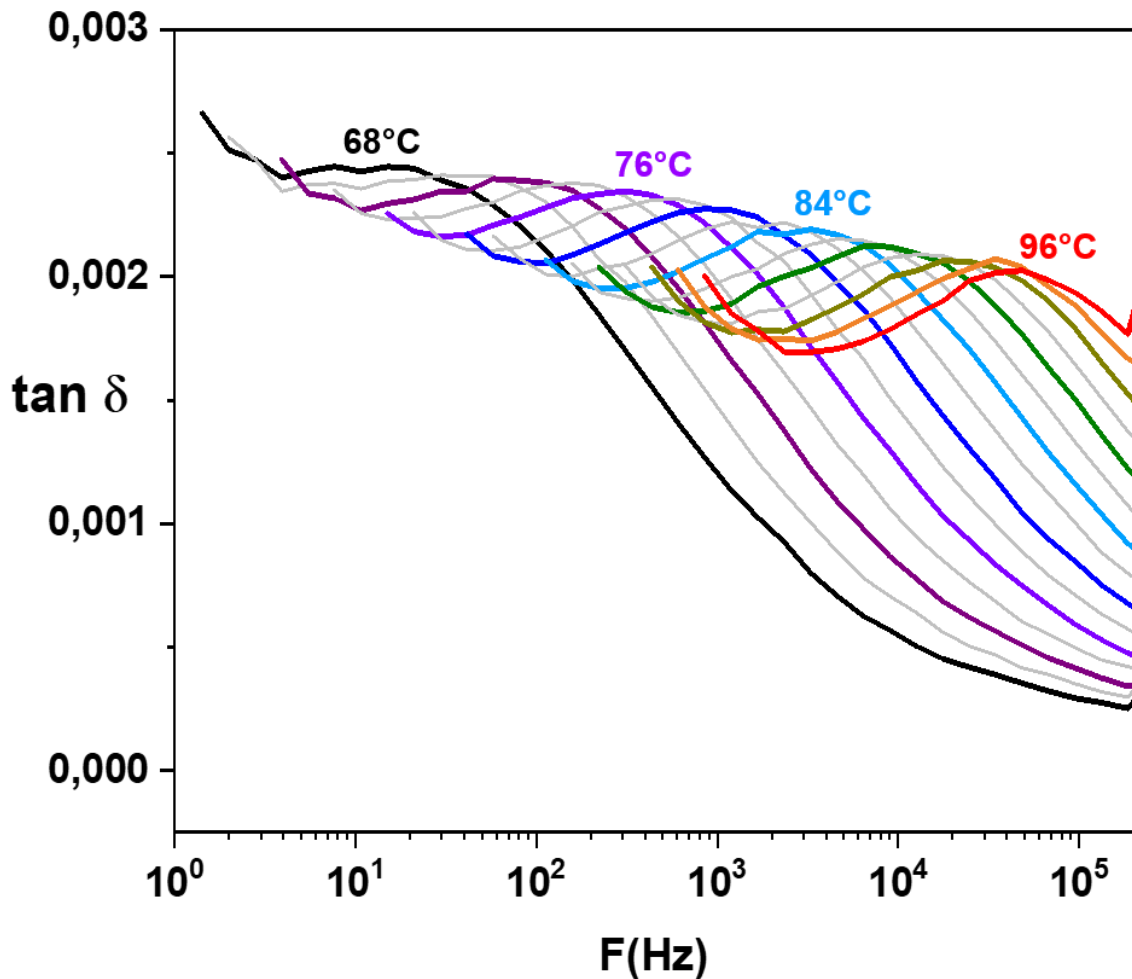


Figure 31 : Enregistrements entre 68°C et 96°C (tous les 2°C) de $\tan \delta = \varepsilon'' / \varepsilon'$ en fonction de la fréquence F , montrant la relaxation α due à la phase amorphe restante (1-2%) après recristallisation de la Terfenadine broyée 20h. L'augmentation observée sur les spectres à basses températures, due aux effets Maxwell–Wagner–Sillars (MSW) et la polarisation d'électrodes, a été supprimée pour des raisons de clarté.

	Intervalle de température	$\log \tau_{\infty}$	B (K)	T_0 (K)
VTFH 1-2%	54°C – 115 °C	-14,2 ± 0,5	1989 ± 178	267 ± 4

Tableau 3 : Récapitulatif des paramètres d'ajustement décrivant le comportement VTFH du mode α correspondant aux 1-2% d'amorphe résiduel.

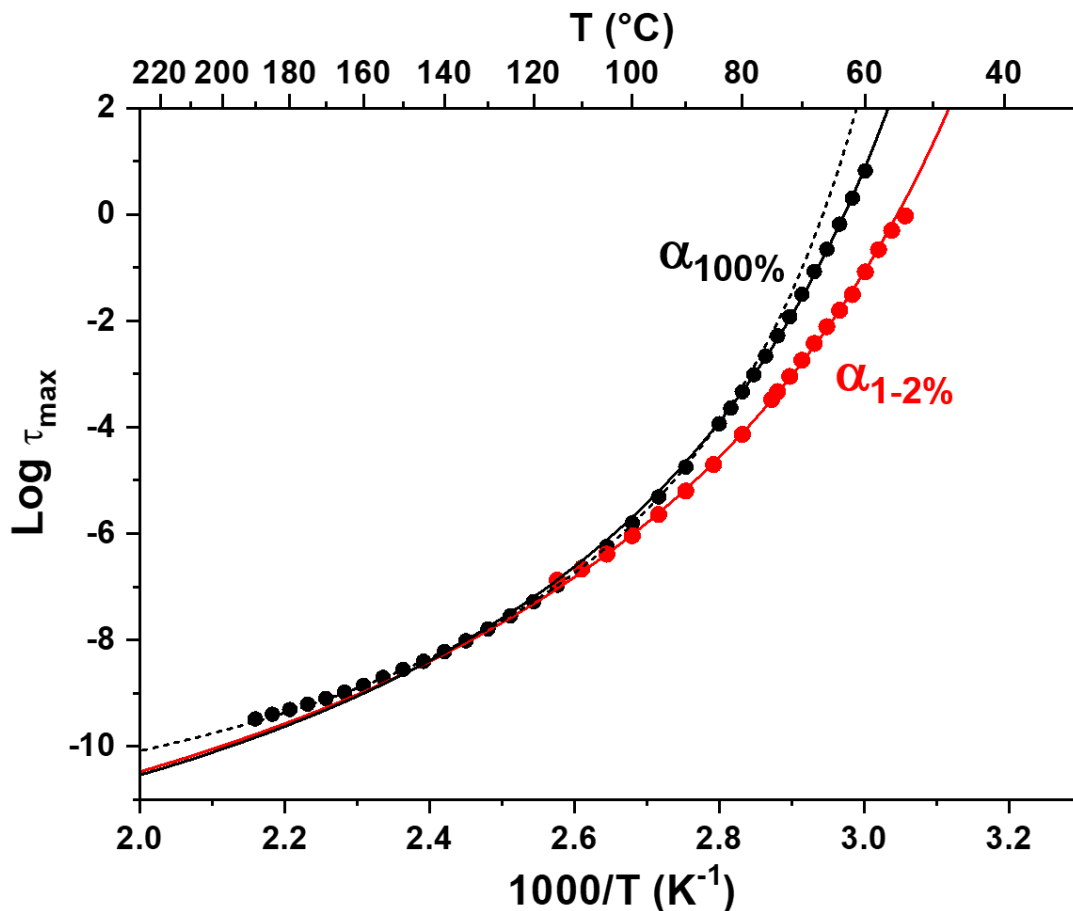


Figure 32 : Diagramme d'Arrhenius illustrant les temps de relaxations associés à la relaxation α dans le cas de la Terfenadine 100% amorphe (en noir) obtenue par fusion/trempe, et 1-2% amorphe (en rouge) obtenue après recristallisation de la Terfenadine broyée 20h. Les lignes représentent les ajustements correspondant par des lois VTFH. Pour le système 100% amorphe, la ligne continue est associée au VTFH1 et la ligne en pointillée au VTFH2 (voir texte et tableau 1). Pour le système 1-2% amorphe, une seule loi VTFH en trait plein est utilisée (voir texte et tableau 3).

Les caractéristiques de la relaxation α associée à la fraction amorphe restante (1-2%) (mobilité accélérée, relaxation plus large) sont similaires à celles observées dans les liquides surfondus confinés dans des géométries de taille nanométrique [70, 71]. En effet, lorsque les molécules sont confinées dans des pores, leur mobilité globale résulte de la compétition entre : i) un effet de surface dû aux interactions (liaison hydrogène, van der Waals) avec les parois des pores qui induit une diminution de la mobilité moléculaire et ii) un effet dit de « confinement » (au centre des pores) qui induit une augmentation de la mobilité moléculaire. Cet effet de confinement devient plus prononcé lorsque la taille de la géométrie de confinement diminue [72]. Selon le modèle des régions de réarrangement coopératif (CRR) (voir chapitre I) [73], l'augmentation spectaculaire du temps de relaxation α lorsque la température diminue au voisinage de T_g est due à une augmentation du nombre de molécules qui doivent bouger de manière coopérative. Une échelle de longueur intrinsèque pourrait être

associée à cet ensemble de molécules ayant un mouvement coopératif. Lorsque cette échelle de longueur interfère avec la dimension de la géométrie de confinement, elle induit un changement dans l'évolution de $\log \tau_\alpha$ en fonction de $1/T$. Cette évolution devient de moins en moins courbée jusqu'à ce qu'un basculement vers un comportement d'Arrhenius se produise pour les plus petites tailles de pores. L'accélération de la relaxation principale α des 1 à 2% d'amorphe par rapport à celle de la Terfénadine complètement amorphe pourrait ainsi être expliquée par un confinement de la fraction amorphe dans les interstices constitués par les zones cristallines environnantes.

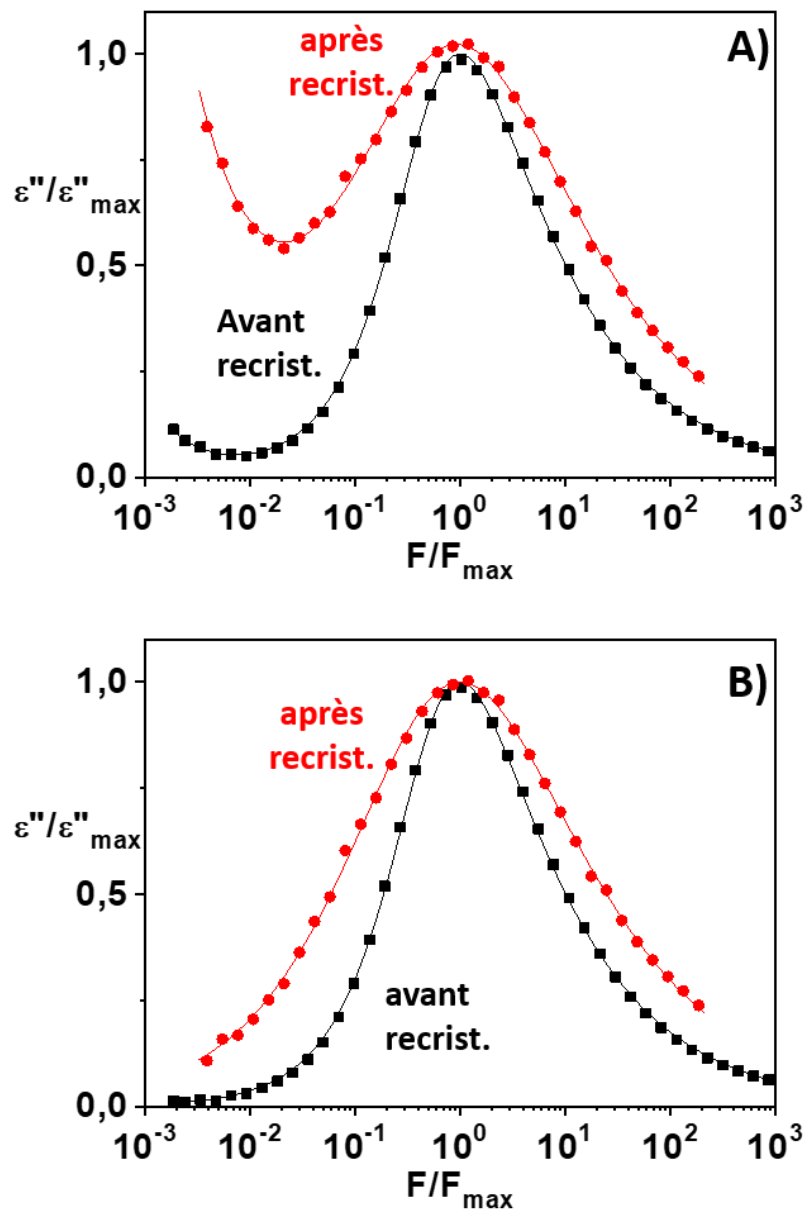


Figure 33 : Comparaison à 70°C des spectres de perte diélectrique normalisés par les valeurs de ε'' et F au maximum du processus α , avant recristallisation (en noir) et après recristallisation (en rouge) de la Terfénadine broyée 20h. Les symboles représentent les données expérimentales et les lignes représentent les fonctions d'ajustement : **A)** sans soustraction des lois de puissance utilisées pour l'ajustement des effets σ_{dc} et MWS. **B)** après soustraction de ces lois de puissance.

2.4 Interactions Terfénadine / eau

2.4.1 Etude de la dynamique du verre de Terfénadine recuit à température ambiante

Au cours de cette étude, nous avons suivi l'évolution au cours du temps de la dynamique de la Terfénadine vitrifiée. Des verres obtenus par trempe du liquide ont été stockés à température ambiante puis l'évolution de leur dynamique a été suivie par spectroscopie diélectrique. La figure 34 montre les enregistrements de $\tan \delta$ en fonction de la fréquence du champ électrique, d'un verre de Terfénadine recuit 17 jours à température ambiante, entre 10^{-1} et 10^6 Hz (lignes pleines). Dans la plage de température comprise entre -80°C et 10°C , on observe une relaxation qui traverse la fenêtre fréquentielle. Celle-ci est assez intense et caractérisée par un épaulement sur la partie hautes fréquences du pic de relaxation clairement visible à basses températures.

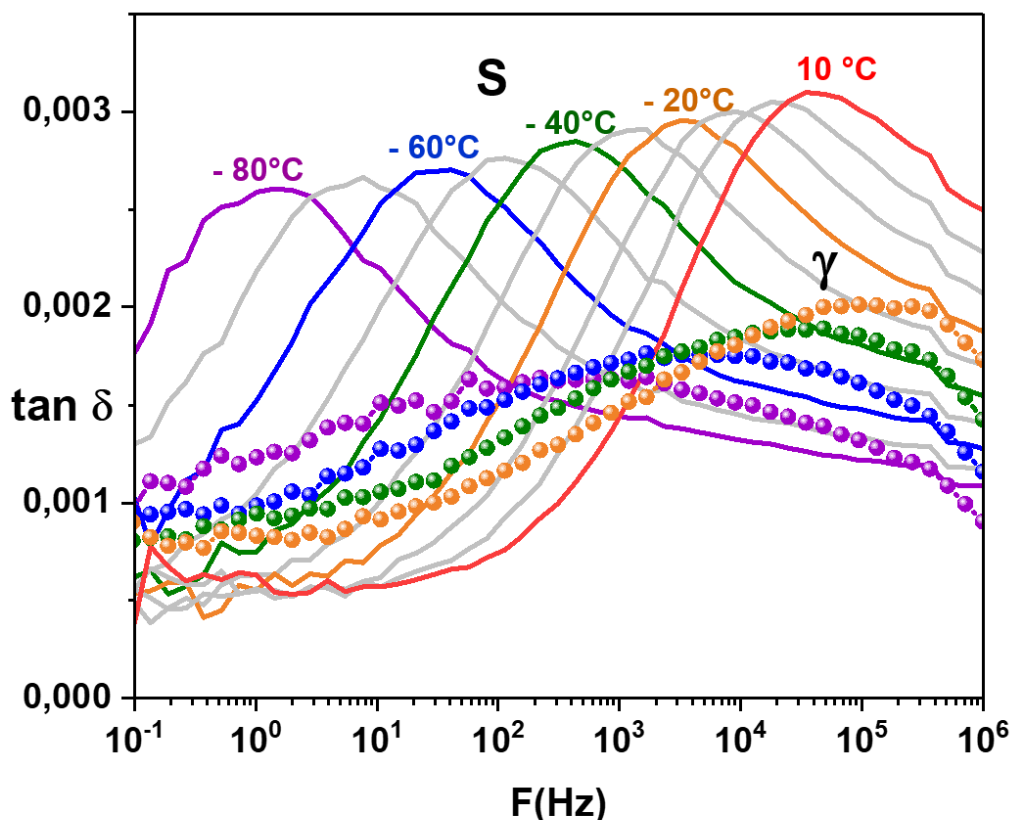


Figure 34 : Enregistrements de $\tan \delta = \varepsilon''/\varepsilon'$ en fonction de F réalisés entre -80°C et 10°C (tous les 10°C) dans le cas d'un verre de Terfénadine recuit 17 jours à température ambiante (lignes pleines) où nous voyons la relaxation supplémentaire S. À des fins de comparaison, nous avons ajouté les spectres du verre non recuit de Terfénadine à 4 températures représentatives : -80°C , -60°C , -40°C et -20°C (lignes + symboles).

A titre de comparaison, certains spectres diélectriques d'un verre non recuit de Terfénadine enregistrés dans la même plage de température ont également été reportés sur la figure 34. On voit que ce mode de relaxation n'apparaît pas sur les spectres diélectriques du verre non recuit. Ce nouveau mode de relaxation sera par la suite appelé relaxation S (relaxation supplémentaire). Par ailleurs, nous observons que la relaxation γ du verre non recuit semble correspondre à l'épaule observé sur la partie hautes fréquences du mode S. On peut voir directement sur les données brutes que l'intensité de l'épaule sur les spectres du verre recuit est systématiquement un peu inférieure à l'intensité de la relaxation γ du verre de Terfénadine non recuit.

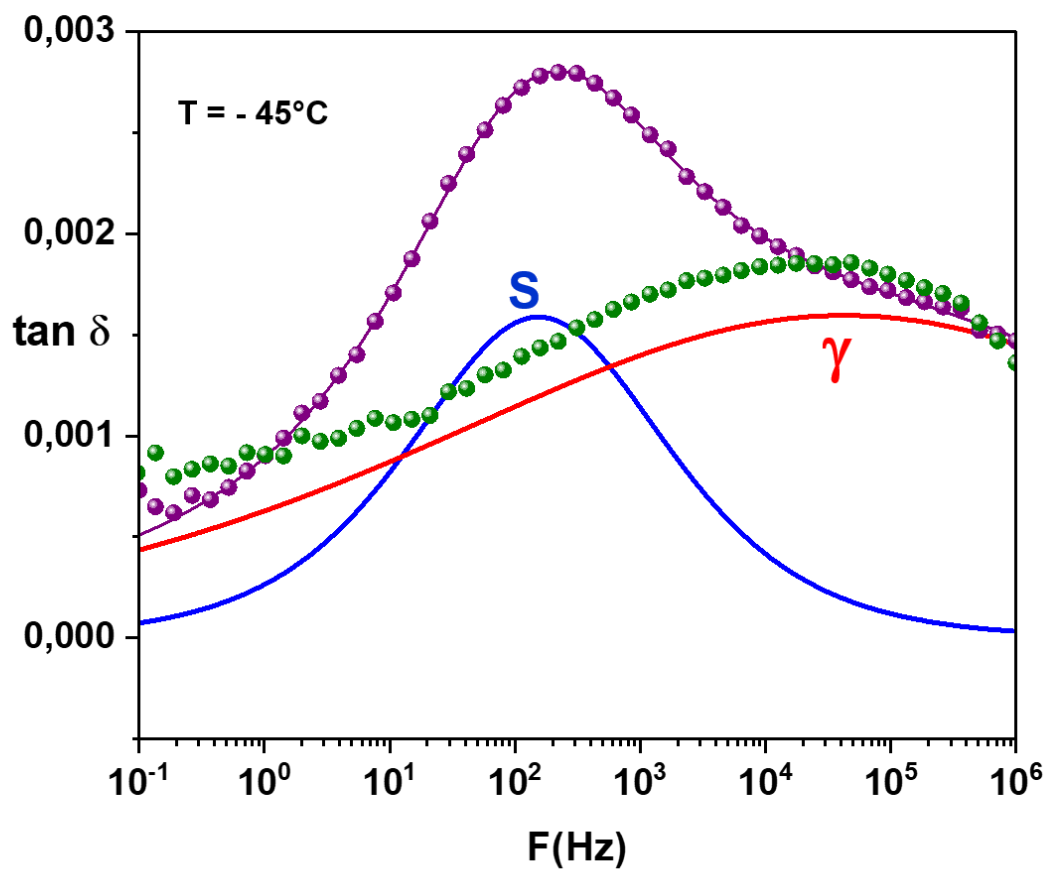


Figure 35 : Enregistrements à -45°C de $\tan \delta = \varepsilon'' / \varepsilon'$ en fonction de la fréquence F , du verre de Terfénadine non recuit (symboles verts) et du verre de Terfénadine recuit 17 jours à température ambiante (symboles violets). Dans le cas du verre recuit, l'ajustement par deux fonctions de Cole-Cole (lignes bleue et rouge modélisant respectivement les processus S et γ) est également représenté (ligne violette).

La figure 35 présente les ajustements réalisés sur le spectre enregistré à -45°C , du verre recuit 17 jours à température ambiante (en violet) en comparaison du spectre du verre de Terfénadine non recuit (en vert) enregistré à cette même température. Deux fonctions de Cole-Cole ($\beta_{HN} = 1$) [29] ont été utilisées afin d'ajuster les données du verre recuit de Terfénadine.

L'ajustement Cole-Cole de nos données expérimentales nous a permis d'extraire le temps de relaxation caractéristique τ_{max} de chaque relaxation (γ et S) apparaissant dans le verre de Terfénadine recuit à température ambiante, et le paramètre de forme α_{HN} ($\beta_{HN} = 1$). Les valeurs de τ_{max} obtenues sont reportées dans le diagramme d'Arrhenius représenté sur la figure 36.

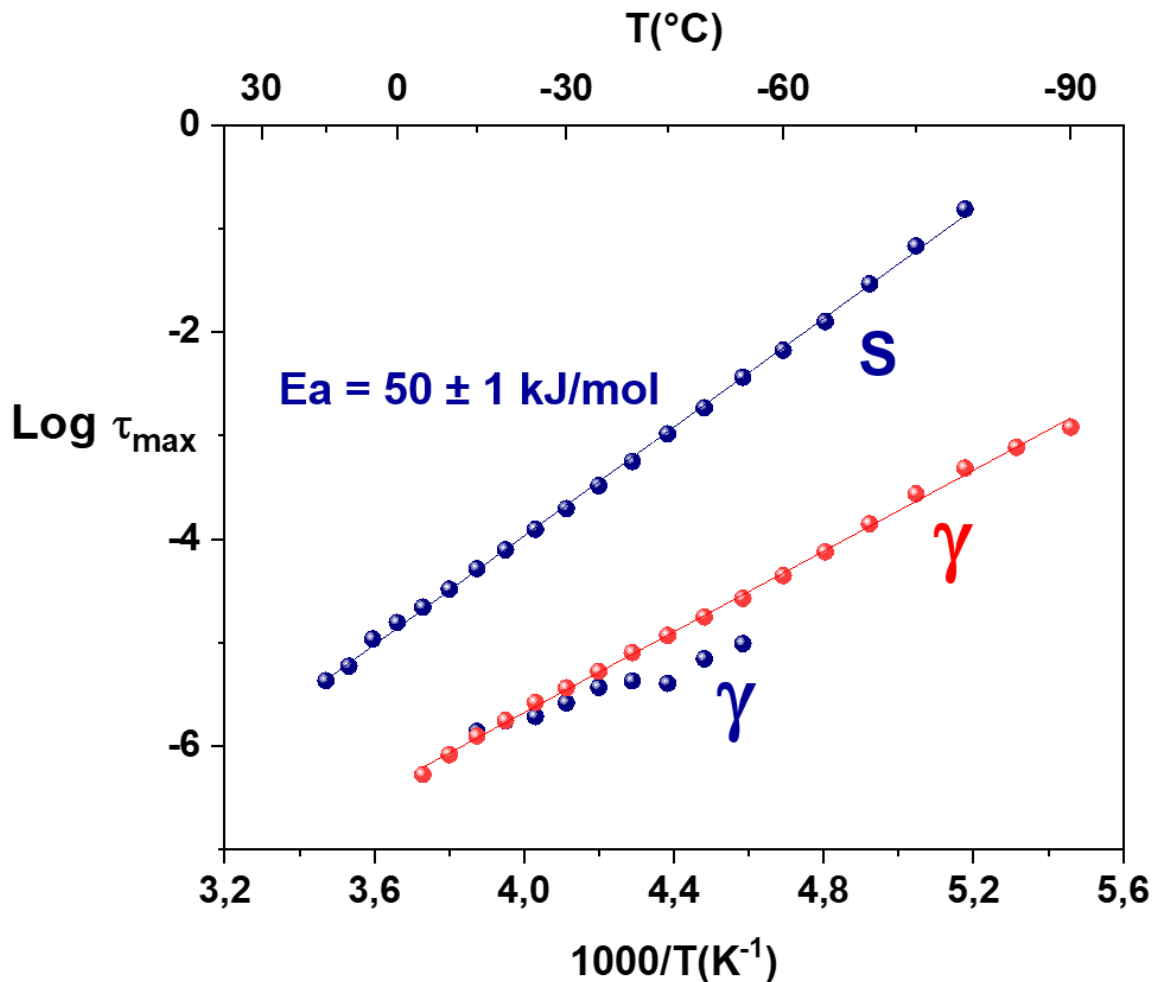


Figure 36 : Carte de relaxations de la Terfénadine montrant les deux processus secondaires (S et γ) obtenus dans le cas du verre de Terfénadine recuit 17 jours à température ambiante (symboles bleus). Pour comparaison, la relaxation γ du verre de Terfénadine non recuit est également ajoutée (symboles rouges). Les lignes bleues et rouges caractérisent l'ajustement par la fonction de Cole-Cole des processus S (verre recuit) et γ (verre non recuit) respectivement.

Ce graphe montre que le temps de relaxation du mode S est caractérisé par une dépendance linéaire en $1000/T$ dont l'évolution peut être ajustée par une loi d'Arrhenius. Le meilleur ajustement a été obtenu pour $\log \tau_{\infty} = -14,5 \pm 0,1$ proche de la valeur attendue ($\log \tau_{\infty} = -14$), et une énergie d'activation de $E_a = 50 \pm 1 \text{ kJ mol}^{-1}$. Le paramètre de forme α_{HN} augmente légèrement avec la température de 0,5 à 0,6 ($\beta_{HN} = 1$). Cette valeur élevée reflète l'étroitesse de ce mode de relaxation.

Concernant la relaxation γ , les valeurs de τ_{max} issues de l'ajustement Cole-Cole des spectres, sont proches de l'évolution du temps de relaxation obtenue dans le cas du verre non recuit ($\log \tau_{\infty} = -14,1 \pm 0,1$ et $E_a = 40 \pm 1 \text{ kJ mol}^{-1}$). Cependant, la dispersion des valeurs ne nous permet pas de déterminer précisément la loi de comportement du mode γ dans le cas du verre recuit. Cette dispersion est due à la difficulté de déconvoluer les deux relaxations S et γ , d'autant plus que la relaxation S est environ trois fois plus intense que la relaxation γ et cette dernière est très large. Donc cela ne permet pas de déterminer avec précision la fréquence du maximum du mode γ . Il semble cependant, que l'apparition du mode S n'influence pas ou peu le temps de relaxation du mode γ .

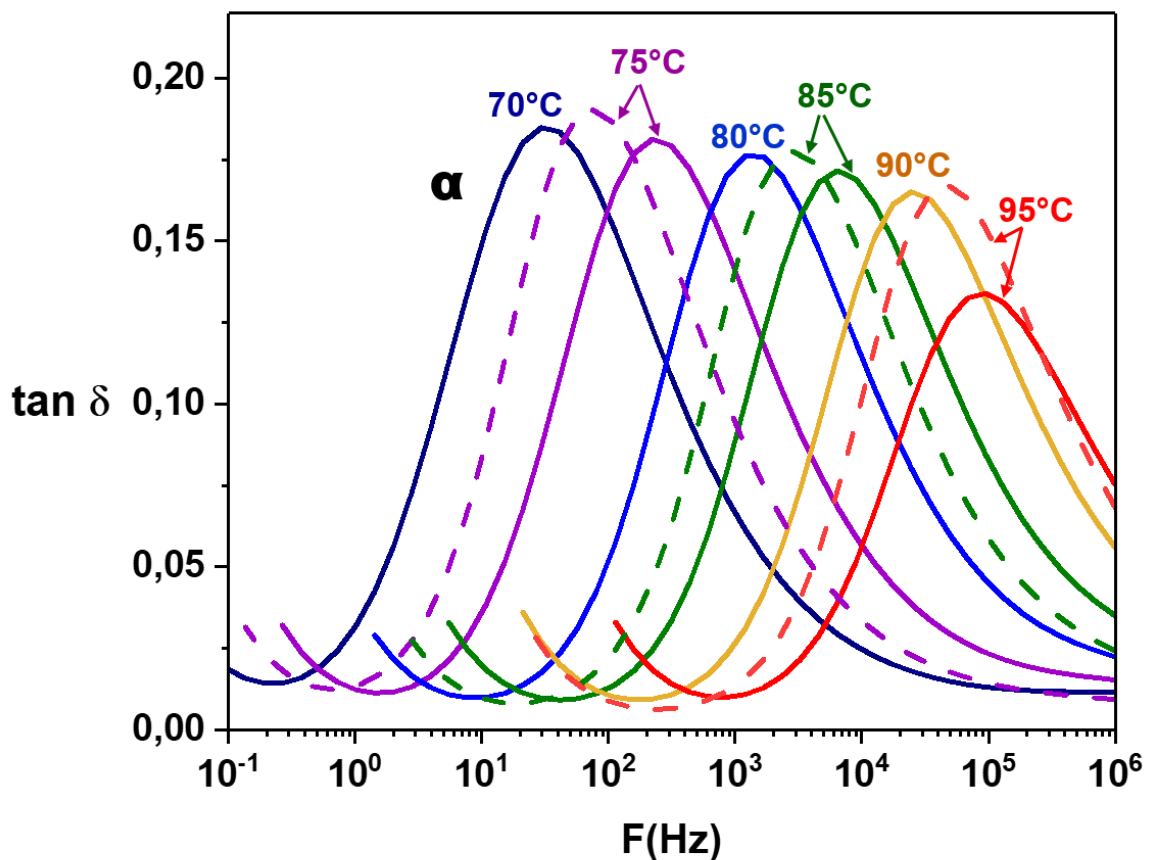


Figure 37 : Enregistrements entre 70°C et 95°C de $\tan \delta = \varepsilon'' / \varepsilon'$ en fonction de la fréquence F , montrant la relaxation α du verre de Terfenadine recuit 45 jours à température ambiante (traits pleins). À partir de 90°C, le signal s'effondre en raison de la cristallisation. L'augmentation des valeurs de $\tan \delta$ aux basses fréquences est due à σ_{dc} . Pour comparaison, les enregistrements à 75°C, 85°C et 95°C pour le verre de Terfenadine non recuit sont également ajoutés (lignes en pointillées).

Les enregistrements obtenus à plus hautes température lors d'isothermes allant de 70°C à 95°C sont reportés en lignes pleines sur la figure 37. Nous observons la relaxation α qui se déplace vers les hautes fréquences au fur et à mesure que la

température augmente. Son amplitude diminue après 90°C, ce qui est dû à la recristallisation de l'échantillon recuit (en accord avec les résultats présentés dans la partie 2.2.1.1). À des fins de comparaison, les spectres du verre de Terfénadine non recuit enregistrés dans la même plage de température sont ajoutés sur la figure 37 (lignes en pointillés). La différence la plus frappante est que, dans l'état liquide surfondu, la relaxation α de la Terfénadine obtenue à partir d'un verre précédemment recuit (lignes pleines) est plus rapide que celle obtenue à partir du verre non recuit (lignes en pointillées). À une température donnée, il y a un décalage d'environ une décade entre les maxima des deux types d'amorphes. Cela signifie que le temps de relaxation du processus α , associé aux mouvements de grandes amplitudes, diminue lorsque le verre dont est issu le liquide de Terfénadine est recuit quelques jours à température ambiante.

Lorsque nous continuons de chauffer cet échantillon recristallisé, il fond à 150°C. L'échantillon de Terfénadine obtenu après la trempe de ce liquide a été analysé au-dessus et en-dessous de la zone de transition vitreuse et comparé à celui obtenu par fusion/trempe directe de la Terfénadine commerciale. La figure 38 montre les spectres obtenus lors des enregistrements isothermes à 70°C (état liquide) et à - 20°C (état vitreux). On voit bien qu'à l'état vitreux (figure 38-B), la relaxation S n'apparaît plus et seul le processus γ subsiste, conduisant au spectre initial du verre non recuit de Terfénadine (ligne rouge). De plus, dans l'état liquide, le spectre diélectrique à 70°C (ligne noire) est superposé à celui du liquide issu de la fusion/trempe de la Terfénadine commerciale (ligne rouge). Cela prouve donc que le phénomène à l'origine du processus S et du déplacement de la relaxation principale vers les hautes fréquences est réversible : il n'est donc pas dû à une dégradation chimique du verre de Terfénadine qui aurait pu se produire lors du recuit.

Afin de comprendre cette différence de dynamique qui existe entre les verres recuits et non recuits de la Terfénadine, un chauffage progressif du verre recuit 17 jours à température ambiante a été réalisé. Dans la plage de température comprise entre - 80°C et 80°C, nous avons effectué des cycles d'isothermes successifs partant de - 80°C par pas de 5°C jusqu'à une température de fin du cycle "n + 1" supérieure de 10°C à celle du cycle "n". Un recuit de 40 min a ensuite été réalisé à la température de fin de chaque cycle avant d'enregistrer le cycle suivant. La figure 39 présente les spectres diélectriques enregistrés à - 55°C lors de ces cycles d'isothermes. On peut observer qu'au fur et à mesure de ces cycles de chauffe, le processus S se déplace vers les basses fréquences et son amplitude diminue. Dans le même temps, l'amplitude de la relaxation γ augmente. Ces résultats indiquent donc que la dynamique de ces deux modes est couplée. De plus, la diminution de l'amplitude du processus S lors des chauffes progressives ajoutée au fait que le temps de relaxation du processus α de la Terfénadine diminue lorsque le verre est recuit quelques jours à température ambiante, suggèrent que de l'eau absorbée pourrait être à l'origine de ces deux phénomènes. Ces chauffes progressives pourraient être ainsi assimilées à un séchage de l'échantillon et le verre de Terfénadine recuit à température ambiante pourrait donc être « déshydraté » lors de ces chauffes progressives. L'eau serait donc dans ce cas responsable des changements de dynamique observés.

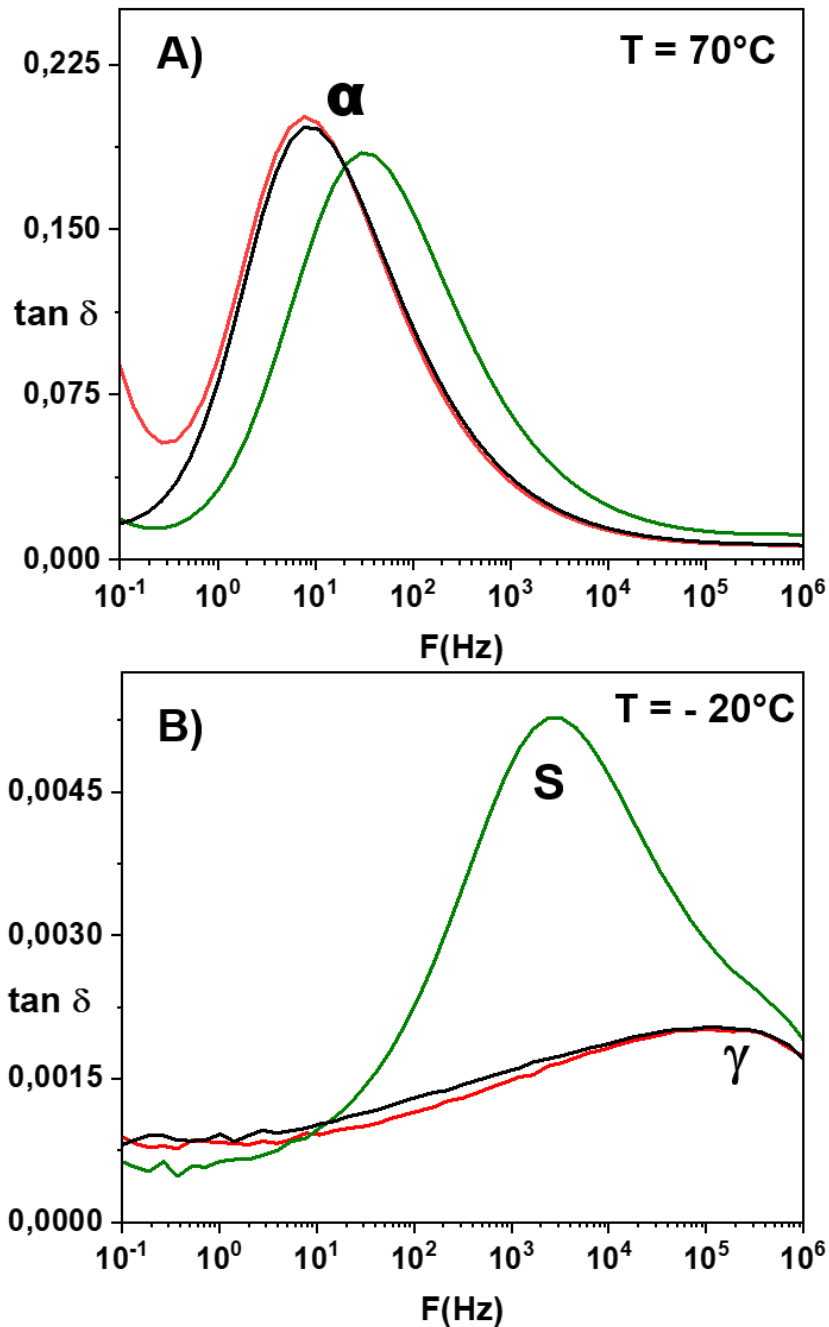


Figure 38 : Enregistrements de $\tan \delta = \varepsilon''/\varepsilon'$ en fonction de la fréquence F .
A) Evolution à 70°C de la relaxation α du liquide de Terfenadine directement sous-refroidi (ligne rouge), obtenu à partir du verre préalablement recuit 45 jours à température ambiante (ligne verte) et obtenu après cristallisation puis fusion-trempe de ce même verre préalablement recuit 45 jours à température ambiante (ligne noire). **B)** Comparaison à l'état vitreux à -20°C des modes secondaires des échantillons précédemment décrits.

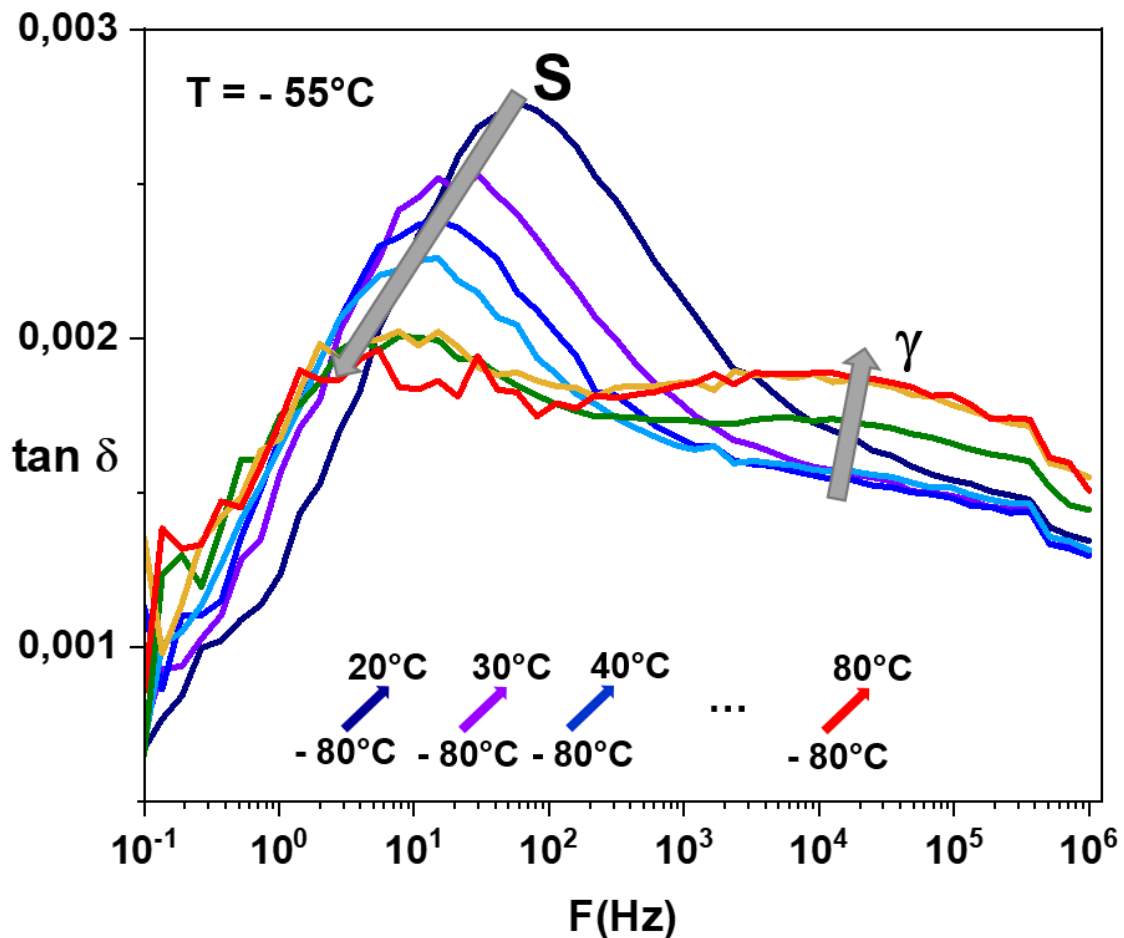


Figure 39 : Enregistrements de $\tan \delta = \varepsilon''/\varepsilon'$ à -55°C en fonction de la fréquence F , d'un verre de Terfenadine recuit 17 jours à température ambiante, au cours de cycles d'isothermes successifs partant de -80°C par pas de 5°C jusqu'à une température finale du cycle " $n + 1$ " supérieure de 10°C à celle du cycle " n ". Un recuit de 40 min a été réalisé à la température de fin de chaque cycle avant d'enregistrer le cycle suivant.

Pour étudier la possibilité de l'influence de l'eau absorbée sur la dynamique des verres de Terfenadine recuits, nous avons recuit un verre de Terfenadine 21 jours dans un dessiccateur contenant une solution saturée de chlorure de sodium ($\text{RH} \approx 76\%$ à température ambiante). Ce dernier a été comparé à un verre recuit 45 jours à température ambiante ($\text{RH} \approx 36\%$). La figure 40 présente une analyse thermogravimétrique de ces deux échantillons en comparaison de la Terfenadine commerciale. Pour les verres recuits à différents taux d'humidité, on observe une perte de masse en deux étapes qui se produit sur toute la plage de température. Dans un premier temps, on a une perte continue de la température ambiante jusqu'à environ 127°C suivie d'une deuxième perte à partir d'environ 200°C . Cette deuxième perte de masse est due à la dégradation thermique de la Terfenadine. La première perte peut alors être attribuée à la perte d'eau absorbée. Les mesures de la teneur en eau des deux échantillons ont été effectuées à 175°C afin d'avoir des résultats comparables à

ceux de la spectroscopie diélectrique où la vitesse de chauffe est beaucoup plus lente (environ 0,9 °C/min) et la quantité de matière à analyser est 12 fois supérieure à celle utilisée en ATG. L'échantillon recuit 21 jours à 76% d'humidité relative montre une teneur en eau de 1,73%, soit environ 0,5 % de plus que le verre recuit 45 jours à 36% d'humidité relative. En dépit du caractère hydrophobe de la Terfénadine cristalline [17], les résultats ATG montrent clairement que le verre de Terfénadine peut absorber une quantité non négligeable d'eau. Le même comportement a été observé dans le cas de l'indométacine [74] qui lui aussi, est un matériau hydrophobe.

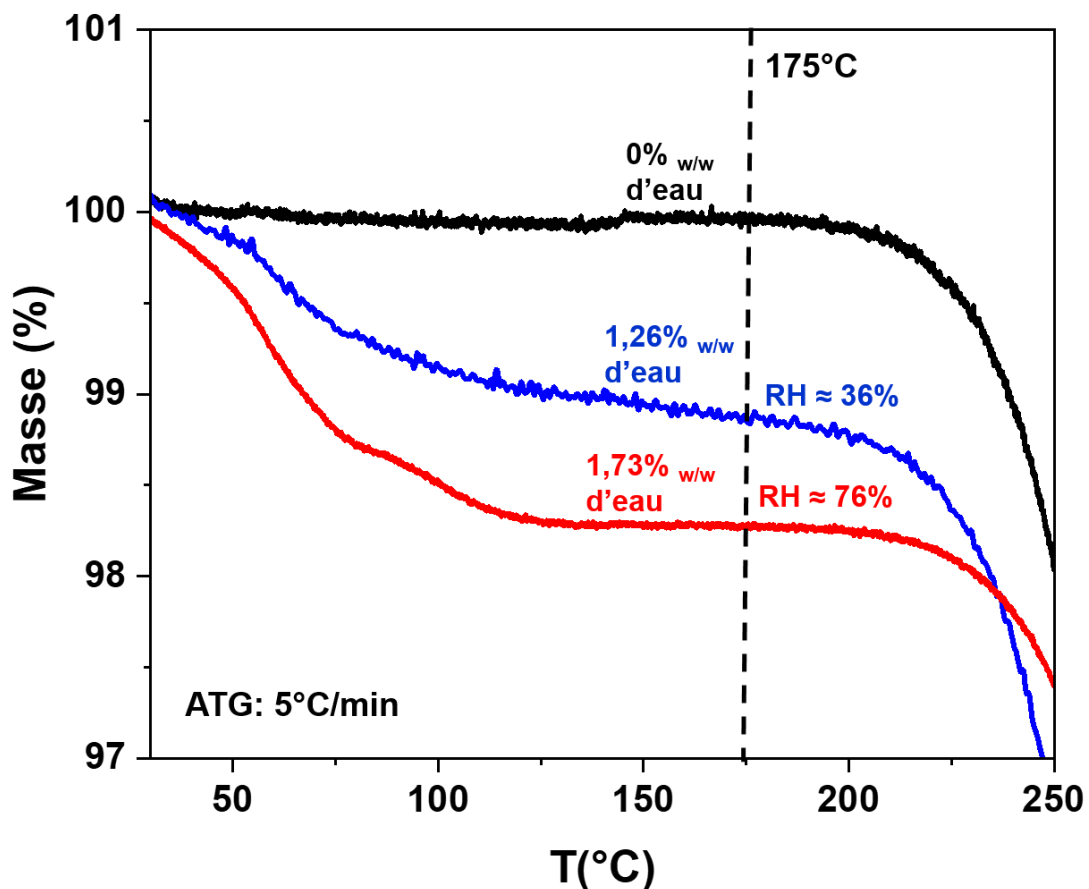


Figure 40 : Thermogrammes ATG montrant la perte de masse en fonction de la température de la Terfénadine commerciale (ligne noire) ainsi que celle des verres de Terfénadine recuits à différents taux d'humidité relative : 45 jours à RH ≈ 36% (ligne bleue) et 21 jours à RH ≈ 76% (ligne rouge). Afin de comparer ces résultats avec ceux obtenus par spectroscopie diélectrique, la teneur en eau a été mesurée à 175°C.

La figure 41-A montre les spectres diélectriques obtenus lors des enregistrements isothermes à - 20°C pour le verre recuit 45 jours à 36% d'humidité relative (ligne bleue), 21 jours à 76% d'humidité relative (ligne rouge) et un verre non recuit (ligne noire). On peut observer que l'intensité du processus S augmente fortement avec

l'augmentation de la teneur en eau. Par conséquent, nous pouvons relier le processus S à la présence d'eau, absorbée par l'échantillon pendant le recuit.

La figure 41-B montre également que la relaxation α se déplace vers les hautes fréquences au fur et à mesure que la teneur en eau de l'échantillon augmente. Cette augmentation de la mobilité dans la zone de transition vitreuse peut être attribuée à un effet de plastification car il est bien connu que l'eau est un excellent plastifiant [74-79]. Cette augmentation remarquable de la mobilité dans la zone de T_g est d'environ une décade pour l'échantillon contenant 1,26% d'eau et deux décades pour celui contenant 1,73% d'eau. Cela indique clairement que la matrice de Terfénadine change en raison de l'incorporation de molécules d'eau à l'intérieur de cette dernière. Dans une étude détaillée de l'indométacine (IMC) amorphe surfondue, Andronis et al [74], ont observé un comportement similaire, c'est-à-dire que l'augmentation de la teneur en eau réduisait considérablement le temps de relaxation de l'IMC amorphe. Les auteurs ont notamment pu mettre en évidence le fait que pour une teneur en eau de 1% dans l'IMC amorphe, la T_g est abaissée de 10°C [80].

Il faut cependant noter qu'alors que de nombreux travaux réalisés sur l'indométhacine [74] ou d'autres composés tels que le saccharose, le glucose [81], le lactose [82], le mésylate de lamotrigine [83] et la féléodipine [84], ont clairement établi un lien entre l'eau absorbée et la tendance à recristalliser du matériau, nous n'avons pas observé de corrélation directe entre la présence du mode S (ou l'effet de plastification du mode α) et la tendance à recristalliser de la Terfénadine amorphe recuite à température ambiante.

Par ailleurs, une simple mise à l'échelle de $\varepsilon''/\varepsilon''_{max}$ en fonction de F/F_{max} nous permet d'évaluer l'effet de l'eau sur les paramètres de forme du pic de la relaxation α . La figure 42 montre que les spectres des verres de Terfénadine préalablement recuits sous différentes conditions d'humidité relative se superposent au spectre du verre de Terfénadine non recuit. En d'autres termes, les paramètres de forme de la relaxation α sont tous deux indépendants de la teneur en eau du matériau. Cela suggère que la distribution des temps de relaxation reste la même au fur et à mesure que la teneur en eau dans le verre augmente. Par conséquent, la présence de l'eau ne génère pas plus d'hétérogénéité dans la dynamique principale de la Terfénadine.

Les expériences précédentes ont mis en évidence que lors d'un recuit à température ambiante, le verre de Terfénadine peut absorber une petite quantité d'eau qui est à l'origine du processus S et de la plastification de la relaxation principale α . Il est cependant frappant de constater que, comme le montre la figure 39, des traces de la relaxation S sont encore détectées après chauffage et recuit à 80°C et que la plastification de la dynamique principale est toujours observée à 95°C (cf. figure 37). De plus, une inspection minutieuse de la figure 38-B montre que le spectre du verre obtenu à partir de la fusion de la Terfénadine recuite 21 jours à RH = 76% puis recristallisée lors d'un chauffage antérieur, ne se superpose pas parfaitement avec celui du verre de Terfénadine non recuit. En effet, il existe un écart entre les deux spectres dans la gamme de fréquences située autour de 10² Hz qui peut être dû à un processus S résiduel.

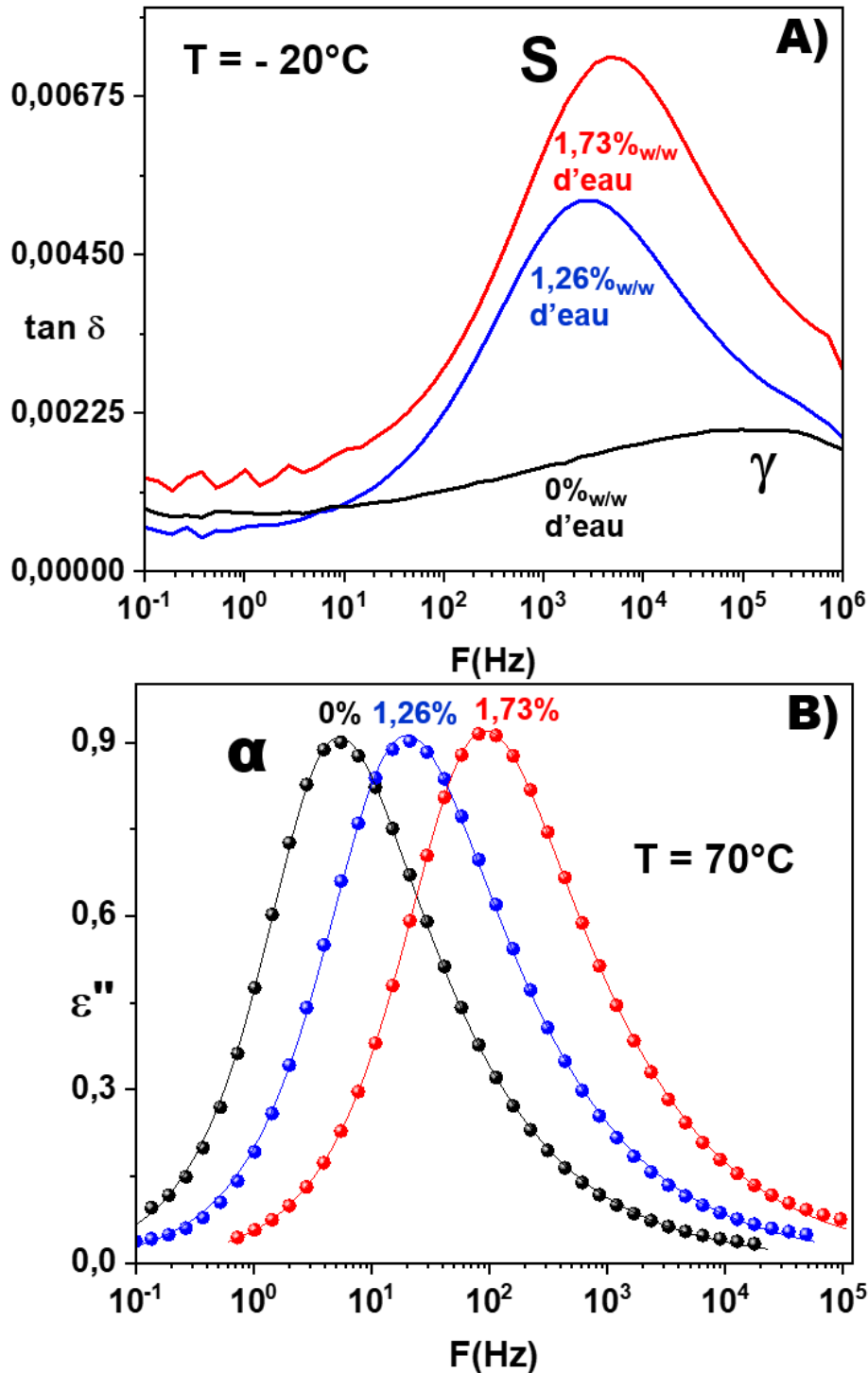


Figure 41 : **A)** Enregistrements à -20°C de $\tan \delta = \epsilon''/\epsilon'$ en fonction de la fréquence F , montrant les relaxations γ et S des verres de Terfenadine contenant respectivement 0%, 1,26% et 1,73% d'eau. **B)** Enregistrements à 70°C de ϵ'' en fonction de la fréquence F , dans le cas des verres de Terfenadine contenant respectivement 0%, 1,26% et 1,73% d'eau. Les lignes passant par les points expérimentaux correspondent à l'ajustement HN de la relaxation α après soustraction de la contribution σ_{dc} .

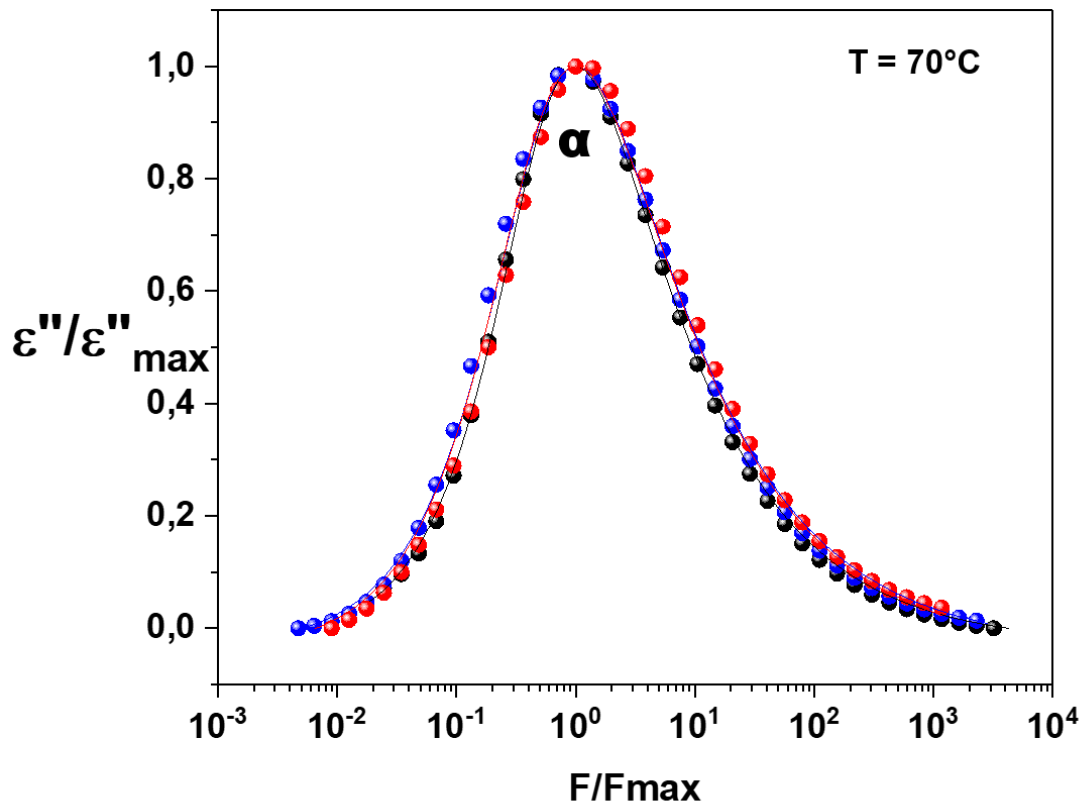


Figure 42 : Invariance de la forme du processus α illustrée par la superposition des 3 courbes de perte diélectrique enregistrées à 70°C pour les verres de Terfénadine contenant 0% (symboles noirs), 1,26% (symboles bleus) et 1,73% d'eau (symboles rouges). Chaque spectre est normalisé par les valeurs, à 70°C, de ε'' et F du maximum du processus α (après soustraction de la contribution σ_{dc}).

Pour mieux comprendre l'origine de cet écart, des enregistrements successifs à -20°C après des recuits de différents temps à 180°C ($T_m + 30^\circ\text{C}$) ont été réalisés en utilisant un verre de Terfénadine préalablement recuit 21 jours à $\text{RH} \approx 76\%$.

La figure 43 montre les spectres obtenus à -20°C . On peut clairement voir qu'après la première chauffe à 180°C (courbe bleue), la relaxation γ est caractérisée par un épaulement visible vers 10^2 Hz (gamme de fréquences située entre 10^1 et 10^4 Hz). La figure 43 suggère donc l'existence d'un processus S résiduel. On peut cependant remarquer que l'intensité de ce processus S résiduel diminue au fur et à mesure que le temps de recuit à 180°C augmente. Le résultat frappant est que l'échantillon doit être chauffé jusqu'à 180°C ($T_m + 30^\circ\text{C}$) et recuit à cette température pendant environ une heure pour retrouver la signature du verre de Terfénadine obtenu par trempe et non recuit à température ambiante (courbe noire). Cela indique qu'une quantité d'eau est restée piégée dans la Terfénadine jusqu'à 180°C (même si en très petite quantité) et a besoin de temps et d'un traitement thermique bien spécifique pour quitter l'échantillon. Certaines molécules d'eau absorbées lors du recuit du verre de Terfénadine à température ambiante seraient donc fortement liées par liaisons

hydrogènes aux molécules de Terfénaire (voir plus d'explications dans la section suivante).

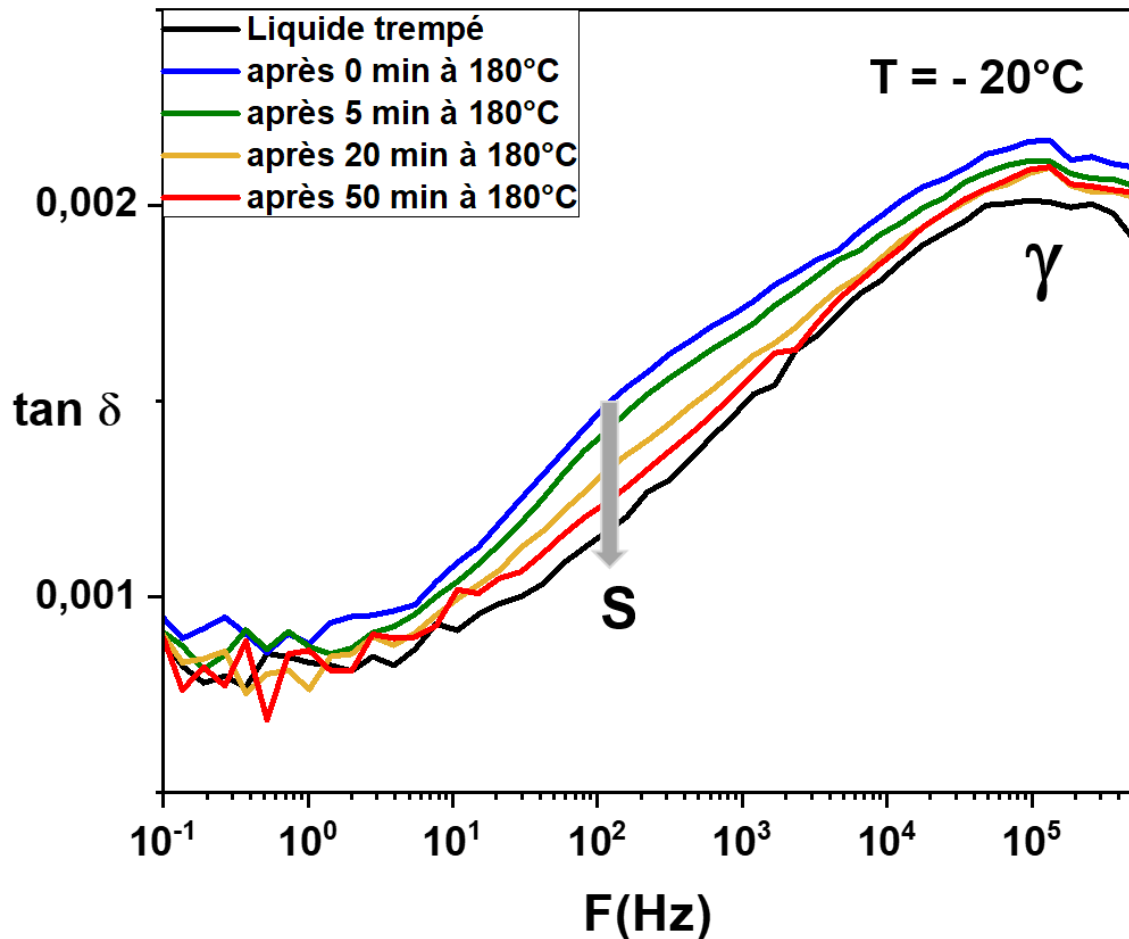


Figure 43 : Enregistrements à -20°C de $\tan \delta = \varepsilon'' / \varepsilon'$ en fonction de la fréquence, montrant la relaxation γ dans le cas du verre de Terfénaire obtenu par trempe du liquide et non recuit à température ambiante (courbe noire) et après un recuit de différents temps (0,5,20,50 min) à 180°C , du verre de Terfénaire préalablement stocké 21 jours dans un dessiccateur contenant une solution saturée de chlorure de sodium (76% d'humidité relative à température ambiante).

2.4.2 Comparaison avec les simulations de dynamique moléculaire

Des études menées en parallèle par simulation de dynamique moléculaire ont permis de confirmer l'hypothèse de l'existence de molécules d'eau très fortement liées à la Terfénadine. Quelques configurations instantanées à $T = 27^\circ\text{C}$ (300 K) d'un mélange Terfénadine/eau de concentration en eau égale à 1% w/w sont représentées sur la figure 44. Elles illustrent le type d'interactions qui peut exister entre la Terfénadine et l'eau dans un échantillon où une faible quantité d'eau est présente. Sur cette figure, on voit clairement plusieurs situations pour lesquelles une molécule d'eau est capable de former au moins transitoirement des liaisons hydrogènes avec deux (figure 44-a), trois (figure 44-b) ou même quatre (figure 44-c) molécules de Terfénadine. Bien entendu, des situations pour lesquelles les molécules d'eau ne forment qu'une seule ou même pas de liaisons hydrogènes sont également détectées. Le résultat le plus frappant est qu'une seule molécule d'eau puisse former simultanément quatre liaisons hydrogènes avec son entourage constitué de molécules de Terfénadine. Si on exclut la formation de liaisons hydrogènes très déformées ou bifurquées, c'est en fait le nombre maximum de liaisons hydrogènes qu'une seule molécule d'eau puisse former.

De façon plus quantitative, les calculs ont montré l'existence de deux catégories de molécules d'eau pour les systèmes très faiblement hydratés (1% w/w en eau) :

- Une majorité de molécules d'eau faiblement ou moyennement liées à la Terfénadine. Elles ne forment aucune, une ou deux liaisons hydrogènes avec la Terfénadine (voir figure 44-a). On peut supposer que ce type de molécules d'eau puisse facilement être éliminé de l'échantillon par un simple processus de chauffage/séchage.
- Une minorité de molécules d'eau beaucoup plus fortement liées et en quelque sorte « piégées » dans la matrice de Terfénadine. Elles forment trois ou quatre liaisons hydrogènes avec la Terfénadine (voir figure 44-b et c). Ce type de molécules d'eau pourrait être beaucoup plus difficile à éliminer sans un traitement spécifique de chauffage/séchage. Ces résultats semblent donc en bon accord avec les résultats de SDD expérimentaux et la grande difficulté d'éliminer l'eau de la Terfénadine sans un chauffage conséquent.

La figure 44 montre également que les liaisons hydrogènes entre l'eau et la Terfénadine proviennent principalement des sites polaires localisés près de la partie centrale de la molécule de Terfénadine (voir aussi figure 1). En d'autres termes, cela signifie que l'eau interagit préférentiellement avec la Terfénadine à travers le groupe hydroxyle -OH et l'atome d'azote situés au niveau de sa partie centrale flexible (voir figure 1). Dans une étude précédente [30], il a été montré que la mobilité moléculaire de cette partie centrale très flexible pouvait être reliée à la relaxation γ . Le fait que les molécules d'eau fortement piégées et à l'origine du processus S interagissent préférentiellement avec cette partie centrale (processus γ) pourrait expliquer le couplage particulier observé en diélectrique entre les modes S et γ .

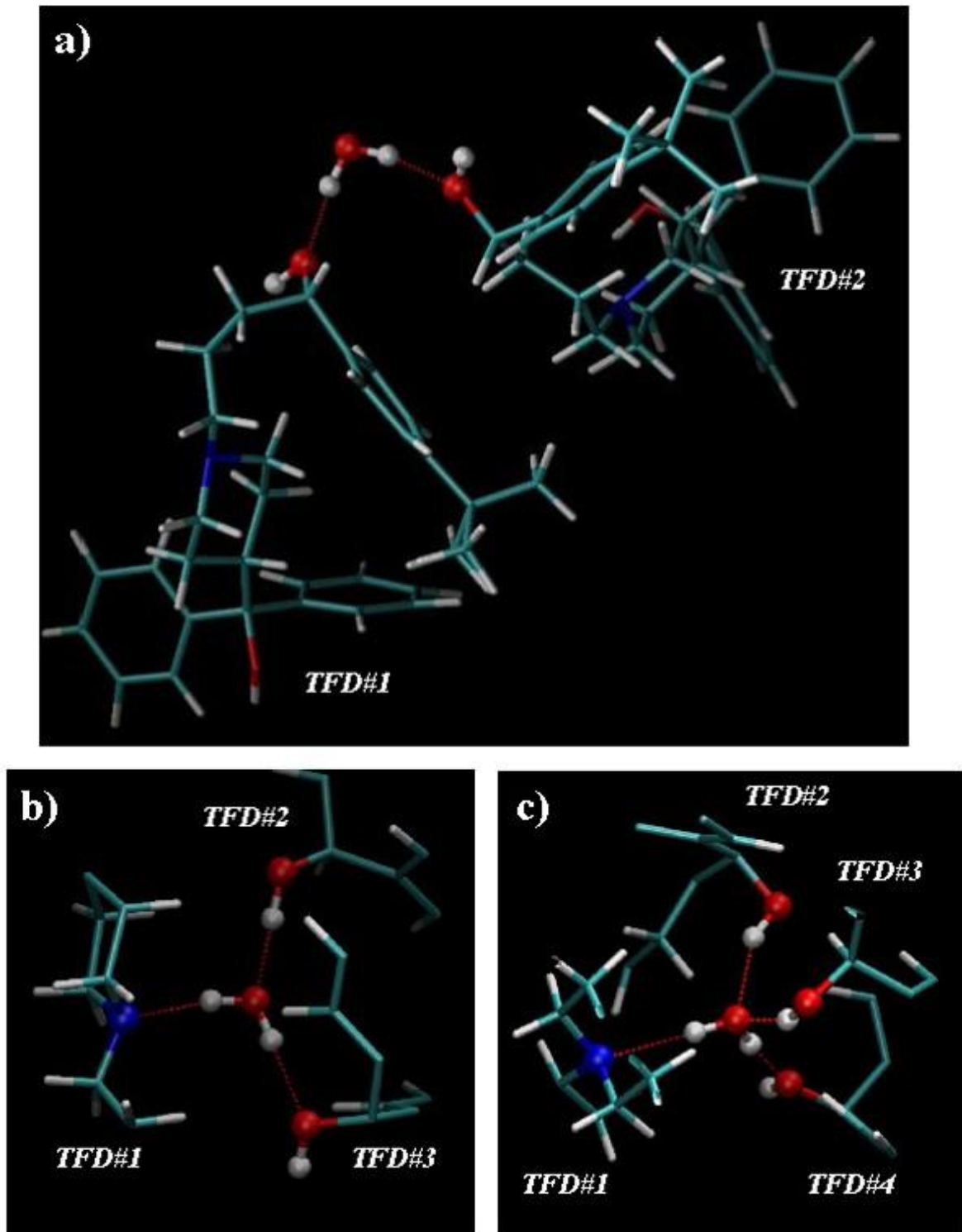


Figure 44 : Représentations de quelques configurations instantanées obtenues en modélisant par simulation de dynamique moléculaire un mélange Terfénadine/eau de concentration en eau égale à 1% w/w. Une molécule d'eau est capable de former deux (a), trois (b) ou quatre (c) liaisons hydrogènes avec les molécules de Terfénadine voisines.

2.4.3 Impact de la technique d'amorphisation sur l'absorption d'eau

La figure 45 montre une comparaison du processus S faite à -20°C entre le verre de Terfénadine obtenu par fusion/trempe non recuit et recuit 17 jours à température ambiante (RH = 36%) ou obtenu par un broyage (1h et 20h) à température ambiante puis conservé au réfrigérateur ($T= 4^{\circ}\text{C}$, RH = 70%) pendant environ un an. On observe que le mode S du verre obtenu par fusion/trempe et recuit à température ambiante est situé à plus hautes fréquences comparé à celui des verres obtenus par broyage. En d'autres termes, la teneur en eau du verre de Terfénadine obtenu par fusion/trempe et recuit 17 jours à température ambiante serait clairement supérieure à celle des verres obtenus par broyage stockés environ un an dans un environnement avec un taux d'humidité beaucoup plus élevé. Ces résultats paraissent assez surprenants car on aurait pu penser que les échantillons broyés absorbent plus d'eau à cause de leur surface spécifique très réactive [20]. De plus, il a été montré précédemment que l'eau absorbée par les échantillons broyés partait à la première chauffe à 50°C (voir section 2.4.1) ce qui suggère que cette eau est également peu liée à la matrice de Terfénadine broyée contrairement aux verres obtenus par fusion/trempe et recuits à température ambiante et RH = 36% dans lesquels les molécules d'eau (ou une partie d'entre elles au moins) semblent très liées.

Ces résultats soulèvent la question du lien entre la manière dont l'eau se lie à la matrice amorphe de Terfénadine et la nature exacte de l'état amorphe produit par broyage et par fusion/trempe. Plusieurs résultats obtenus dans le cadre de ce travail n'ont pas montré de différences majeures sur la structure (voir figure 14), la dynamique (voir figure 30) ou la thermodynamique de la transition vitreuse (voir figure 14) des amorphes produits par broyage ou fusion/trempe. Il est alors légitime de se demander si la morphologie des amorphes ne pourrait pas être responsable des différences observées sur l'hydrophobicité de la Terfénadine. En effet, Samra et al ont montré que l'eau semblait diffuser dans des billes de Terfénadine vitreuse uniquement à partir de défauts de surface (fissures, pores) [4]. De manière très spéculative, on pourrait suggérer que l'eau puisse entrer et aussi surtout sortir plus facilement des échantillons broyés en raison de leur plus grande surface spécifique. La possibilité qu'une partie de l'eau soit piégée comme dans le verre obtenu par fusion trempe serait alors limitée. D'autres investigations couplant expériences et simulations sont clairement nécessaires pour progresser davantage sur ce point.

On peut noter qu'il s'agit en fait d'une question très générale sur les différences de propriétés que présentent les matériaux amorphes produits par différentes techniques d'amorphisation comme fusion/trempe, broyage ou même par d'autres approches comme la lyophilisation ou l'atomisation [87, 88]. De nombreux travaux ont en effet montré que la microstructure et la dynamique de systèmes moléculaires amorphisés par différentes voies étaient en fait extrêmement similaires [89]. A partir d'images de microscopie électronique à balayage, ces travaux ont aussi cependant mis en évidence que ces amorphes présentaient des différences morphologiques très marquées.

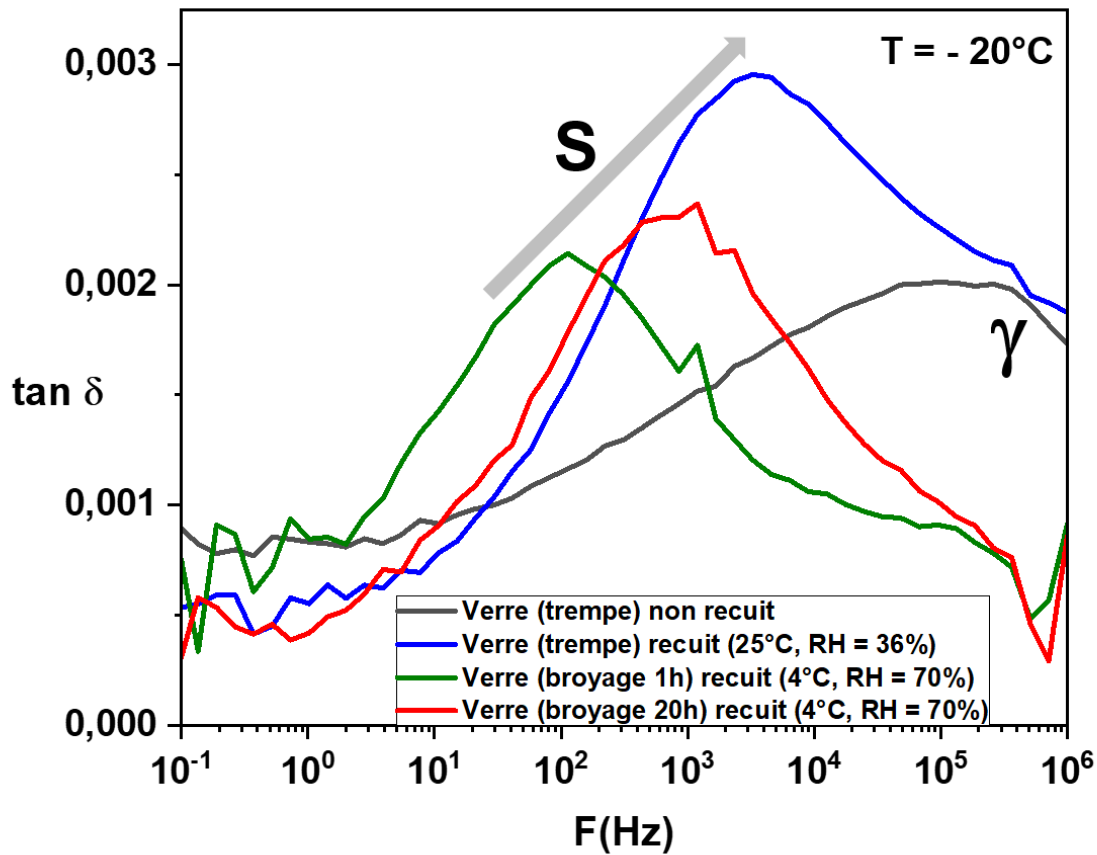


Figure 45 : Enregistrements à -20°C de $\tan \delta = \varepsilon'' / \varepsilon'$ en fonction de la fréquence F , montrant les relaxations S et γ dans le cas du verre de Terfénadine obtenu par fusion/trempe, non recuit (courbe noire) et recuit 17 jours à température ambiante ($\text{RH} = 36\%$) (courbe rouge), et du verre obtenu par broyage d'1h (courbe bleue) ou 20h (courbe verte) et conservé environ un an au réfrigérateur ($T = 4^\circ\text{C}$, $\text{RH} = 70\%$).

2.5 Conclusion

Dans ce chapitre, les propriétés structurales, dynamiques et thermodynamiques de la Terfénadine ont été étudiées ainsi que l'impact de la méthode de préparation de l'état amorphe (fusion/trempe et broyage). Ces travaux ont été menés à l'aide d'investigations croisées réalisées principalement par diffraction des rayons X, analyse thermique (DSC, ATG) et spectroscopie de relaxation diélectrique.

Nous avons montré qu'il est possible de vitrifier la Terfénadine par fusion/trempe par un refroidissement de 20°C/min. La transition vitreuse est caractérisée par une température $T_{g_{onset}} = 58 \pm 1^\circ\text{C}$ et un saut de chaleur spécifique $\Delta C_p = 0,56 \pm 0,01 \text{ J/g}^\circ\text{C}$. L'absence de recristallisation au cours du refroidissement et lors du réchauffage du verre démontre que la Terfénadine est un bon formateur de verre. Ceci s'explique par des domaines de nucléation et croissance bien séparés, le domaine de nucléation se situant probablement autour de la température ambiante puisque des verres recuits à cette température recristallisent au réchauffage. Nous avons également montré que la Terfénadine s'amorphise complètement par broyage à température ambiante en une heure. Les investigations thermodynamiques du verre obtenu par ces deux voies d'amorphisation n'ont pas révélé de différence au niveau des caractéristiques thermodynamiques de la transition vitreuse elle-même (valeur de T_g , largeur de T_g et saut de C_p). Le verre obtenu par broyage présente cependant une plus grande instabilité physique car on observe au chauffage la recristallisation. Celle-ci s'avère complexe de par sa forme (unimodale pour des temps de broyage inférieurs à 2h30 et bimodale pour des temps de broyage supérieurs) et sa nature puisqu'elle se fait vers un mélange de formes polymorphiques dont la proportion semble dépendre du temps de broyage. Des études complémentaires par spectroscopie infrarouge n'ont de plus détecté aucune modification chimique ou dégradation de la Terfénadine au cours de la fusion/trempe, du broyage ou au cours des études de vieillissement.

Par spectroscopie diélectrique, nous avons décrit la mobilité moléculaire de la Terfénadine amorphe obtenue par fusion/trempe. Nous avons suivi l'évolution en fonction de la température du temps de relaxation de la relaxation principale α sur près de 11 décades et montré qu'il nécessite d'être modélisé par deux lois de type VTFH, un changement de dynamique se produisant à la température $T_B = 90^\circ\text{C}$. L'indice de fragilité, $m = 112$, révèle le caractère très fragile de la Terfénadine. Cela renforce l'idée que la capacité d'un matériau à être vitrifié n'est pas corrélée à la fragilité comme cela a été suggéré par certaines études. Nous avons également établi l'existence d'une relaxation secondaire γ de type intra-moléculaire liée à des mouvements de la partie centrale très flexible et polaire de la molécule. Par ailleurs, aucune relaxation de type Johari-Goldstein β_{JG} n'a pu être clairement mise en évidence. Son amplitude pourrait cependant être trop faible et disparaître sous le recouvrement du mode α assez intense et du mode γ .

La comparaison de la mobilité moléculaire de la Terfénadine obtenue par fusion/trempe et par broyage mécanique montre que le comportement dynamique est faiblement impacté, même pour des temps de broyage longs. Cependant, la sensibilité de la spectroscopie diélectrique nous a permis de montrer que, dans le cas de la

Terfénadine amorphisée par broyage, la recristallisation observée au réchauffage n'est pas complète et qu'environ 1 à 2% de l'échantillon reste amorphe. Ce faible taux d'amorphe a une mobilité accrue conduisant à une diminution de 9°C de T_g . Ce comportement remarquable peut s'expliquer par un effet d'auto confinement de cette phase amorphe résiduelle dans les interstices constitués par les cristallites environnantes. Des expériences complémentaires sont nécessaires afin de déterminer la cause exacte de cet effet observé uniquement dans le cas du matériau broyé.

Enfin, dans le verre obtenu par fusion/trempe et recuit à température ambiante, une relaxation secondaire supplémentaire (relaxation S) a été détectée. Cette relaxation a été reliée à la dynamique d'eau absorbée dont la présence de 1 à 2% a été aussi confirmée par ATG. Ce résultat souligne une différence importante d'affinité avec l'eau de l'état amorphe et de l'état cristallin hydrophobe. Une étude très détaillée du mode S a pu mettre en évidence que : i) son intensité et sa fréquence caractéristique augmente avec la teneur en eau absorbée par le matériau pendant le recuit à température ambiante et ii) que ce mode secondaire a une énergie d'activation de 50 kJ/mol qui est la valeur rapportée pour les processus habituellement observés en diélectrique et associés à l'influence de l'eau [90]. De manière concomitante, la présence de ce mode dans le verre recuit correspond aussi à une diminution du temps caractéristique de la relaxation α dans le liquide sous-refroidi communément associée à un effet de plastification. De manière remarquable, il a été aussi montré que pour éliminer complètement cette relaxation S, il faut maintenir le système environ une heure 30°C au-dessus de la température de fusion pour retrouver au refroidissement, la signature d'un verre de Terfénadine non recuit. Ce résultat étayé de simulations de dynamique moléculaire menées en parallèle a permis de montrer l'existence d'une petite fraction de molécules d'eau très fortement liées par liaisons hydrogènes aux molécules de Terfénadine via les deux sites polaires délimitant la partie centrale flexible des molécules et ainsi piégées dans la matrice de Terfénadine.

2.6 Références

- [1]. Álvarez-Bautista, A.; Duarte, C. M. M.; Mendizábal, E.; Katime, I. Controlled delivery of drugs through smart pH-sensitive nanohydrogels for anti-cancer therapies: synthesis, drug release and cellular studies. *Des. Monomers Polym.* **2016**, *19*, 319-329.
- [2]. Hait, W. N.; Gesmonde, J. F.; Murren, J. R.; Yang, J. M.; Chen, H. X.; Reiss, M. Terfenadine (Seldane): a new drug for restoring sensitivity to multidrug resistant cancer cells. *Biochem. pharmacol.* **1993**, *45*, 401.
- [3]. An, L.; Li, D.-D.; Chu, H.-X.; Zhang, Q.; Wang, C.-L.; Fan, Y.-H.; Song, Q.; Ma, H.-D.; Feng, F.; Zhao, Q.-C. Terfenadine combined with epirubicin impedes the chemo-resistant human non-small cell lung cancer both in vitro and in vivo through EMT and Notch reversal. *Pharmacological Research.* **2017**, *124*, 105-115.
- [4]. Badwan, A. A.; Al-Kaysi, H. N.; Owais, L. B.; Sheikh-Salem, M.; Arafat, T. A., *Tefénadine In Analytical profiles of drug substances: Florey, K., Ed. Academic Press, 1990, . Elsevier B.V: 1991; Vol. vol.19, p pp 627-662.*
- [5]. Samra, R. M.; Buckton, G. The crystallisation of a model hydrophobic drug (terfenadine) following exposure to humidity and organic vapours. *Int. J. Pharm.* **2004**, *284*, 53-60.
- [6]. Canotilho, J.; Costa, F. S.; Sousa, A. T.; Redinha, J. S.; Leitao, M. L. P. Calorimetric study of polymorphic forms of terfenadine. *Thermochim. Acta.* **1997**, *299*, 1-6.
- [7]. Leitão, M.; Canotilho, J.; Cruz, M.; Pereira, J.; Sousa, A.; Redinha, J. Study of Polymorphism From DSC Melting Curves; Polymorphs of Terfenadine. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2002**, *68*, 397-412.
- [8]. Hakanen, A.; Laine, E. Characterization of two terfenadine polymorphs and a methanol solvate: kinetic study of the thermal rearrangement of terfenadine from the methanol solvate to the lower melting polymorph. *Thermochim. Acta.* **1995**, *248*, 217-227.
- [9]. Yoshihashi, Y.; Kitano, H.; Yonemochi, E.; Terada, K. Quantitative correlation between initial dissolution rate and heat of fusion of drug substance. *Int. J. Pharm.* **2000**, *204*, 1-6.
- [10]. Yang, T.; Prakash, C.; Roden, D. M.; Snyders, D. J. Mechanism of block of a human cardiac potassium channel by terfenadine racemate and enantiomers. *Br. J. Pharmacol.* **1995**, *115*, 267-274.
- [11]. Roozeboom, H. W. B. Löslichkeit und Schmelzpunkt als Kriterien für racemische Verbindungen, pseudoracemische Mischkristalle und inaktive Konglomerate. *Z. Für Phys. Chem.* **1899**, *28U*, 494.
- [12]. Jean Jacques; André Collet; Wilen, S. H., *Enantiomers, racemates, and resolutions.* Wiley, Ed. 1981.
- [13]. Reddy, I. K.; Mehvar, R., *Chirality in drug design and development.* CRC Press: 2004.
- [14]. Yonemochi, E.; Hoshino, T.; Yoshihashi, Y.; Terada, K. Evaluation of the physical stability and local crystallization of amorphous terfenadine using XRD–DSC and micro-TA. *Thermochim. Acta.* **2005**, *432*, 70-75.
- [15]. Ikeda, Y.; Hirayama, T.; Terada, K. Application of thermally stimulated current measurement to the polymorphic characterization of drug substances. *Thermochim. Acta.* **2005**, *431*, 195-199.
- [16]. Leitão, M. L. P.; Canotilho, J.; Ferreira, S. C.; Sousa, A. T.; Redinha, J. S. Effect of solvent and temperature on solution-crystallized terfenadine. *Thermochim. Acta.* **2004**, *411*, 53-60.
- [17]. Murdande, S. B.; Pikal, M. J.; Shanker, R. M.; Bogner, R. H. Solubility Advantage of Amorphous Pharmaceuticals: II. Application of Quantitative Thermodynamic Relationships for Prediction of Solubility Enhancement in Structurally Diverse Insoluble Pharmaceuticals. *Pharm. Res.* **2010**, *27*, 2704-2714.
- [18]. Descamps, M., *Disordered pharmaceuticals materials.* Wiley: 2016.
- [19]. Warren, B. E. X-ray determination of the structure of liquids and glass *Journal of Applied Physics.* **1937**, *8*, 645-654.
- [20]. Yu, L. Surface mobility of molecular glasses and its importance in physical stability. *Adv. Drug. Delivery Rev.* **2016**, *100*, 3-9.

- [21]. Willart, J.-F.; Durand, M.; Briggner, L.-E.; Marx, A.; Danède, F.; Descamps, M. Solid-State Amorphization of Linaprazan by Mechanical Milling and Evidence of Polymorphism. *J. Pharm. Sci.* **2013**, *102*, 2214-2220.
- [22]. Descamps, M.; Willart, J. F. Perspectives on the amorphisation/milling relationship in pharmaceutical materials. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2016**, *100*, 51-66.
- [23]. Chatteraj, S.; Bhugra, C.; Telang, C.; Zhong, L.; Wang, Z.; Sun, C. Origin of Two Modes of Non-isothermal Crystallization of Glasses Produced by Milling. *Pharm. Res.* **2012**, *29*, 1020-1032.
- [24]. Trasi, N.; Byrn, S. Mechanically Induced Amorphization of Drugs: A Study of the Thermal Behavior of Cryomilled Compounds. *AAPS PharmSciTech.* **2012**, *13*, 772-84.
- [25]. Zhu, L.; Jona, J.; Nagapudi, K.; Wu, T. Fast Surface Crystallization of Amorphous Griseofulvin Below T_g. *Pharm. Res.* **2010**, *27*, 1558-1567.
- [26]. Zhu, L.; Wong, L.; Yu, L. Surface-Enhanced Crystallization of Amorphous Nifedipine. *Mol. Pharm.* **2008**, *5*, 921-926.
- [27]. Trasi, N. S.; Byrn, S. R. Mechanically Induced Amorphization of Drugs: A Study of the Thermal Behavior of Cryomilled Compounds. *AAPS PharmSciTech.* **2012**, *13*, 772-784.
- [28]. Havriliak, S.; Negami, S. A complex plane analysis of α -dispersions in some polymer systems. *J. Polym. Sci., Part C: Polym. Symp.* **1966**, *14*, 99-117.
- [29]. Cole, K. S.; Cole, R. H. Dispersion and Absorption in Dielectrics I. Alternating Current Characteristics. *J. Chem. Phys.* **1941**, *9*, 341-351.
- [30]. Dudognon, E.; Bama, J.-A.; Affouard, F. Molecular Mobility of Terfenadine: Investigation by Dielectric Relaxation Spectroscopy and Molecular Dynamics Simulation. *Mol. Pharm.* **2019**, *16*, 4711.
- [31]. Vogel, H. The law of the relation between the viscosity of liquids and the temperature. *Phys. Z.* **1921**, *22*, 645-646.
- [32]. Fulcher, G. S. Analysis of Recent Measurements of the Viscosity of Glasses. *J. Am. Ceram. Soc.* **1925**, *8*, 339-355.
- [33]. Tammann, G. H., W. Die Abhängigkeit der Viskosität von der Temperatur bei Unterkühlten Flüssigkeiten. *ZAAC.* **1926**, *156*, 245-257.
- [34]. Adam, G.; Gibbs, J. H. On the Temperature Dependence of Cooperative Relaxation Properties in Glass Forming Liquids. *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 139-146.
- [35]. Kauzmann, W. The nature of the glassy state and the behaviour of liquids at low temperatures. *Chem. Rev.* **1948**, *43*, 219-256.
- [36]. Schönhal, A. Evidence for a universal crossover behaviour of the dynamic glass transition. *Europhys. Lett.* **2001**, *56*, 815-821.
- [37]. Knapik, J.; Wojnarowska, Z.; Grzybowska, K.; Hawelek, L.; Sawicki, W.; Wlodarski, K.; Markowski, J.; Paluch, M. Physical Stability of the Amorphous Anticholesterol Agent (Ezetimibe): The Role of Molecular Mobility. *Mol. Pharm.* **2014**, *11*, 4280-4290.
- [38]. Angell, C. A. Strong and Fragile Liquids.; In *Relaxations in complex systems*; Ngai, K. L., Wright, G. B., Eds.; Naval Research Laboratory: Washington DC. **1985**, pp 3-12.
- [39]. Wang, L. M.; Angell, C. A.; Richert, R. Fragility and thermodynamics in nonpolymeric glass-forming liquids. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 074505.
- [40]. Chen, Z.; Zhao, L.; Tu, W.; Li, Z.; Gao, Y.; Wang, L. M. Dependence of calorimetric glass transition profiles on relaxation dynamics in non-polymeric glass formers. *J. Non-Cryst. Solids.* **2016**, *433*, 20-27.
- [41]. Atawa, B.; Correia, N. T.; Couvrat, N.; Affouard, F.; Coquerel, G.; Dargent, E.; Saiter, A. Molecular mobility of amorphous N-acetyl- α -methylbenzylamine and Debye relaxation evidenced by dielectric relaxation spectroscopy and molecular dynamics simulations. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 702-717.
- [42]. 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*, 112-130.
- [43]. 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*, 3787-3806.

- [44]. Senkov, O. N. Correlation between fragility and glass-forming ability of metallic alloys. *Phys. Rev. B* **2007**, *76*, 104202.
- [45]. Angell, C. A. The old problems of glass and the glass transition, and the many new twists. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1995**, *92*, 6675-6682.
- [46]. Adam, G.; Gibbs, J. H. On the temperature dependence of cooperative relaxation properties in glass-forming liquids. *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 139-146.
- [47]. Yu, L. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *48*, 27-42.
- [48]. Angell, C. A. Entropy and Fragility in Supercooling Liquids. *J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol.* **1997**, *102*, 171-185.
- [49]. Kohlrausch, R. I. Theorie des elektrischen Rückstandes in der Leidener Flasche. *Pogg. Ann. Phys. Chem.* **1854**, *91*, 179-214.
- [50]. Williams, G.; Watts, D. C. Non-Symmetrical Dielectric Relaxation Behaviour Arising from a Simple Empirical Decay Function. *Trans. Faraday Soc.* **1970**, *66*, 80-85.
- [51]. Alvarez, F.; Alegria, A.; Colmenero, J. Relationship between the time-domain Kohlrausch-Williams-Watts and frequency-domain Havriliak-Negami relaxation functions. *Phys. Rev. B* **1991**, *44*, 7306-7312.
- [52]. Böhmer, R.; Ngai, K. L.; Angell, C. A.; Plazek, D. J. Nonexponential relaxations in strong and fragile glass formers. *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 4201-4209.
- [53]. Williams, G.; Watts, D. C.; Dev, S. B.; North, A. M. Further considerations of non symmetrical dielectric relaxation behaviour arising from a simple empirical decay function. *Trans. Faraday Soc.* **1971**, *67*, 1323-1335.
- [54]. Johari, G. P.; Goldstein, M. Viscous Liquids and the Glass Transition. II. Secondary Relaxations in Glasses of Rigid Molecules. *J. Chem. Phys.* **1970**, *53*, 2372-2388.
- [55]. Johari, G. P.; Goldstein, M. Viscous Liquids and the Glass Transition. III. Secondary Relaxations in Aliphatic Alcohols and Other Nonrigid Molecules. *J. Chem. Phys.* **1971**, *55*, 4245-4252.
- [56]. Ngai, K. L., *Relaxation and Diffusion in Complex Systems*. Springer: New York: 2011.
- [57]. Lunkenheimer, P.; Wehn, R.; Riegger, T.; Loidl, A. Excess wing in the dielectric loss of glass formers: further evidence for a β -relaxation. *J. Non-Cryst. Solids* **2002**, *307-310*, 336-344.
- [58]. Ngai, K. L. An extended coupling model description of the evolution of dynamics with time in supercooled liquids and ionic conductors. *J. Phys. Condens. Matter* **2003**, *15*, S1107-S1125.
- [59]. Duvvuri, K.; Richert, R. Dynamics of glass-forming liquids. VI. Dielectric relaxation study of neat decahydro-naphthalene. *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 4414-4418.
- [60]. Ngai, K.; Tsang, K. Y. Similarity of relaxation in supercooled liquids and interacting arrays of oscillators. *Phys. Rev. E* **1999**, *60*, 4511.
- [61]. Ngai, K. L.; Paluch, M. Classification of secondary relaxation in glass-formers based on dynamic properties. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 857-873.
- [62]. Kudlik, A.; Tschirwitz, C.; Benkhof, S.; Blochowicz, T.; Rössler, E. Slow secondary relaxation process in supercooled liquids. *Europhys. Lett.* **1997**, *40*, 649.
- [63]. Ngai, K.; Lunkenheimer, P.; Leon, C.; Schneider, U.; Brand, R.; Loidl, A. Nature and properties of the Johari-Goldstein β -relaxation in the equilibrium liquid state of a class of glass-formers. *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 1405-1413.
- [64]. Giordano, M.; Loporini, D.; Tosi, M. Non equilibrium phenomena in supercooled fluids, glasses and amorphous materials. *World Science, Singapore*. **1996**.
- [65]. Wojnarowska, Z.; Grzybowska, K.; Hawelek, L.; Dulski, M.; Wrzalik, R.; Gruszka, I.; Paluch, M.; Pienkowska, K.; Sawicki, W.; Bujak, P.; Paluch, K. J.; Tajber, L.; Markowski, J. Molecular Dynamics, Physical Stability and Solubility Advantage from Amorphous Indapamide Drug. *Mol. Pharm.* **2013**, *10*, 3612-3627.
- [66]. Adrjanowicz, K.; Grzybowska, K.; Kaminski, K.; Hawelek, L.; Paluch, M.; Zakowiecki, D. Comprehensive studies on physical and chemical stability in liquid and glassy states of telmisartan (TEL): solubility advantages given by cryomilled and quenched material. *Philos. Mag.* **2011**, *91*, 1926-1948.

- [67]. Willart, J.-F.; Carpentier, L.; Danède, F.; Descamps, M. Solid-State Vitrification of Crystalline Griseofulvin by Mechanical Milling. *J. Pharm. Sci.* **2012**, *101*, 1570-1577.
- [68]. Schammé, B.; Monnier, X.; Couvrat, N.; Delbreilh, L.; Dupray, V.; Dargent, E.; Coquerel, G. Insights on the Physical State Reached by an Active Pharmaceutical Ingredient upon High-Energy Milling. *J. Phys. Chem. B.* **2017**, *121*, 5142-5150.
- [69]. Xia, X.; Zhong, Z.; Weng, G. J. Maxwell–Wagner–Sillars mechanism in the frequency dependence of electrical conductivity and dielectric permittivity of graphene-polymer nanocomposites. *Mech. Mater.* **2017**, *109*, 42-50.
- [70]. Jackson, C. L.; McKenna, G. B. Vitrification and crystallization of organic liquids confined to nanoscale pores: Nanostructured materials. *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 2128-2137.
- [71]. Jackson, C. L.; McKenna, G. B. The glass transition of organic liquids confined to small pores. *J. Non-Cryst. Solids.* **1991**, *131*, 221-224.
- [72]. Kremer, F.; Huwe, A.; Schönhals, A.; Rózański, S. A. Molecular Dynamics in Confining Space. In Broadband Dielectric Spectroscopy. *Kremer, F., Schönhals, A., Eds.; Springer:Berlin.* **2003**, pp 170-224
- [73]. Donth, E. Relaxation dynamics in liquids and disordered materials. *Springer Series in Materials Science: Berlin.* **2001**, vol. 48.
- [74]. Andronis, V.; Zograf, G. The Molecular Mobility Of Supercooled Amorphous Indomethacin As A Function Of Temperature And Relative Humidity. *Pharm. Res.* **1998**, *15*, 835-842.
- [75]. Hancock, B. C.; Zograf, G. The Relationship Between the Glass Transition Temperature and the Water Content of Amorphous Pharmaceutical Solids. *Pharm. Res.* **1994**, *11*, 471-477
- [76]. Blasi, P.; D'Souza, S. S.; Selmin, F.; Deluca, P. P. Plasticizing effect of water on poly(lactide-co-glycolide). *J. Control. Release.* **2005**, *108*, 1-9.
- [77]. Aso, Y.; Yoshioka, S.; Kojima, S. Relationship between Water Mobility, Measured as Nuclear Magnetic Relaxation Time, and the Crystallization Rate of Amorphous Nifedipine in the Presence of Some Pharmaceutical Excipients. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1065-1067.
- [78]. Chan, R. K.; Pathmanathan, K.; Johari, G. P. A. Dielectric Relaxation In The Liquid And Glassy States Of Glucose And Its Water Mixtures. *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 6358-6362.
- [79]. Mehta, M.; Kothari, K.; Ragoonanan, V.; Suryanarayanan, R. Effect of Water on Molecular Mobility and Physical Stability of Amorphous Pharmaceuticals. *Mol. Pharm.* **2016**, *13*, 1339.
- [80]. Andronis, V.; Yoshioka, M.; Zograf, G. Effects of Sorbed Water on the Crystallization of Indomethacin from the Amorphous State. *J. Pharm. Sci.* **1997**, *86*, 346-351.
- [81]. Makower, B.; Dye, W. B. Sugar Crystallization, Equilibrium Moisture Content And Crystallization Of Amorphous Sucrose And Glucose. *J. Agric. Food Chem.* **1956**, *4*, 72-77.
- [82]. Kedward, C. J.; MacNaughtan, W.; Mitchell, J. R. Crystallization Kinetics Of Amorphous Lactose As A Function Of Moisture Content Using Isothermal Differential Scanning Calorimetry. *J. Food Sci.* **2000**, *65*, 324-328.
- [83]. Schmitt, E.; Davis, C. W.; Long, S. T. Moisture-Dependent Crystallization Of Amorphous Lamotrigine Mesylate. *J. Pharm. Sci.* **1996**, *85*, 1215-1219.
- [84]. Konno, H.; Taylor, L. S. Ability of different polymers to inhibit the crystallization of amorphous felodipine in the presence of moisture. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 969-978.
- [85]. Ferry, J. D., *Viscoelastic Properties of Polymers.* Wiley: New York, 1980.
- [86]. Hodge, R. M.; Bastow, T. J.; Edward, G. H.; Simon, G. P.; Hill, A. J. Free Volume and the Mechanism of Plasticization in Water-Swollen Poly(vinyl alcohol). *Macromolecules.* **1996**, *29*, 8137-8143.
- [87]. Tang, X.; Pikal, M. J. Design of Freeze-Drying Processes for Pharmaceuticals: Practical Advice. *Pharm. Res.* **2004**, *21*, 191-200.
- [88]. Ashgriz, N., *Handbook of Atomization and Sprays Theory and Applications.* 1st ed. 2011. ed.; Springer US: New York, 2011.

- [89]. Ngono, F.; Cuello, G. J.; Jiménez-Ruiz, M.; Willart, J.-F.; Guerain, M.; Wildes, A. R.; Stunault, A.; Hamoudi-Ben Yelles, C.-M.; Affouard, F. Morphological and Structural Properties of Amorphous Lactulose Studied by Scanning Electron Microscopy, Polarized Neutron Scattering, and Molecular Dynamics Simulations. *Mol. Pharm.* **2020**, *17*, 10-20.
- [90]. Cervený, S.; Schwartz, G.; Bergman, R.; Swenson, J. Glass Transition and Relaxation Processes in Supercooled Water. *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *93*, 245702.

Chapitre 3 : Le Polyvinylpyrrolidone

Ce chapitre est consacré à la caractérisation du polymère modèle choisi pour ce travail de thèse, le polyvinylpyrrolidone (PVP K12). Même si ce polymère est bien connu de l'industrie pharmaceutique, son comportement reste complexe principalement en raison de son hygroscopicité.

Après une brève présentation du matériau, nous réaliserons dans une deuxième partie une étude détaillée des caractéristiques structurales et thermodynamiques du PVP utilisé dans ce travail. Nous nous intéresserons en particulier aux effets d'un broyage de 10h réalisé dans un broyeur planétaire à billes ("Pulverisette 7" de Fritsch, cf. techniques expérimentales en annexes) à température ambiante (400 trs/min).

Une troisième partie sera consacrée à une investigation détaillée de la dynamique du verre mais aussi de celle du liquide sous-refroidi, très peu étudiée jusqu'alors. Nous caractériserons également l'influence de l'eau ainsi que les effets du broyage sur cette mobilité moléculaire.

3.1 Présentation du PVP

Le Polyvinylpyrrolidone (PVP), également appelée Povidone, est un polymère synthétisé par polymérisation du 1-vinyl-2-pyrrolidone (N-vinylpyrrolidone) [1, 2] dont les propriétés chimiques sont reportées dans le tableau 1. Cette réaction de polymérisation a été brevetée pour la première fois par W. Reppe en 1939 [3]. Le PVP obtenu est un polymère linéaire, soluble dans l'eau, dont la structure chimique est représentée sur la figure 1. Dans le commerce, plusieurs grades de PVP sont disponibles. Ceux-ci sont référencés par rapport à la valeur d'un indice noté K qui représente une fonction complexe liée à la viscosité relative des solutions aqueuses de PVP [4]. La valeur K est donc indirectement liée à la masse moléculaire moyenne du polymère considéré. Dans la gamme des PVP solubles développés par BASF (Kollidon @) pour une distribution dans l'industrie pharmaceutique, on trouve ainsi les PVP K12, K17, K30 et K90 qui correspondent aux masses molaires moyennes en masse reportées dans le tableau 2.

L'une des principales caractéristiques du PVP est sa solubilité dans des solvants [4, 5] qui vont de solvants extrêmement hydrophiles, tel que l'eau, aux liquides hydrophobes, tel que le butanol [4, 6]. Il possède également une capacité remarquable à interagir avec une grande variété de composés organiques et inorganiques, une bonne biocompatibilité et une non-toxicité pour les tissus vivants [7]. Il s'agit de la raison pour laquelle il a été largement utilisé dans le domaine biomédical, les secteurs industriels cosmétiques et alimentaires qui sont étroitement liés à la santé [8]. Dans le domaine cosmétique, il est utilisé comme fixateur capillaire, émulsifiant et dans le secteur agro-alimentaire comme additif alimentaire [9]. Dans l'industrie pharmaceutique, Le PVP est utilisé pour ses propriétés stabilisatrices, mais aussi comme agent liant dans de nombreux comprimés pharmaceutiques [6, 9]. Il présente également des caractéristiques très avantageuses telles que de bonnes propriétés de formation de films et une bonne adhérence à diverses substances [9].

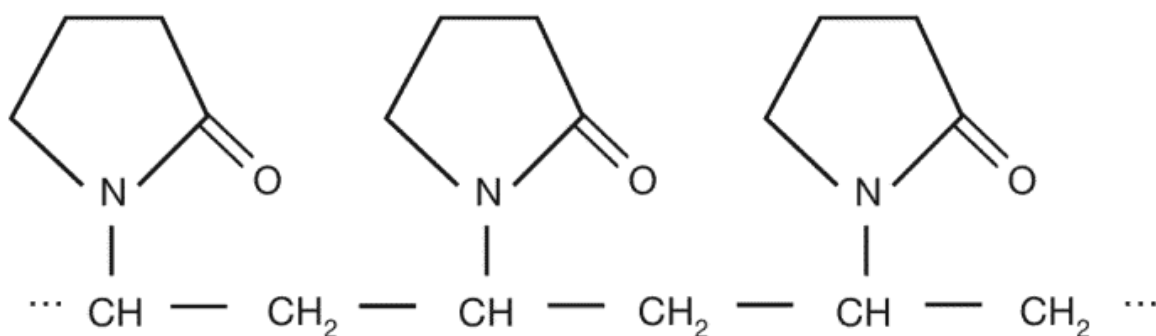


Figure 1 : Représentation de la structure chimique des chaînes du PVP [4]

Caractéristiques chimiques du N-Vinylpyrrolidone (PubChem CID : 6917)	
Formule chimique	C₆H₉NO
Masse molaire (g/mol)	111,144
Masse volumique (g/cm³)	1,23 – 1,29

Tableau 1 : Caractéristiques physico-chimiques du monomère constituant le PVP.

Grades de PVP	Masse molaire moyenne en masse (g/mol)
PVP K12	2000 – 3000
PVP K17	7000 – 11000
PVP K25	28000 – 34000
PVP K30	44000 – 54000
PVP K90	1000000 – 1500000

Tableau 2 : Distribution des masses molaires moyennes en masse du PVP en fonction du grade du polymère [4, 6].

Le PVP utilisé pour cette thèse est le PVP K12 PF (PF : Pyrogen Free) qui est commercialisé par BASF. Il sera noté PVP K12 dans la suite du manuscrit. Il s'agit du polymère qui possède la plus petite taille de chaîne moléculaire des PVPs commercialisés. Il se présente physiquement sous forme de poudre blanche. C'est un polymère hygroscopique [4] et amorphe avec une $T_g = 110^\circ\text{C}$ [2]. Cette T_g élevée fait de lui un bon candidat pour la réalisation des dispersions solides amorphes polymère-principe actif [10, 11].

3.2 Caractérisation structurale et thermodynamique du PVP K12

La figure 2 montre les diffractogrammes de rayons X, enregistrés à température ambiante, du PVP commercial ainsi que de celui broyé 10h à température ambiante. Les deux diffractogrammes sont parfaitement superposables et se caractérisent par une absence de pics de Bragg. Cela traduit, d'une part, que le PVP est effectivement amorphe et, d'autre part, que le broyage n'induit aucun changement structural détectable par cette technique. Le diffractogramme est caractérisé par un halo de diffusion bimodal montrant deux bosses clairement séparées dont l'une est à $2\theta = 12^\circ$ (pré-pic) et l'autre à $2\theta = 20^\circ$ (pic principal). L'intensité du pré-pic est légèrement supérieure à celle du halo de diffusion principal.

A partir de simulations de dynamique moléculaire, Busselez et al [12] ont montré que ces deux pics correspondraient à deux organisations structurales très différentes : i) le pré-pic serait associé à une distance caractéristique de l'ordre de 10 Å séparant les chaînes principales et ii) le halo principal correspondrait à la distance caractéristique de l'ordre de 5 Å séparant les groupes latéraux du PVP. Les différentes corrélations sont illustrées sur la figure 3. Dans la section 3.4.1, on discutera le lien entre ces deux types d'organisation et les différentes dynamiques détectées par spectroscopie de relaxation diélectrique.

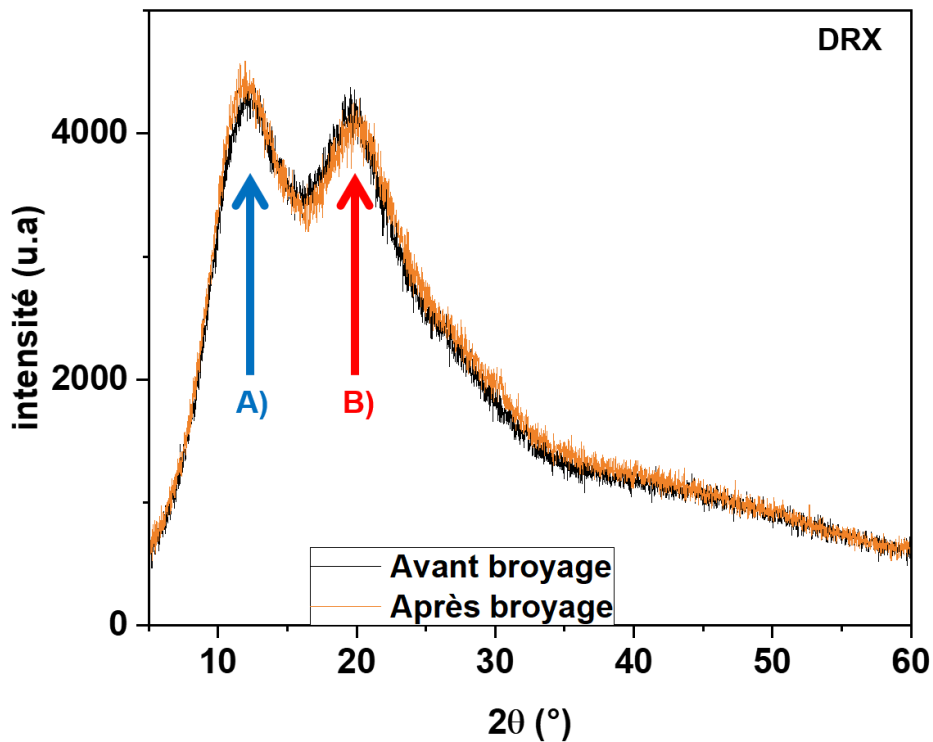


Figure 2 : Diffractogrammes de rayons X enregistrés à température ambiante du PVP K12 commercial avant et après un broyage de 10h à température ambiante. **A)** et **B)** désignent les corrélations illustrées sur la figure 3.

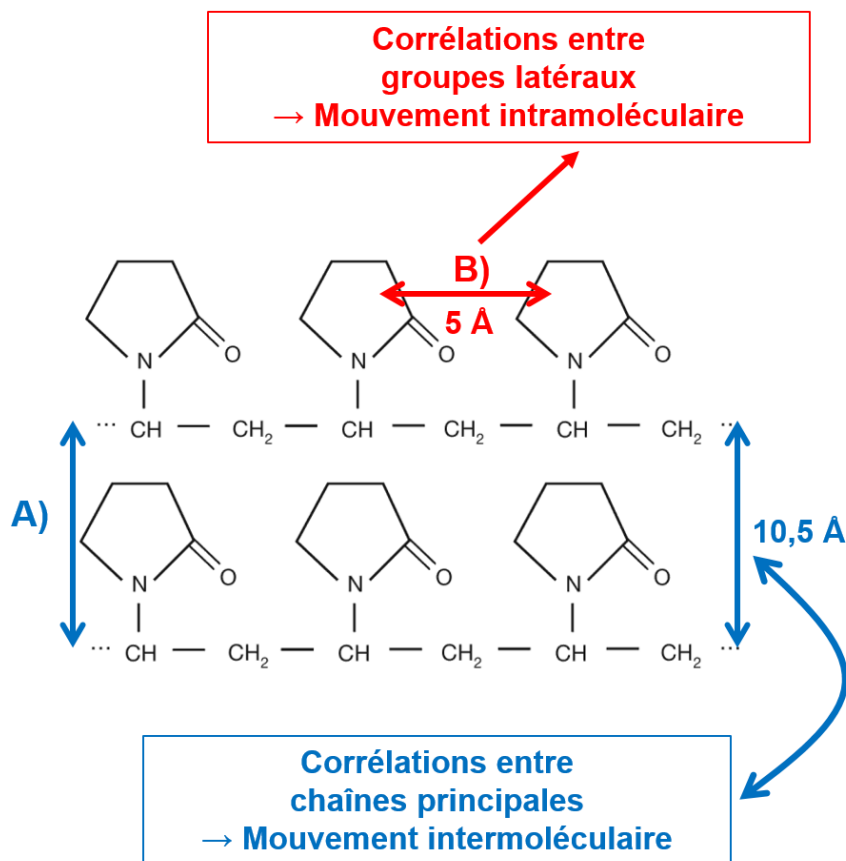


Figure 3 : Illustration des différentes corrélations existantes dans le PVP [13].

La figure 4 montre les courbes d'analyse thermogravimétrique (ATG) du PVP commercial, broyé et non broyé, enregistrées lors d'une chauffe à 5°C / min. On observe une perte de masse qui se produit en deux étapes. Dans un premier temps, on a une perte de masse continue de la température ambiante jusqu'à environ 60°C, suivie d'une deuxième perte de masse qui débute légèrement à 200°C mais se produit surtout à partir de 350°C. Le PVP étant hygroscopique [4], la première perte de masse peut alors être attribuée à la perte de l'eau absorbée. Les mesures de la teneur en eau des deux échantillons ont été effectuées à 100°C. Le PVP broyé 10h a une teneur en eau de 9,5% en masse soit environ 2,5 % de plus que le PVP non broyé. Cette différence peut s'expliquer par le fait que suite au broyage, la surface spécifique devient beaucoup plus réactive, ce qui augmente la propension du PVP à absorber de l'eau. La deuxième perte de masse est due à la dégradation chimique du PVP. Les travaux publiés par Loria-Bastarrachea et al [8] concernant cette dégradation rapportent que le principal produit volatil lors de la dégradation thermique du PVP est le vinylpyrrolidone [8]. Cela implique que le mécanisme prédominant lors de la dégradation thermique de ce polymère, est la dépolymérisation en monomère de la chaîne principale [8]. Ces résultats nous permettent de conclure que le PVP est thermiquement stable jusqu'à 200°C et que le broyage mécanique n'influence pas cette stabilité thermique.

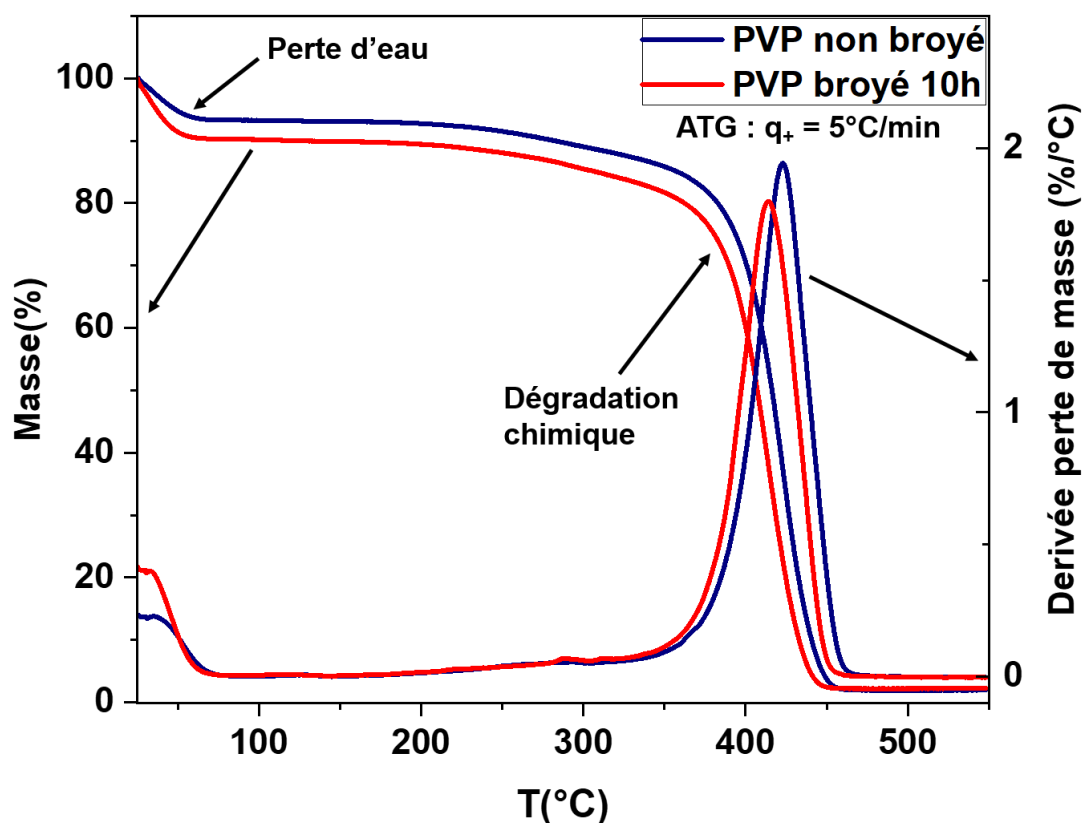


Figure 4 : Thermogramme ATG enregistré lors d'un chauffage à 5°C/min ainsi que sa dérivée en fonction de la température, du PVP avant (courbe bleue) et après broyage de 10h à température ambiante (courbe rouge).

La figure 5 montre les enregistrements par chromatographie d'exclusion stérique du PVP K12 avant et après broyage. Sur cette figure, le premier pic (pic 1) est caractéristique du polymère et les suivants sont souvent caractéristiques des additifs ou du solvant utilisé.

On observe que le pic 1 caractéristique du polymère est identique dans les deux cas. Il se produit sur une plage de temps comprise entre 25 et 30 min. L'analyse de ces chromatogrammes permet d'obtenir les résultats reportés dans le tableau 3. Ils montrent que les masses molaires moyennes en nombre (M_n) et en masse (M_w) sont assez proches dans les deux cas. Cela indique que la distribution de taille des chaînes de PVP, représentée par l'indice de polymolécularité, est la même que ce soit pour le PVP non broyé ou broyé 10h à température ambiante. En d'autres termes, le broyage mécanique n'altère pas la longueur des chaînes de PVP. Toutefois, il convient de signaler que les masses molaires moyennes en masse obtenues dans le tableau 3 sont environ 4 fois inférieures à celles présentées dans le tableau 2 dans le cas du PVP K12. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que l'affinité de la solution de PVP avec la colonne utilisée lors de l'expérience n'est pas la même que celle du standard utilisé (solution de polystyrène PS) pour l'obtention de la courbe de calibration. Cela ne permet donc pas d'obtenir la masse molaire « réelle » du polymère mais seulement de comparer les PVP broyé et non-broyé et montrer que le broyage ne casse pas les chaînes.

Résultats	Pic 1 (Non broyé)	Pic 1 (Broyé)	Marqueur
Masse calculée (µg)	297,72	295,91	0,00
Masses molaires (g/mol)			
Mn	531 ± 37	536 ± 37	n/a
Mw	657 ± 46	672 ± 47	n/a
Mz	762 ± 53	784 ± 54	n/a
M (moyenne)	304 ± 1	296 ± 1	32,0 ± 0,3 32,7 ± 0,3
Polymolécularité			
Mw/Mn	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,2	n/a
Mz/Mn	1,4 ± 0,3	1,5 ± 0,3	n/a

Tableau 3 : Récapitulatif des résultats de chromatographie d'exclusion stérique réalisée pour le PVP K12 avant et après un broyage de 10h à température ambiante.

M_n représente la moyenne des masses molaires pondérées par le nombre de chaînes de chaque longueur, M_w représente la moyenne des masses molaires pondérées par la masse de chaînes de chaque longueur et M_z représente la masse molaire moyenne de centrifugation (ou de sédimentation). L'indice de polymolécularité représente la distribution de taille des chaînes du polymère.

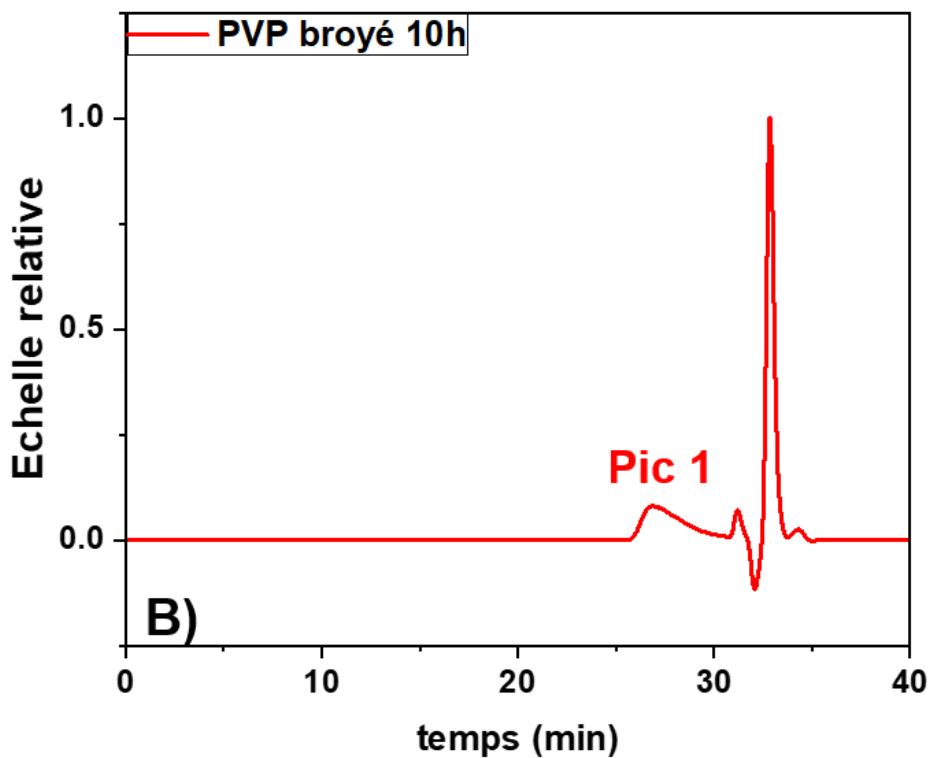
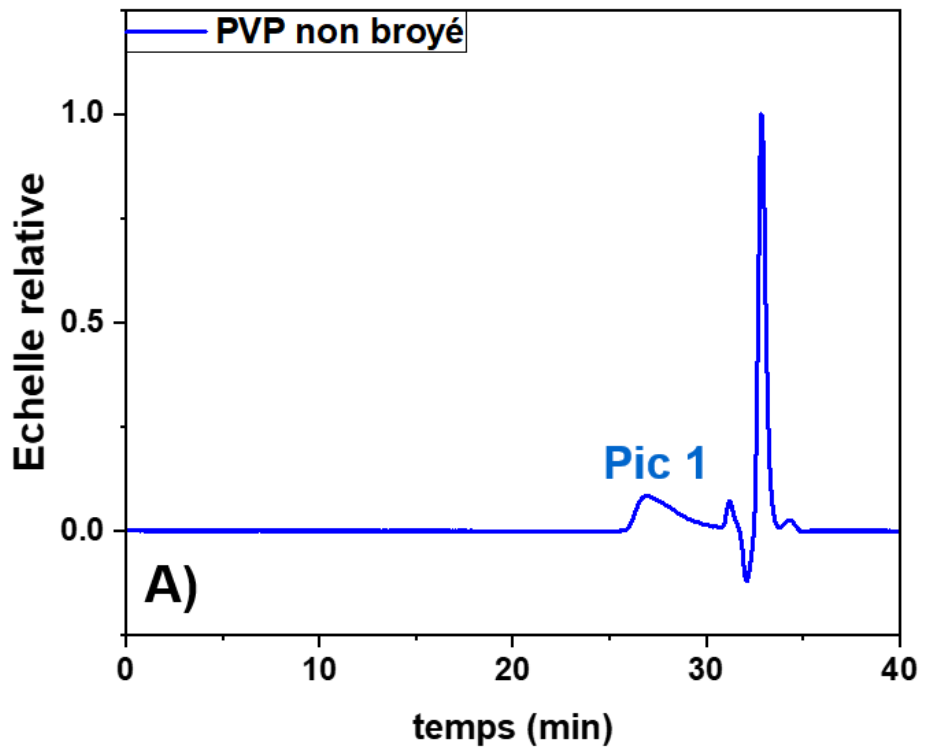


Figure 5 : Chromatogramme du PVP non broyé (en bleu) et broyé (en rouge) obtenu par chromatographie d'exclusion stérique. Le solvant de dilution du PVP est le THF (Tétrahydrofurane) et le marqueur est le toluène.

La figure 6 montre les thermogrammes de DSC modulée du PVP avant et après un broyage de 10h à température ambiante, enregistrés lors d'une chauffe à $5^{\circ}\text{C}/\text{min} \pm 0,531^{\circ}\text{C}/40\text{s}$.

Sur le flux de chaleur réversible, on observe pour le PVP non broyé, un large saut de chaleur spécifique (C_p) entre 80°C et 120°C , caractéristique de la transition vitreuse. La température de transition vitreuse est $T_{g_{onset}} = 100 \pm 1^{\circ}\text{C}$ ($T_{g_{middle}} = 106 \pm 1^{\circ}\text{C}$) et l'amplitude du saut de chaleur spécifique à T_g est égale à $\Delta C_p = 0,34 \pm 0,02 \text{ J/g}^{\circ}\text{C}$. Ces valeurs sont comparables à celles trouvées dans la littérature [2]. On observe également que, pour le PVP broyé, la transition vitreuse survient à la même température et avec la même amplitude. Cela est confirmé par l'analyse fine de la dérivée du flux de chaleur réversible dans la zone de T_g , qui montre également que la largeur de la transition vitreuse reste inchangée. Cela indique que le broyage mécanique n'altère pas les propriétés thermodynamiques du PVP (valeur de T_g , amplitude et largeur du saut de C_p), et donc indirectement, que l'opération de broyage ne modifie pas la masse molaire du PVP en cassant les chaînes. Cela est en bon accord avec les résultats de chromatographie présentés précédemment.

En résumé, le PVP est un matériau amorphe qui ne subit pas de transformations structurales ou chimiques notables lors d'une opération de broyage mécanique à haute énergie contrairement à d'autres polymères tels que le poly(méthyl méthacrylate) (PMMA) et le poly(éthylène-alt-propylène) (PEP) où les études présentes dans la littérature [14, 15] ont clairement démontré qu'un broyage mécanique de 10h de ces matériaux engendrait une réduction substantielle de la masse molaire (les chaînes de polymère plus longues se cassant préférentiellement).

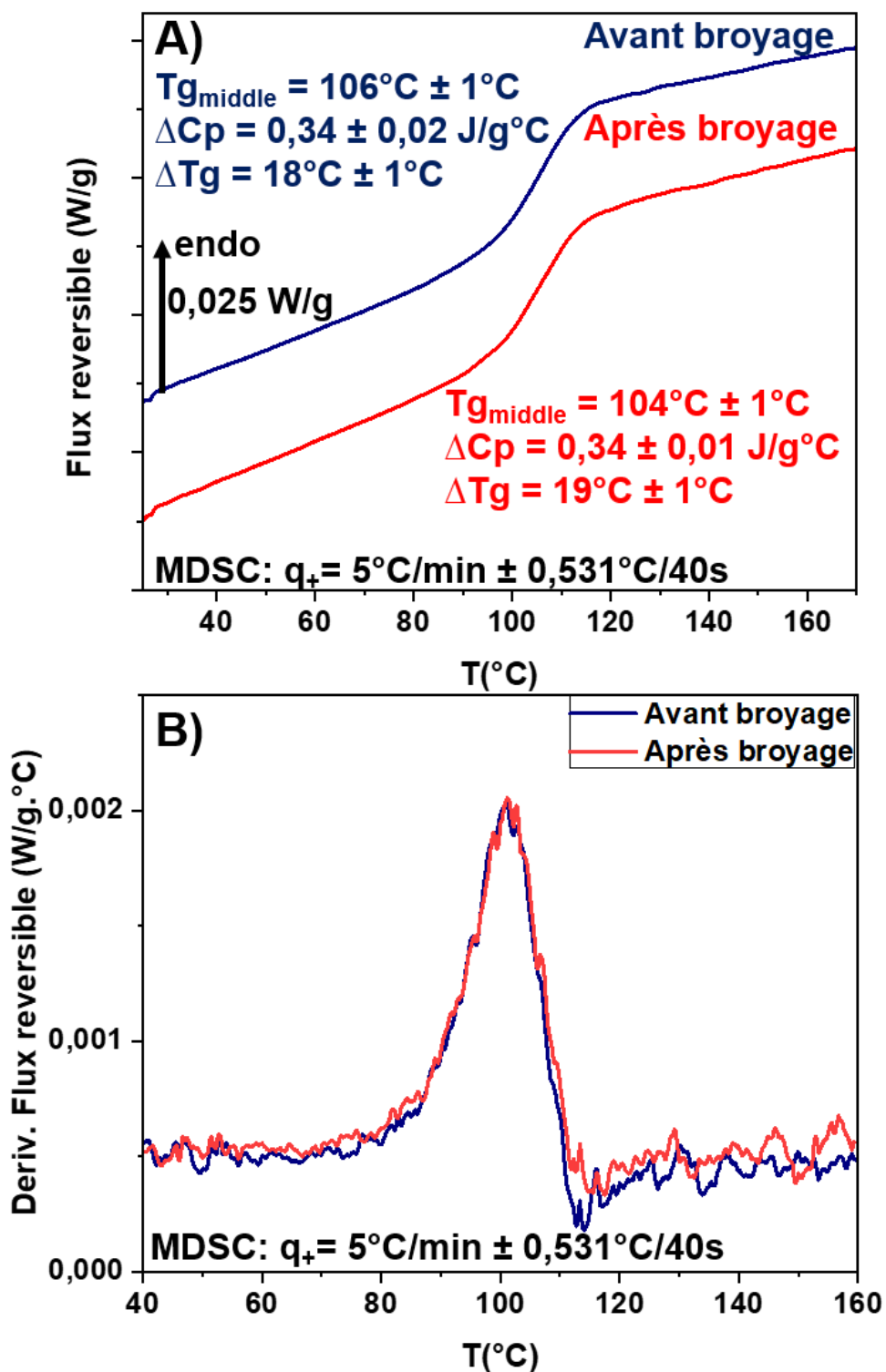


Figure 6 : **A)** Thermogrammes (flux de chaleur réversible) enregistrés en DSC modulée lors d'un chauffage à $5^{\circ}\text{C}/\text{min} \pm 0,531^{\circ}\text{C}/40\text{s}$ du PVP commercial avant et après broyage. **B)** Dérivée en température du flux de chaleur réversible correspondant.

3.3 Etude de la dynamique du PVP K12

Le PVP est un polymère modèle qui a fait l'objet de très nombreuses études fondamentales et appliquées. Cependant, malgré la littérature abondante dévolue à ce polymère, sa dynamique reste complexe et pas complètement décrite. Cela tient au fait que ce matériau est hygroscopique et que son comportement dynamique dépend de la teneur en eau. Les études menées par Cervený et al [9] sur des mélanges PVP/eau ont permis d'assez bien clarifier la dynamique à l'état vitreux en montrant l'existence, pour le PVP sec, de deux relaxations secondaires (une d'origine intra- et l'autre d'origine inter-moléculaire), et, en présence d'eau, de deux relaxations secondaires attribuées aux mouvements localisés des molécules d'eau. La dynamique du liquide surfondu est beaucoup moins bien étudiée/comprise à cause de la conductivité élevée et des problèmes de polarisation d'électrode apparaissant à hautes températures en spectroscopie diélectrique et qui ont empêché jusqu'ici, à notre connaissance, de résoudre le mode α du PVP sec. Par ailleurs, la gamme de températures de transition vitreuse des PVP commercialisés est très large (en raison des longueurs de chaînes très différentes), ce qui peut modifier la dynamique principale, surtout pour les PVP de grades relativement faibles comme le PVP K12.

Dans cette partie, on se propose donc d'analyser la mobilité moléculaire du PVP K12 par SDD, ainsi que l'effet du broyage sur les différentes relaxations.

3.3.1 Mise en évidence des différentes relaxations et influence du broyage

3.3.1.1 Dynamique sous T_g

Pour l'étude de la mobilité moléculaire par SDD, environ 60 mg de PVP commercial ont été placés entre deux électrodes en or (diamètre 20 mm) avec des espaceurs en quartz (épaisseur 50 μm) pour éviter le contact entre les deux électrodes. La figure 7 montre des enregistrements isothermes entre 10^{-1} et 10^6 Hz pour une plage de température comprise entre -100°C et 20°C . On voit un mode de relaxation bien défini et assez intense qui glisse vers les hautes fréquences au fur et à mesure que la température augmente. Compte tenu du caractère hygroscopique du PVP (teneur en eau de 7%, cf. chapitre 4) ce mode de relaxation pourrait être dû à l'eau absorbé par l'échantillon. Dans le but de vérifier cette hypothèse, des déshydratations progressives ont été effectuées sur cet échantillon dans la plage de température comprise entre -110°C et 80°C . Pour cela, quatre séries successives d'enregistrements isothermes de 4 min ont été réalisées, allant de -110°C à respectivement 60°C , 70°C , 80°C et 80°C .

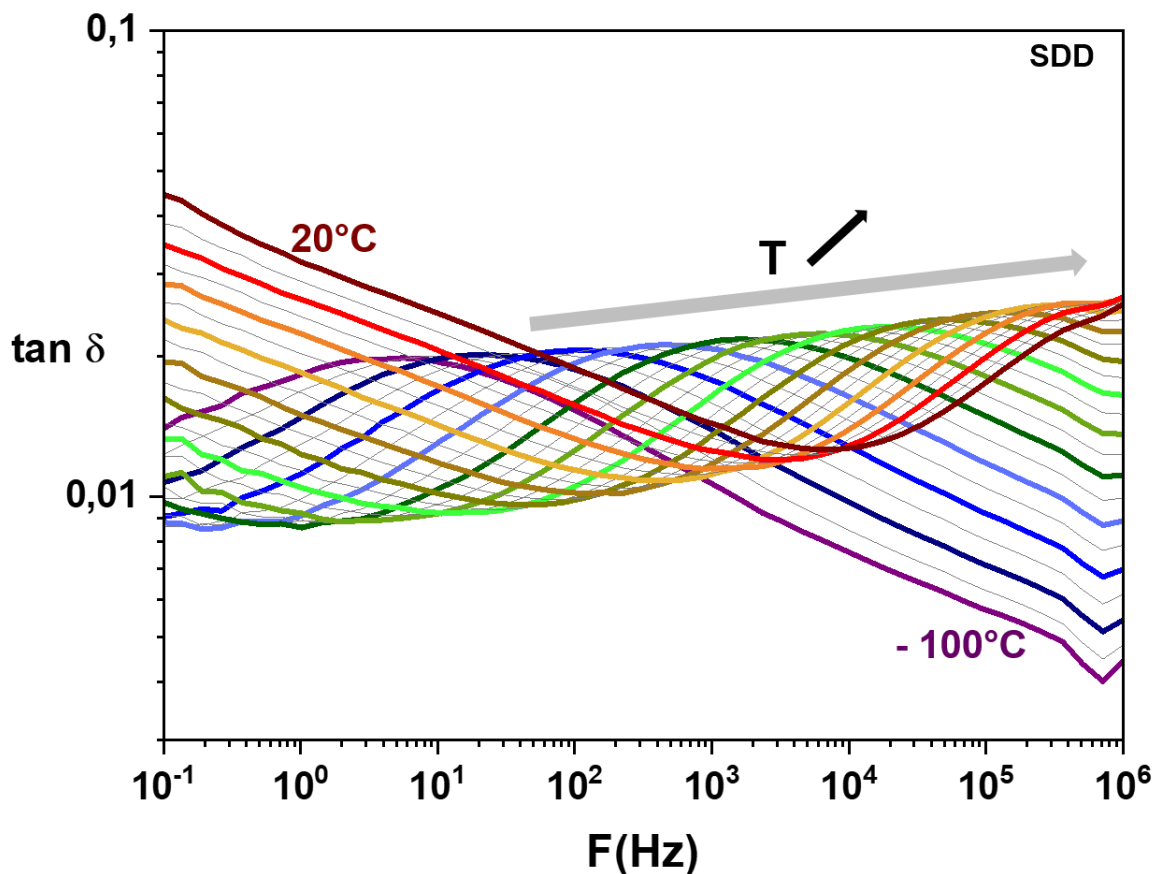


Figure 7 : Enregistrements de $\tan \delta = \varepsilon'' / \varepsilon'$ en fonction de la fréquence F , réalisés entre -100°C et 20°C (par pas de 5°C) dans le cas du PVP commercial.

La figure 8 montre les enregistrements obtenus à -60°C lors de chaque cycle. On observe que lors de ces cycles de chauffe, le processus de relaxation décrit précédemment se déplace vers les basses fréquences et son amplitude diminue. Après le troisième cycle, c'est-à-dire la première chauffe de -110°C jusqu'à 80°C , ce mode de relaxation disparaît complètement. Ce comportement est donc typique d'un mode de relaxation influencé par l'eau absorbée [16, 17]. Cette relaxation peut donc être assignée à la réorientation locale des molécules d'eau absorbée au cours du stockage à température ambiante, à l'intérieur de la matrice PVP. L'élimination progressive de ces molécules lors des cycles successifs de déshydratation entraîne ainsi la disparition du mode. Ce mode de relaxation sera appelé par la suite w .

On observe également sur la figure 8, qu'en disparaissant, le mode w laisse place à un nouveau mode à plus hautes fréquences (entre 10^4 et 10^5 Hz), deux fois moins intense. Ce nouveau mode sera appelé par la suite δ .

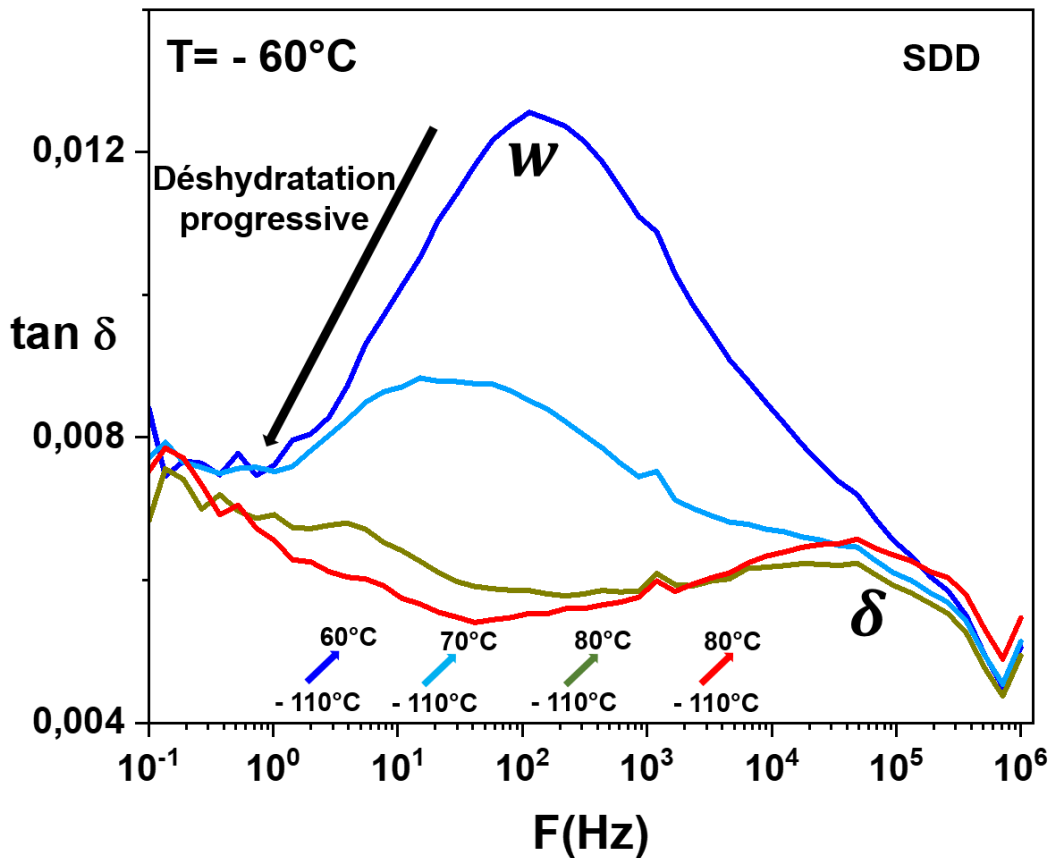


Figure 8 : Enregistrements dans le cas du PVP non broyé, de $\tan \delta = \varepsilon'' / \varepsilon'$ à -60°C au cours de cycles de chauffes successifs dans la plage de température allant de -110°C jusqu'à 80°C par pas de 5°C .

La figure 9 montre une comparaison à -60°C de la dynamique du PVP broyé et non broyé avant et après déshydratation. Sur la figure 9-A, on observe clairement qu'avant la déshydratation, le mode w est plus intense dans le cas du PVP broyé que dans celui non broyé. Ce résultat suggère la présence d'une plus grande quantité d'eau dans l'échantillon broyé en accord avec les résultats obtenus par ATG (voir figure 4). De plus, on constate également que pour l'échantillon broyé, le mode w apparaît à plus hautes fréquences. Cela signifie que l'augmentation de la quantité d'eau dans l'échantillon, augmente aussi leur mobilité. Ce point sera discuté ultérieurement.

Sur la figure 9-B, on observe que le processus δ apparaît dans la même plage fréquentielle que ce soit pour le PVP broyé que pour celui non broyé. Cela signifie que le broyage mécanique n'a pas d'influence notable sur ce processus de relaxation.

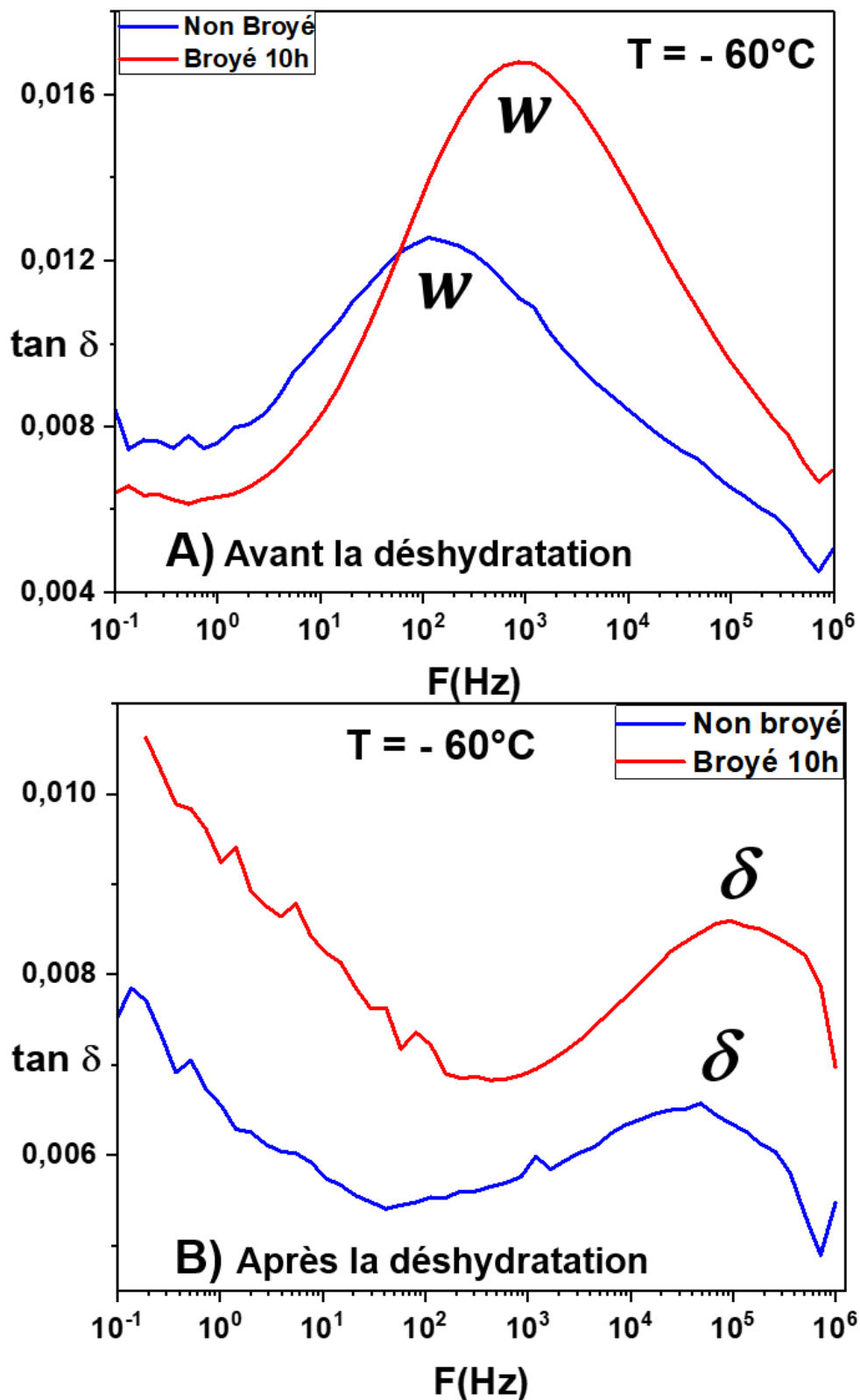


Figure 9 : Enregistrements de $\tan \delta = \varepsilon'' / \varepsilon'$ réalisés à -60°C dans le cas du PVP broyé (en rouge) et non broyé (en bleu) : **A)** avant la déshydratation montrant le mode w . **B)** après la déshydratation montrant le mode δ .

A la suite de la déshydratation complète du PVP, des analyses ont été effectuées dans une plage de température comprise entre -100°C et 95°C par pas de 5°C . La figure 10 montre les enregistrements réalisés dans le cas du PVP non broyé dans cette plage de température pour des fréquences allant de 10^{-1} à 10^6 Hz. On observe le mode δ obtenu après la déshydratation qui apparaît vers 10^3 Hz à -100°C et qui se déplace vers les hautes fréquences lorsque la température augmente. A plus basses fréquences (hautes températures), on voit apparaître un nouveau mode de relaxation que nous appellerons γ , qui entre dans la fenêtre vers 10°C et glisse également vers les hautes fréquences au fur et à mesure que la température augmente.

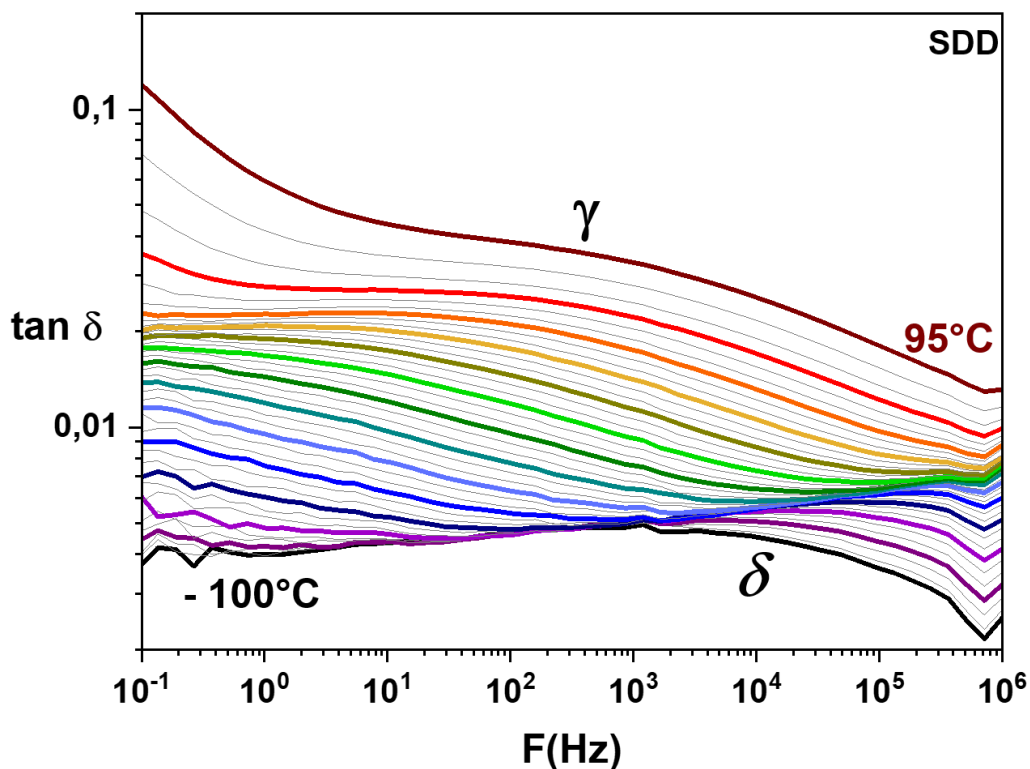


Figure 10 : Enregistrements de $\tan \delta = \varepsilon'' / \varepsilon'$ réalisés entre -100°C et 95°C (tous les 5°C) dans le cas du PVP non broyé montrant les relaxations γ et δ .

La comparaison à 45°C de ce mode γ pour le PVP broyé et non broyé est représentée sur la figure 11. Sur cette figure, on observe que dans les deux cas, les spectres obtenus sont parfaitement superposés. Cela indique que le mode γ est lui aussi insensible au broyage mécanique. On peut donc en conclure qu'à l'état vitreux, le PVP K12 déshydraté (broyé ou non) possède deux relaxations secondaires γ et δ qui sont toutes deux insensibles à l'opération de broyage mécanique.

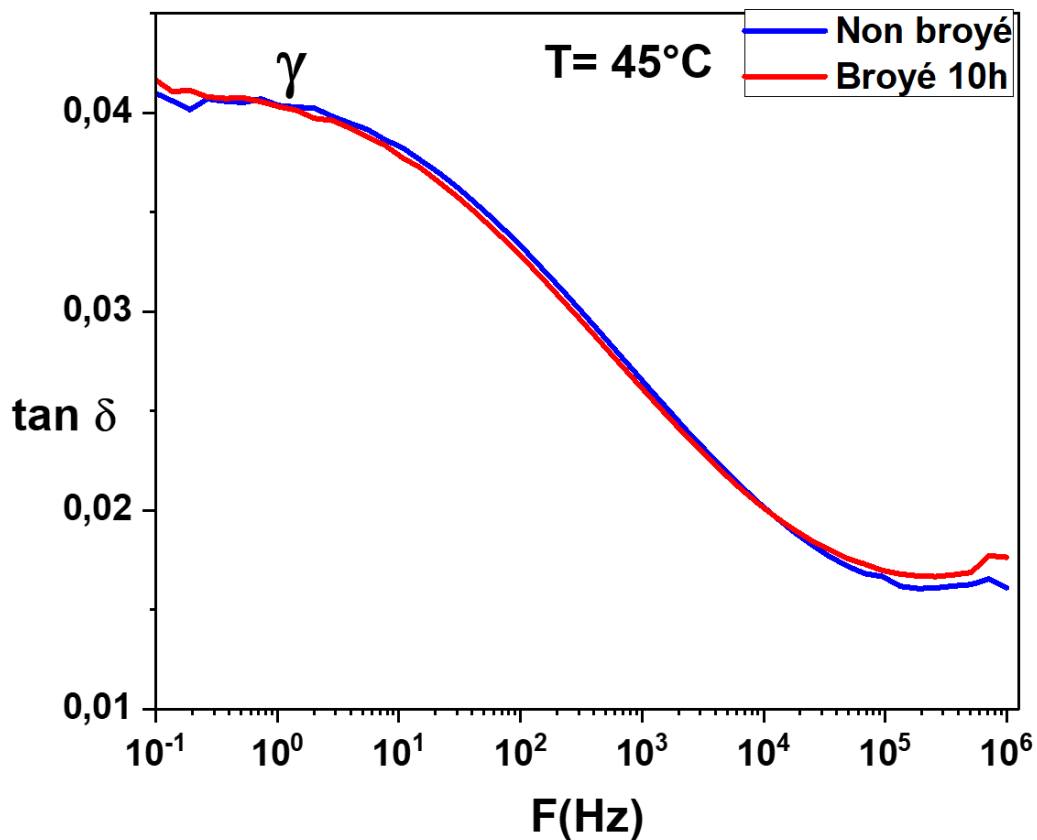


Figure 11 : Enregistrements de $\tan \delta = \varepsilon'' / \varepsilon'$ en fonction de F , réalisés à 45°C montrant la relaxations γ pour le PVP non broyé (en bleu) et broyé (en rouge).

3.3.1.2 Dynamique au-dessus de T_g

Pour l'étude de la dynamique au-dessus de T_g , le PVP a subi un séchage in situ en diélectrique de 180 min à 60°C suivi par deux cycles d'enregistrements isothermes de -100°C à 180°C par pas de 5°C puis de 100°C à 180°C par pas de 2°C . La figure 12 présente l'évolution de la réponse diélectrique du PVP non broyé, sur une plage fréquentielle comprise entre 10^{-1} et 10^6 Hz à travers les enregistrements entre 122°C et 180°C de la partie réelle (ε') et de la partie imaginaire (ε'') de la permittivité. On observe un saut sur ε' et un pic sur ε'' se déplacer vers les hautes fréquences lorsque la température augmente, ce qui traduit l'existence d'une relaxation. Cependant cette relaxation est en partie masquée à basses températures par une augmentation brutale de ε' et ε'' due aux phénomènes de conductivité et de polarisation d'électrode.

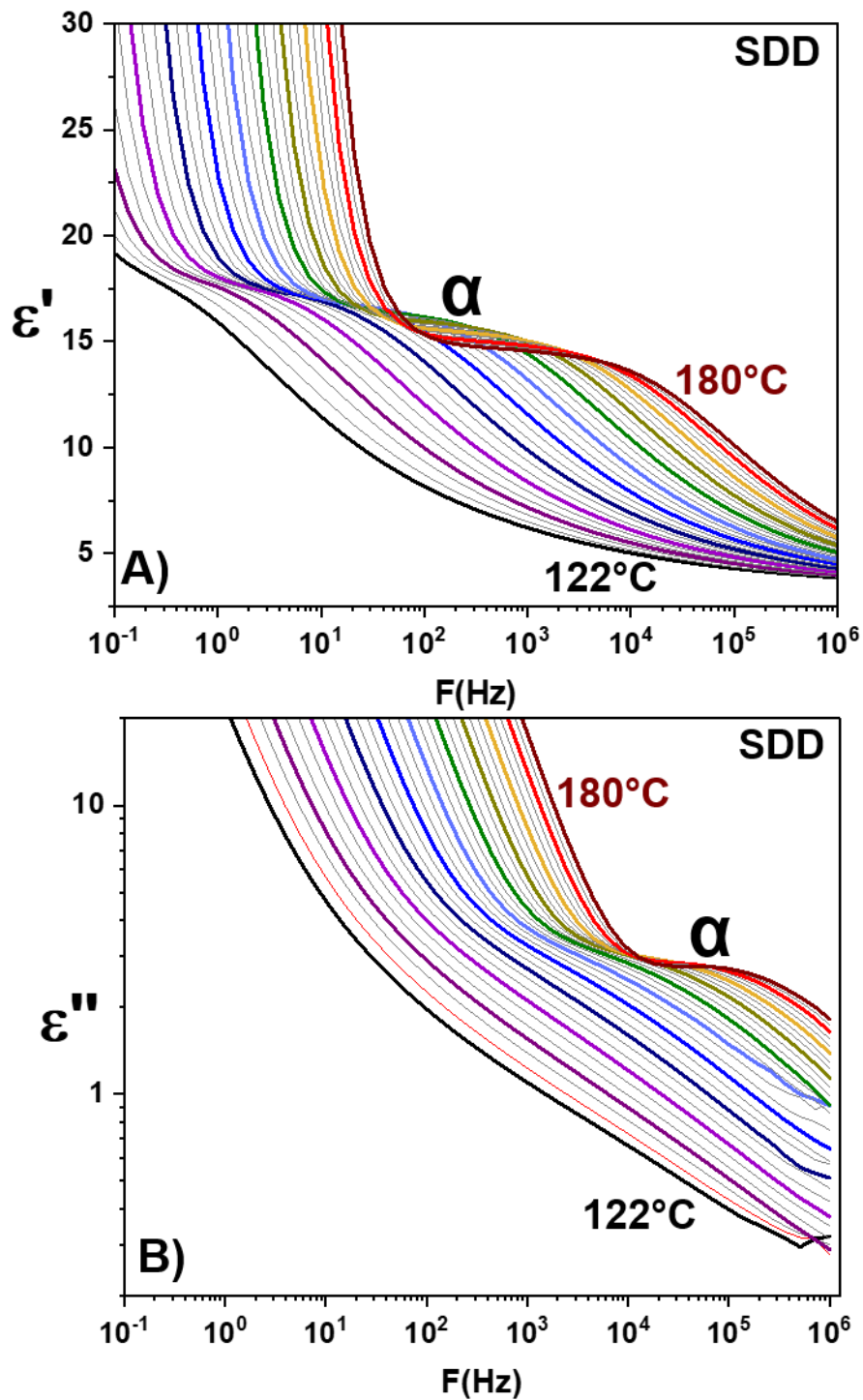


Figure 12 : Enregistrements entre 122°C et 180°C (pas de 2°C) de la permittivité en fonction de la fréquence F du champ électrique appliquée : **A**) partie réelle (ϵ') et **B**) partie imaginaire (ϵ''). La relaxation principale α est en partie masquée à basses fréquences par la conductivité et la polarisation d'électrode.

Pour s'affranchir de ce problème et permettre une meilleure analyse de ce mode de relaxation, nous avons utilisé la méthode d'analyse proposée par Wübbenhorst et van Turnhout [18]. Elle permet d'améliorer la résolution en fréquence des processus masqués par la conductivité et elle représente une alternative à la relation numérique de Kramers-Kronig [19-21]. Elle repose sur l'analyse de la dérivée logarithmique de la permittivité réelle ε' pour obtenir ε'' . Selon cette méthode, ε''_{der} est donnée par :

$$\varepsilon''_{der} = -\frac{\pi}{2} \frac{\partial \varepsilon'(\omega)}{\partial \ln(\omega)} \approx \varepsilon'' \quad (1)$$

ε''_{der} équivaut donc approximativement à la perte diélectrique ε'' sans conductivité ohmique pour des pics assez larges, comme ceux de la relaxation α ou des relaxations secondaires [22]. Cette méthode a l'avantage d'améliorer considérablement la résolution des modes de relaxation qui sont convolués et de supprimer la conductivité ohmique [18]. Toutefois, elle possède des restrictions qui sont entre autres : (i) de légères inexactitudes des calculs numériques aux extrémités de la plage de fréquences, (ii) des écarts aux hautes fréquences dus à des imprécisions de la phase instrumentale ainsi que iii) plus de bruit sur ε''_{der} à basses fréquences provoqué par des erreurs dans les données de ε' [18].

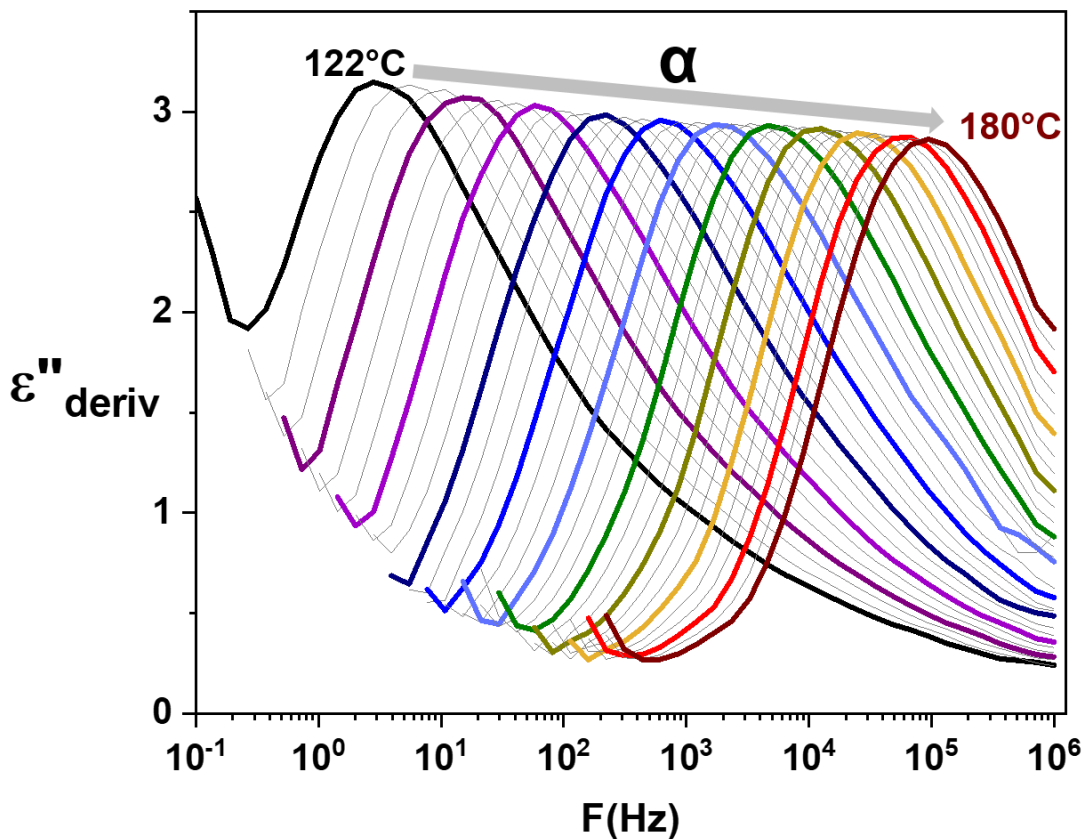


Figure 13 : Représentation dans le cas du PVP non broyé, de ε''_{der} en fonction de la fréquence F du champ électrique, pour des températures comprises entre 122°C et 180°C (par pas de 2°C).

Ce traitement mathématique a été réalisé sur les données expérimentales du PVP liquide sous-refroidi. Les spectres obtenus sont représentés sur la figure 13. On observe une relaxation, cette fois, bien définie, qui parcourt la plage fréquentielle au fur et à mesure que la température augmente. Compte-tenu de la plage de température analysée, cette relaxation est certainement la relaxation principale α .

De la même manière que pour l'échantillon non-broyé, nous avons également pu mettre en évidence l'évolution du mode α après déshydratation complète du PVP broyé 10h à température ambiante. La figure 14 présente les spectres de la dérivée de ε' pour des températures comprises entre 116°C et 150°C et pour une plage fréquentielle comprise entre 10^{-1} et 10^6 Hz. On observe le mode α qui entre dans la fenêtre à 116°C et qui glisse vers les hautes fréquences au fur et à mesure que la température augmente. Les spectres ont été normalisés pour s'affranchir de la variation de $\Delta\varepsilon$ qui dans ce cas précis, n'a pas une évolution monotone.

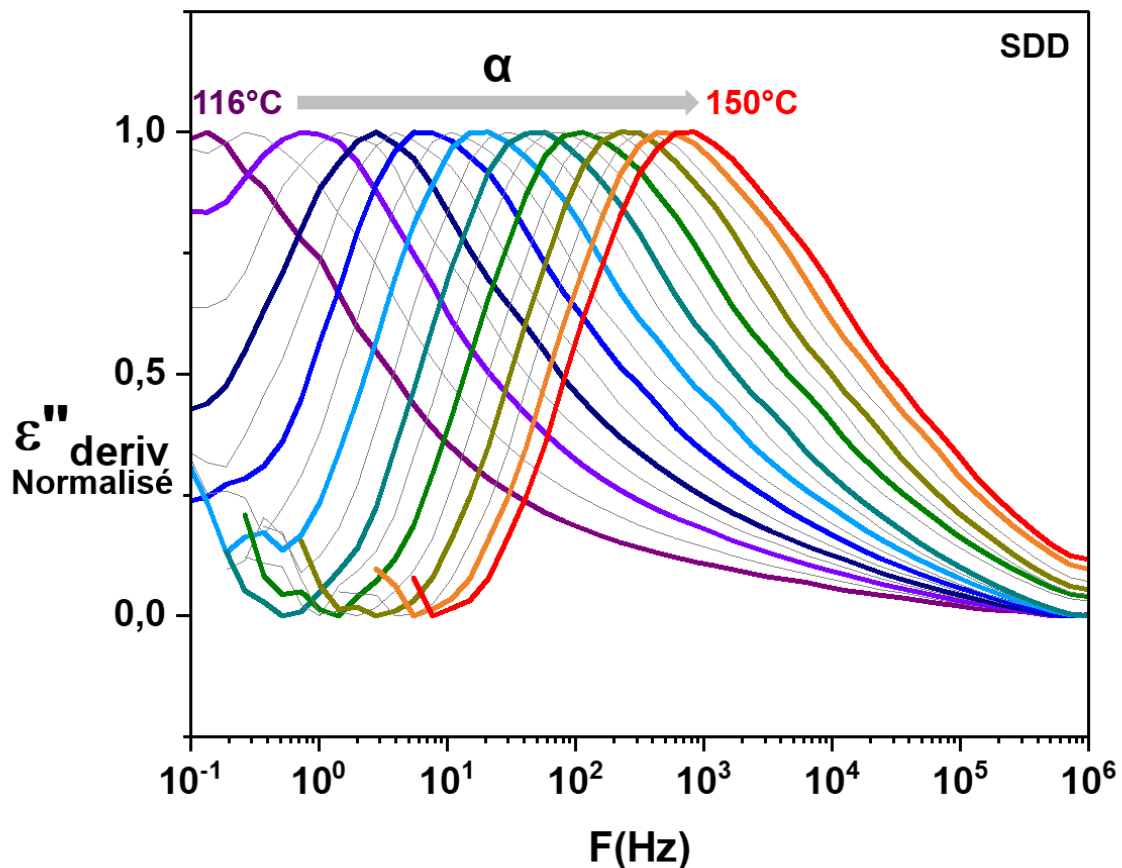


Figure 14 : Représentation dans le cas du PVP broyé 10h à température ambiante, de ε''_{der} renormalisée en fonction de la fréquence F du champ électrique, pour des températures comprises entre 116°C et 150°C (par pas de 2°C).

3.3.2 Carte de relaxations du PVP K12

En modélisant les pics dus aux relaxations secondaires par la fonction symétrique de Cole-Cole (CC) [23], nous avons pu extraire le temps de relaxation caractéristique τ_{max} associé à chaque mode de relaxation (γ , δ et w).

Concernant le mode de relaxation α observé grâce au traitement de Wübbenhorst et van Turnhout, nous avons choisi d'ajuster chacun des spectres diélectriques observés sur la figure 13 par la fonction dérivée d'Havriliak Negami (HN) défini comme suit [18] :

$$\varepsilon''_{der,HN}(f) = -\frac{\pi}{2} \left[\frac{ab\Delta\varepsilon(\omega\tau)^a \cos\left[\frac{a\pi}{2} - (1+b)\theta_{HN}\right]}{\left[1 + 2(\omega\tau)^a \cos\left(\frac{\pi a}{2}\right) + (\omega\tau)^{2a}\right]^{\frac{1+b}{2}}} \right] \quad (2)$$

où $\Delta\varepsilon = \varepsilon_S - \varepsilon_\infty$ et $\theta_{HN} = \arctan\left[\frac{\sin\left(\frac{a\pi}{2}\right)}{(\omega\tau)^{-a} + \cos\left(\frac{\pi a}{2}\right)}\right]$

$\Delta\varepsilon$ représente l'amplitude de la relaxation. a et b représentent les paramètres de formes avec $a \geq 0$ et $b \leq 1$ (b peut dépasser 1 à condition que $ab \leq 1$) [18].

Une fonction de Cole-Cole (CC) [23] a été ajoutée pour tenir compte de la contribution à hautes fréquences du mode de relaxation secondaire. Un exemple de la procédure d'ajustement est illustré sur la figure 15. A partir du type d'analyse présentée sur cette figure, nous avons pu extraire le temps de relaxation caractéristique τ_{max} associé au processus α dans la gamme de température comprise entre 112°C et 180°C.

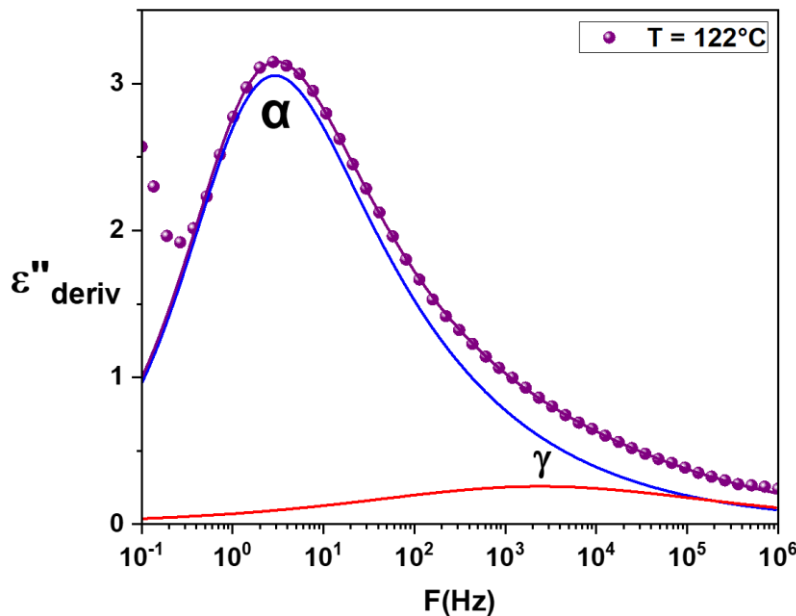


Figure 15 : Résultat de l'ajustement à 122°C (ligne violette) de la courbe de ε''_{der} en fonction de la fréquence F du champ électrique dans le cas du PVP non broyé. Les lignes bleues et rouges indiquent les processus α et γ respectivement.

3.3.2.1 Comparaison avec les travaux antérieurs

Les valeurs de τ_{max} obtenues pour toutes les relaxations du PVP K12 non broyé sont reportées sur le diagramme d'Arrhenius représenté sur la figure 16. Les temps de relaxation associés aux processus de relaxation du PVP mis en évidence par Cerveny et al [9] ont également été ajouté (en noir) et nous permettent de faire une comparaison mode par mode. Il est important de noter que la comparaison n'est pas parfaitement réalisable car la masse molaire du PVP utilisé dans notre étude est $M_w = 2000 - 3000$ g/mol alors qu'elle est de $M_w = 160\ 000$ g/mol dans l'étude de Cerveny et al [9].

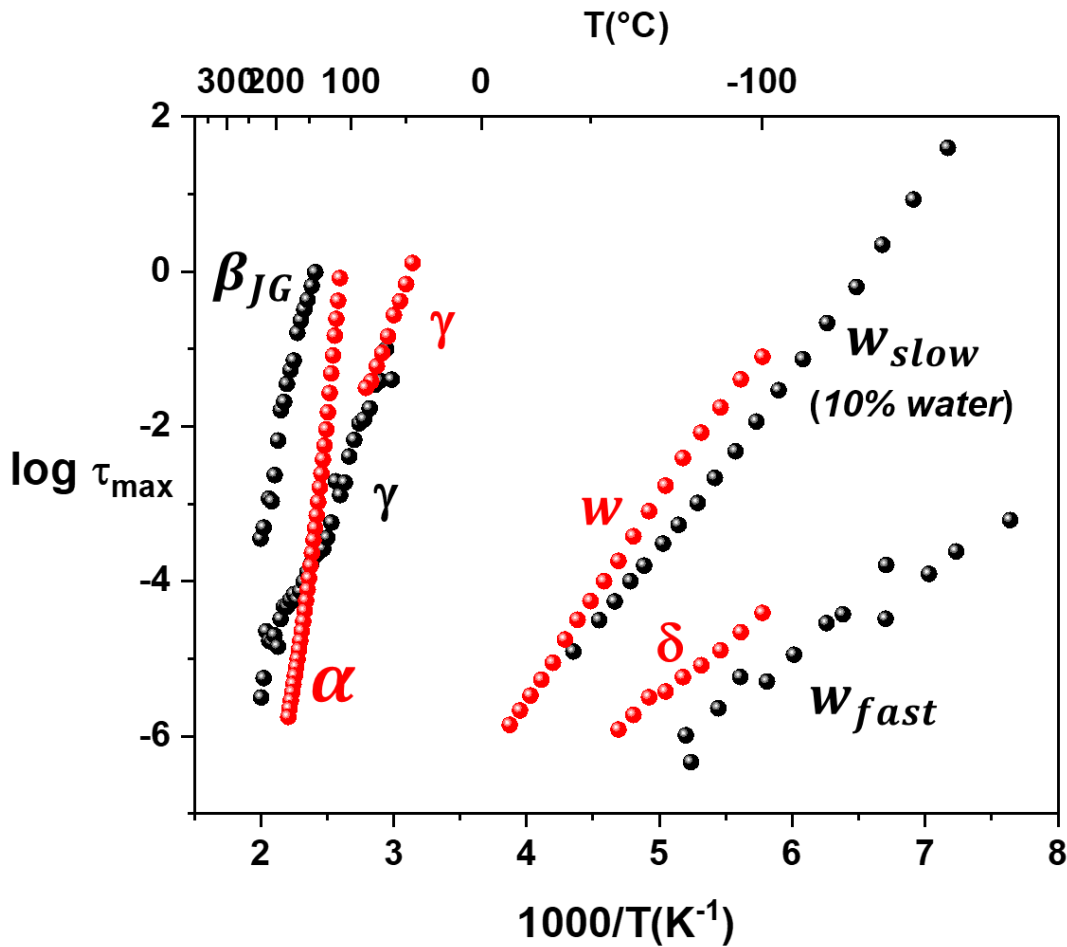


Figure 16 : Carte de relaxation du PVP non broyé (en rouge) en comparaison avec les résultats de la référence [9] (en noir).

Le processus δ de notre étude, semble avoir la même évolution que le w_{fast} mis en évidence par Cerveny et al [9], avec un léger décalage vers les basses fréquences. Le mode w_{fast} correspond d'après Cerveny [9], à une composante très rapide du mode de relaxation de l'eau contenue dans l'échantillon. Celui-ci a la particularité d'être indépendant de la teneur en eau de l'échantillon [9]. Dans notre cas, nous observons seulement le mode δ après la déshydratation complète de l'échantillon. Cela nous laisse penser que si le mode δ et le mode w_{fast} sont identiques, alors le mode de

relaxation w_{fast} n'est peut-être pas une composante du mode de relaxation de l'eau, mais pourrait être considéré comme un processus de relaxation intrinsèque du PVP.

Le processus w situé à plus hautes fréquences présente une même évolution que le mode w_{slow} , mis en évidence par Cerveny [9]. Celui-ci serait la composante lente du mode de relaxation de l'eau pour une teneur en eau de 10% en masse [9]. Ce résultat corrobore le fait que le mode w est effectivement lié à l'eau contenue dans l'échantillon. La différence de position entre ces deux modes de relaxation s'explique par la teneur en eau qui n'est pas la même dans les deux systèmes étudiés ($\leq 10\%$ w/w d'eau dans notre cas). En effet, Cerveny et al. ont montré que ce mode se déplace vers les basses fréquences quand la teneur en eau diminue [9], comme observé sur la figure 8. Ce processus est similaire à celui détecté dans d'autres mélanges polymère/eau et l'augmentation de la mobilité des molécules d'eau quand leur nombre augmente a été attribué à la formation de domaines riches en eau, les molécules d'eau étant alors moins liées à la matrice polymère [24, 25].

Il faut noter que Romanini et al [26] ont mis en évidence dans le cas d'un PVP cryobroyé, l'existence d'un autre mode attribué à la présence d'eau apparaissant à plus haute température. En raison de son évolution en température atypique, ce mode a été attribué à de l'eau confinée dont la présence serait due à la morphologie complexe poreuse du PVP issu du cryobroyage [26]. Dans notre cas, aucun signe de cette relaxation n'a été détectée. Cela pourrait s'expliquer par la différence de température de broyage qui, dans le cas d'un cryobroyage, pourrait induire une absorption d'eau plus importante lors du retour à température ambiante de l'échantillon et/ou une morphologie différente du PVP.

Le processus γ , mis en évidence dans le cas du PVP K12, semble être le prolongement à basses fréquences du mode γ mis en évidence par Cerveny et al [9]. Cela indique qu'il s'agit sans doute du même mode de relaxation. Les études menées par Cerveny et al [9] ont montré que ce mode de relaxation γ ne correspond pas à un mouvement moléculaire de type Johari-Goldstein, qui est un mouvement secondaire d'origine intermoléculaire, précurseur de la relaxation α . L'origine microscopique des relaxations détectés par spectroscopie diélectrique est souvent complexe [27-29]. Il est donc intéressant de mentionner ici les travaux de simulation de dynamique moléculaire réalisés par Busselez et al [12]. Nous avons indiqué précédemment qu'ils avaient mis en évidence deux échelles de distances caractéristiques dans le PVP (voir figure 2 et 3) : une première entre les chaînes principales et une deuxième entre les groupes latéraux. En combinant les résultats des calculs numériques [12] avec les études de Cerveny et al.[9] menées par spectroscopie diélectrique ainsi que celles de Karabanova et al.[30] par analyse mécanique dynamique, Busselez et al [12] ont suggéré que les deux échelles spatiales pourraient conduire aussi à deux dynamiques très différentes et très découplées. Ils ont conclu que la relaxation α refléterait la dynamique de la chaîne principale du PVP (dynamique du squelette du PVP) tandis que la relaxation γ pourrait être due à la dynamique des groupes latéraux formés par les cycles de pyrrolidone. Sous la température de transition vitreuse T_g , la dynamique des groupes latéraux serait très localisée et complètement découplée de la dynamique des chaînes principales qui serait alors gelée.

Dans le cas du PVP K12, nous n'avons pas mis en évidence l'existence d'une relaxation β de type Johari-Goldstein. Il faut cependant noter qu'un tel processus a été mis en évidence par Cerveny et al [9], Pacult et al [31] ou Romanini et al [26]. Il se situe à plus basses fréquences que le mode que nous observons à hautes températures et que nous attribuons au mode α du PVP K12. Cela pourrait s'expliquer par la T_g qui est plus élevée quand la masse molaire est plus importante. En effet, le PVP K12 a une masse molaire 80 fois inférieure à celui étudié par Cerveny et al [9] et 20 fois plus petite que celui étudié par Romanini et al [26] et Pacult et al [31], ce qui implique une T_g qui se produit à plus basses températures ($T_{g_{middle}} = 106^\circ\text{C}$ pour le PVP K12 au lieu de 182°C pour le PVP de $M_w = 160\,000\text{ g/mol}$ [9] ou 170°C pour un PVP de $M_w = 40\,000\text{ g/mol}$ [26, 31]. La relaxation β_{JG} étant précurseur de la relaxation principale α , elle doit donc suivre la relaxation α si celle-ci apparaît à plus haute température (T_g plus élevée). Cela expliquerait qu'elle soit observée à plus basses fréquences que le mode α du PVP K12.

Il faut noter qu'en raison de problèmes de conductivité, la relaxation principale α n'a pas été observée par Cerveny et al [9] et, à notre connaissance, c'est la première fois qu'elle est mise en évidence par spectroscopie diélectrique.

En résumé, la réponse diélectrique du PVP K12 sec non broyé a été caractérisée dans la plage de température comprise entre -100°C et 180°C et une plage fréquentielle comprise entre 10^{-1} et 10^6 Hz . Nous avons mis en évidence trois processus de relaxation dont la relaxation principale α caractéristique de la dynamique à T_g , et deux relaxations secondaires γ et δ d'origine intramoléculaires.

3.3.2.2 Lois de comportement des relaxations

La figure 17 présente une comparaison des cartes de relaxation du PVP broyé et non broyé avec les quatre processus de relaxation détectés : la relaxation principale α , les deux relaxations secondaires γ et δ et la relaxation w liée à l'eau. Cette figure montre clairement que les temps de relaxation des processus secondaires γ et δ ainsi que du mode w obéissent à une loi d'Arrhenius. Les paramètres d'ajustement sont reportés sur les tableaux 4 et 5 respectivement pour le PVP non broyé et broyé. On observe également sur la figure 17 que pour les modes de relaxations secondaires γ et δ , les évolutions des temps de relaxation associés au PVP non broyé (en bleu) et broyé 10h (en rouge) sont très proches malgré des décalages observés à certaines températures. Nous avons montré précédemment à partir d'une représentation en $\tan \delta$ (voir figure 9 et 11) qu'après déshydratation du PVP, les échantillons broyés et non broyés montraient des modes secondaires quasi superposables. Cela signifie que le décalage observé sur le diagramme d'Arrhenius pour ces deux processus de relaxation est un artefact lié au processus d'ajustement.

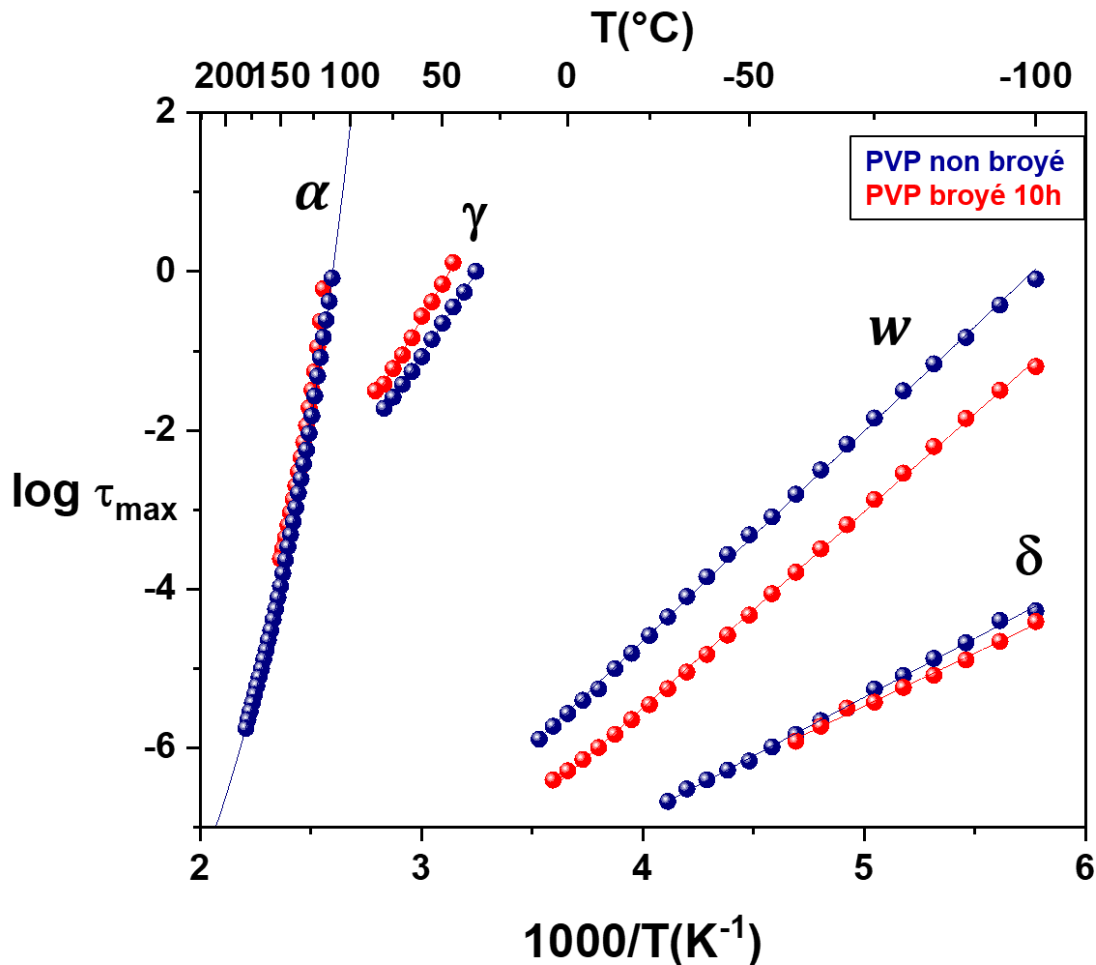


Figure 17 : Carte de relaxation montrant les modes de relaxation du PVP broyé (en bleu) en comparaison de ceux du PVP broyé 10h à température ambiante (en rouge). Le mode de relaxation w (lié à l'eau) est observé dans des échantillons non-déshydratés. Pour les trois autres relaxations (α , γ et δ), les échantillons ont été complètement déshydratés.

Dans le cas particulier du PVP non broyé, on peut faire les remarques suivantes :

Pour le mode w visible avant la déshydratation du PVP, le meilleur ajustement a été obtenu pour $\log \tau_{\infty} = -15,20 \pm 0,07$ avec une énergie d'activation de $E_a = 51 \pm 1$ kJ/mol. On peut remarquer que cette énergie d'activation est dans le même ordre de grandeur que celle généralement reportée (44,4 kJ/mol) pour l'eau confinée dans diverses matrices polymériques organiques [24, 25, 32, 33].

Concernant les relaxations γ et δ , le meilleur ajustement a été obtenu pour $\log \tau_{\infty} = -13,6 \pm 0,2$ et $12,8 \pm 0,1$ respectivement. Il est à noter que les valeurs de τ_{∞} sont de l'ordre d'un temps de vibration. L'énergie d'activation quant à elle correspond à $E_a = 80 \pm 1$ kJ/mol et 28 ± 1 kJ/mol respectivement. Il convient de noter que l'énergie d'activation du processus γ est comparable à celle du processus du même nom mis en évidence par Cerveny et al [9], où l'énergie d'activation était estimée à 78,2 kJ/mol, et $\log \tau_{\infty} = -13,4$. Cela corrobore le fait qu'il s'agit du même processus de relaxation.

Dans l'état liquide, on observe sur la figure 17 que l'évolution des temps de relaxations associés au mode α du PVP broyé 10h est quasi superposée à celle du PVP non broyé en accord avec les résultats DSC (voir figure 6). Il s'agit d'un résultat a priori attendu car le verre obtenu par broyage est en fait retourné à l'état liquide suite au chauffage. Ce résultat confirme que le broyage mécanique n'a pas altéré l'état chimique du PVP.

La figure 17 montre également que la relaxation principale α , a bel et bien un comportement VTFH [34-36],

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

où τ_0, B, T_0 sont des constantes. Le meilleur ajustement a été obtenu pour $\tau_0 = -13,9 \pm 0,2$, $B = 3087 \pm 76$ et $T_0 = 288 \pm 2$. De cette description, la valeur de la température de transition vitreuse « dynamique » associée à cette relaxation, définie comme la température à laquelle le temps caractéristique atteint la valeur de 100 s, est égale à $T_{g_{SDD}} = 99^\circ\text{C}$. Cette température de transition vitreuse est comparable à la T_g « calorimétrique » qui a une valeur de $T_{g_{onset}} = 100 \pm 1^\circ\text{C}$.

Les paramètres d'ajustement de la VTFH conduisent à un indice de fragilité $m = 70$ (voir chapitre I). Cette valeur de la fragilité est nettement plus faible comparée à celle d'autres polymères tels que le polyéthylène terephthalate (PET) ($m = 142$) [37], le polyéthylène terephthalate glycol (PETg) ($m = 152$) [38] et l'acide polylactique (PLA) ($m = 141$) [39] qui sont considérés comme des liquides fragiles. Toutefois, elle s'approche de celle du polystyrène (PS) ($m = 77$) [40]. Une telle valeur de la fragilité permet de conclure que le PVP est un liquide formateur de verre intermédiaire c'est-à-dire ni fragile, ni fort. Ce résultat n'est pas le comportement classiquement attendu pour les macromolécules avec des interactions de van der Waals étendues ou des liaisons hydrogènes entre les chaînes, qui présentent généralement un caractère fragile [41, 42].

Les travaux de Sergey Vyazovkin et al [43] ont permis en utilisant les données DSC, d'avoir pour le cas du PVP K30, une indice de fragilité $m = 47$. Cette valeur est très faible comparée à celle que nous avons obtenu par spectroscopie de relaxation diélectrique pour le cas du PVP K12. Cette différence pourrait être dû aux différences entre les approches utilisées pour calculer cet indice de fragilité. Toutefois, dans les deux cas, le PVP est un formateur de verre intermédiaire. La température de Vogel T_0 qui, dans le cadre du modèle d'Adam-Gibbs [44] est proche de la température de Kauzmann où l'entropie du liquide surfondu refroidi à une vitesse infiniment lente serait égale à l'entropie du cristal [45], est égale à $15 \pm 2^\circ\text{C}$. Elle est 84°C en dessous de la température de transition vitreuse, ce qui est en désaccord avec la valeur de $T_g - 50^\circ\text{C}$ habituellement observée [44]. Cet écart s'explique par la fragilité relativement faible du PVP [46].

$T \leq T_g$	E_a (kJ/mol)	$\log \tau_\infty$	
Mode w	51 ± 1	$- 15,20 \pm 0,07$	
Mode δ	28 ± 1	$- 12,8 \pm 0,1$	
Mode γ	80 ± 1	$-13,6 \pm 0,2$	
$T \geq T_g$	$B(K)$	$\log \tau_\infty$	T_0 (K)
Mode α	3087 ± 76	$- 13,9 \pm 0,2$	288 ± 2

Tableau 4 : Récapitulatif des paramètres d'ajustement pour décrire le comportement des différents modes de relaxation du PVP non broyé.

$T \leq T_g$	E_a (kJ/mol)	$\log \tau_\infty$	
Mode w	47 ± 1	$- 15,4 \pm 0,1$	
Mode δ	26 ± 1	$- 12,13 \pm 0,19$	
Mode γ	90 ± 1	$-14,8 \pm 0,4$	

Tableau 5 : Récapitulatif des paramètres d'ajustement pour décrire le comportement des différents modes de relaxation du PVP broyé 10h à température ambiante.

3.4 Conclusion

Dans ce chapitre, les propriétés structurales, dynamiques et thermodynamiques du PVP K12 ont été étudiées en comparant notamment le système broyé et non broyé.

Il a été clairement démontré que le broyage mécanique ne modifiait ni l'organisation structurale du matériau caractérisé par un diffractogramme particulier bimodal, ni les caractéristiques associées à la transition vitreuse (valeur de T_g , largeur de T_g et amplitude du saut de C_p). Le broyage mécanique à haute énergie ne semble donc pas impacter la chimie de ce polymère et n'amplifie pas la dépolymérisation en accord avec les résultats de chromatographie réalisés en parallèle. De manière attendue, le broyage semble cependant favoriser la prise d'eau en raison de l'augmentation de la surface spécifique du matériau étudié.

Une étude détaillée de la dynamique de ce matériau a été menée par spectroscopie de relaxation diélectrique sur un large domaine de fréquences au-dessus et en dessous de la température de transition vitreuse $T_{g_{onset}} = 100 \pm 1$ °C. Trois modes de relaxation ont été détectés (γ , δ et w) dans l'état vitreux en plus de la relaxation principale α . Les différents modes ont été analysés et leur origine physique a été discutée.

Le processus w a été attribué à l'eau. Il est plus intense pour le système broyé et sa dynamique plus rapide compte tenu de la prise d'eau plus importante. Un traitement thermique spécifique de déshydratation permet de faire disparaître complètement ce mode. Dans le PVP complètement déshydraté, deux modes de relaxations secondaires (γ et δ) d'origine intramoléculaire sont observés. A partir d'informations tirées de la littérature basées sur des calculs de dynamique moléculaire, le mode γ pourrait être attribué à des mouvements localisés des groupes latéraux du PVP. Les résultats obtenus dans ce travail suggère que le mode δ est un processus intrinsèque du PVP contrairement aux interprétations proposées dans la littérature jusqu'à maintenant par Cerveny et al [9]. Aucune relaxation secondaire de type Johari-Goldstein n'a été détecté dans le cas du PVP K12.

Pour la première fois, à l'aide de la méthode de la dérivée logarithmique de la partie réelle de la permittivité développée par Wübbenhorst et van Turnhout [18], la relaxation principale α a pu être clairement observée et analysée. Il n'existait à notre connaissance, aucune donnée sur le mode α du PVP sec dans la littérature jusqu'à maintenant en raison de la forte conductivité présente dans ce système. Ce travail a permis notamment de déterminer l'indice de fragilité du PVP K12 ($m = 70$) et de mettre en exergue que ce polymère est un formateur de verre intermédiaire.

A l'exception du mode de relaxation w particulier lié à l'eau, les différents processus dynamiques (α , γ et δ) du PVP K12 ne sont pas impactés par le broyage mécanique. Il s'agit d'un résultat important pour le prochain chapitre qui portera notamment sur des analyses fines des dynamiques de dispersions solides amorphes Terfénadine / PVP élaborées principalement par broyage. Celui-ci nous permet en effet d'exclure tout impact spécifique de la technique d'amorphisation par broyage sur la dynamique du PVP dans ces mélanges.

3.5 Références

- [1]. Haaf, F.; Sanner, A.; Straub, F. Polymers of N-vinylpyrrolidone: synthesis, characterization and uses. *Polym. J.* **1985**, *17*, 143-152.
- [2]. Knopp, M. M.; Olesen, N. E.; Holm, P.; Langguth, P.; Holm, R.; Rades, T. Influence of Polymer Molecular Weight on Drug–polymer Solubility: A Comparison between Experimentally Determined Solubility in PVP and Prediction Derived from Solubility in Monomer. *J. Pharm. Sci.* **2015**, *104*, 2905-2912.
- [3]. Jagtap, P. S.; Tagad, R. R.; Shendge, R. S. A brief review on Kollidon. *J. drug deliv. ther.* **2019**, *9*, 493-500.
- [4]. Bühler, V., *Polyvinylpyrrolidone excipients for pharmaceuticals: povidone, crospovidone and copovidone*. Springer Science & Business Media: 2005.
- [5]. Haaf, F.; Sanner, A.; Straub, F. Polymers of N-vinylpyrrolidone: synthesis, characterization and uses. *Polymer Journal.* **1985**, *17*, 143-152.
- [6]. Teodorescu, M.; Bercea, M. Poly(vinylpyrrolidone) – A Versatile Polymer for Biomedical and Beyond Medical Applications. *Polymer Plast. Tech. Eng.* **2015**, *54*, 923–943.
- [7]. Raimi-Abraham, B. T.; Mahalingam, S.; Edirisinghe, M.; Craig, D. Q. Generation of poly (N-vinylpyrrolidone) nanofibres using pressurised gyration. *Mater. Sci. Eng. C.* **2014**, *39*, 168-176.
- [8]. Loría-Bastarrachea, M.; Herrera-Kao, W.; Cauch-Rodríguez, J.; Cervantes-Uc, J.; Vázquez-Torres, H.; Ávila-Ortega, A. A TG/FTIR study on the thermal degradation of poly (vinyl pyrrolidone). *J. Therm. Anal. Calorim.* **2011**, *104*, 737-742.
- [9]. Cervený, S.; Alegría, Á.; Colmenero, J. Broadband dielectric investigation on poly(vinyl pyrrolidone) and its water mixtures. *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*.
- [10]. Latreche, M.; Willart, J. F.; Guérain, M.; Danède, F.; Hédoux, A. Interest of molecular/crystalline dispersions for the determination of solubility curves of drugs into polymers. *Int. J. Pharm.* **2019**, *570*.
- [11]. Mahieu, A.; willart, J. F.; Dudognon, E.; Danede, F.; Descamps, M. A new protocol to determine the solubility of drugs into polymer matrixes. *Mol. Pharm.* **2013**, *10*, 560-566.
- [12]. Busselez, R.; Arbe, A.; Alvarez, F.; Colmenero, J.; Frick, B. Study of the structure and dynamics of poly(vinyl pyrrolidone) by molecular dynamics simulations validated by quasielastic neutron scattering and x-ray diffraction experiments. *J. Chem. Phys.* **2011**, *134*.
- [13]. Busselez, R.; Arbe, A.; Cervený, S.; Capponi, S.; Colmenero, J.; Frick, B. Component dynamics in polyvinylpyrrolidone concentrated aqueous solutions. *J. Chem. Phys.* **2012**, *137*.
- [14]. Smith, A.; Shay, J.; Spontak, R.; Balik, C.; Ade, H.; Smith, S.; Koch, C. High-energy mechanical milling of poly (methyl methacrylate), polyisoprene and poly (ethylene-alt-propylene). *Polymer.* **2000**, *41*, 6271-6283.
- [15]. Smith, A. P.; Spontak, R. J.; Ade, H. On the similarity of macromolecular responses to high-energy processes: mechanical milling vs. irradiation. *Polymer degradation and stability.* **2001**, *72*, 519-524.
- [16]. Wojnarowska, Z.; Grzybowska, K.; Hawelek, L.; Dulski, M.; Wrzalik, R.; Gruszka, I.; Paluch, M.; Pienkowska, K.; Sawicki, W.; Bujak, P.; Paluch, K. J.; Tajber, L.; Markowski, J. Molecular Dynamics, Physical Stability and Solubility Advantage from Amorphous Indapamide Drug. *Mol. Pharm.* **2013**, *10*, 3612-3627.
- [17]. Adrjanowicz, K.; Grzybowska, K.; Kaminski, K.; Hawelek, L.; Paluch, M.; Zakowiecki, D. Comprehensive studies on physical and chemical stability in liquid and glassy states of telmisartan (TEL): solubility advantages given by cryomilled and quenched material. *Philos. Mag.* **2011**, *91*, 1926-1948.
- [18]. Wübbenhorst, M.; van Turnhout, J. Analysis of complex dielectric spectra. I. One-dimensional derivative techniques and three-dimensional modelling. *J. Non-Cryst. Solids.* **2002**, *305*, 40-49.
- [19]. Kremer, F.; Schönhals, A., *Broadband dielectric spectroscopy*. Springer Science & Business Media: 2002.

- [20]. Schönhals, A. Dielectric Spectroscopy on the Dynamics of Amorphous Polymeric Systems. **1998**, *1*.
- [21]. Steeman, P.; Turnhout, J. A numerical Kramers-Kronig transform for the calculation of dielectric relaxation losses free from Ohmic conduction losses. *Colloid and Polymer Science*. **1997**, *275*, 106-115.
- [22]. Steeman, P. A. M.; van Turnhout, J. Fine Structure in the Parameters of Dielectric and Viscoelastic Relaxations. *Macromolecules*. **1994**, *27*, 5421-5427.
- [23]. Cole, K. S.; Cole, R. H. Dispersion and Absorption in Dielectrics I. Alternating Current Characteristics. *J. Chem. Phys.* **1941**, *9*, 341-351.
- [24]. Cervený, S.; Colmenero, J.; Alegría, A. Dielectric Investigation of the Low-Temperature Water Dynamics in the Poly(vinyl methyl ether)/H₂O System. *Macromolecules*. **2005**, *38*, 7056-7063.
- [25]. Cervený, S.; Colmenero, J.; Alegría, A. Dielectric properties of water in amorphous mixtures of polymers and other glass forming materials. *J. Non-Cryst. Solids*. **2007**, *353*, 4523-4527.
- [26]. Romanini, M.; Lorente, M.; Schammé, B.; Delbreilh, L.; Dupray, V.; Coquerel, G. r.; Tamarit, J. L.; Macovez, R. Enhancement of the physical and chemical stability of amorphous drug-polymer mixtures via cryogenic comilling. *Macromolecules*. **2018**, *51*, 9382-9392.
- [27]. Johari, G. P. Intrinsic mobility of molecular glasses. *J. Chem. Phys.* **1973**, *58*, 1766-1770.
- [28]. Ngai, K. L.; Paluch, M. Classification of secondary relaxation in glass-formers based on dynamic properties. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 857-873.
- [29]. Pablo, G. D.; Frank, H. S. Supercooled liquids and the glass transition. *Nature*. **2001**, *410*, 259.
- [30]. Karabanova, L. V.; Boiteux, G.; Gain, O.; Seytre, G.; Sergeeva, L. M.; Lutsyk, E. D. Semiinterpenetrating polymer networks based on polyurethane and polyvinylpyrrolidone. I. Thermodynamic state and dynamic mechanical analysis. *J. Appl. Polym. Sci.* **2001**, *80*, 852-862.
- [31]. Pacuła, J.; Rams-Baron, M.; Chrzęszcz, B.; Jachowicz, R.; Paluch, M. Effect of Polymer Chain Length on the Physical Stability of Amorphous Drug-Polymer Blends at Ambient Pressure. *Mol. Pharm.* **2018**, *15*, 2807-2815.
- [32]. Goracci, G.; Monasterio, M.; Jansson, H.; Cervený, S. Dynamics of nano-confined water in Portland cement-comparison with synthetic CSH gel and other silicate materials. *Scientific reports*. **2017**, *7*, 1-10.
- [33]. Cervený, S.; Schwartz, G. A.; Bergman, R.; Swenson, J. Glass transition and relaxation processes in supercooled water. *Phys. Rev. Lett.* **2004**, *93*, 245702.1-245702.4.
- [34]. Vogel, H. The law of the relation between the viscosity of liquids and the temperature. *Phys. Z.* **1921**, *22*, 645-646.
- [35]. Tammann, G. H., W. Die Abhängigkeit der Viskosität von der Temperatur bei Unterkühlten Flüssigkeiten. *ZAAC*. **1926**, *156*, 245-257.
- [36]. Fulcher, G. S. Analysis of Recent Measurements of the Viscosity of Glasses. *J. Am. Ceram. Soc.* **1925**, *8*, 339-355.
- [37]. Dargent, E.; Bureau, E.; Delbreilh, L.; Zumailan, A.; Saiter, J. M. Effect of macromolecular orientation on the structural relaxation mechanisms of poly(ethylene terephthalate). *Polymer*. **2005**, *46*, 3090-3095.
- [38]. Rijal, B.; Delbreilh, L.; Saiter, A. Dynamic Heterogeneity and Cooperative Length Scale at Dynamic Glass Transition in Glass Forming Liquids. *Macromolecules*. **2015**, *48*, 8219-8231.
- [39]. Arnoult, M.; Dargent, E.; Mano, J. F. Mobile amorphous phase fragility in semi-crystalline polymers: Comparison of PET and PLLA. *Polymer*. **2007**, *48*, 1012-1019.
- [40]. Huang, D.; Colucci, D.; McKenna, G. Dynamic fragility in polymers: A comparison in isobaric and isochoric conditions. *The Journal of Chemical Physics*. **2002**, *116*, 3925-3934.
- [41]. Angell, C. A. Spectroscopy simulation and scattering, and the medium range order problem in glass. *Journal of Non-Crystalline Solids*. **1985**, *73*, 1-17.
- [42]. Bouthegourd, E.; Esposito, A.; Lourdin, D.; Saiter, A.; Saiter, J. M. Size of the cooperative rearranging regions vs. fragility in complex glassy systems: Influence of the structure and the molecular interactions. *Physica B: Physics of Condensed Matter*. **2013**, *425*, 83-89.

- [43]. Vyazovkin, S.; Sbirrazzuoli, N.; Dranca, I. Variation in Activation Energy of the Glass Transition for Polymers of Different Dynamic Fragility. *Macromol. Chem. Phys.* **2006**, *207*, 1126-1130.
- [44]. Adam, G.; Gibbs, J. H. On the Temperature Dependence of Cooperative Relaxation Properties in Glass Forming Liquids. *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 139-146.
- [45]. Kauzmann, W. The nature of the glassy state and the behaviour of liquids at low temperatures. *Chem. Rev.* **1948**, *43*, 219-256.
- [46]. Angell, C. Why $C_1 = 16-17$ in the WLF equation is physical—and the fragility of polymers. *Polymer.* **1997**, *38*, 6261-6266.

Chapitre 4 : Dispersions solides amorphes Terfénadine / PVP

Dans ce chapitre, nous présenterons un ensemble conséquent de résultats sur les propriétés structurales, dynamiques et thermodynamiques de dispersions solides amorphes (DSA) constituées de mélanges Terfénadine/PVP de compositions variables.

La première partie donnera des informations précises sur les protocoles d'obtention utilisés afin d'amorphiser les matériaux pour élaborer les DSA : la trempe depuis l'état liquide et le broyage mécanique.

La seconde partie portera sur une étude thermodynamique couplée ATG/DSC des mélanges Terfénadine/PVP de compositions variables réalisée afin de discuter la nature des interactions pouvant exister entre la Terfénadine et le PVP et déterminer la courbe de Gordon-Taylor du mélange.

La troisième partie s'intéressera à la thermo-stabilité des mélanges Terfénadine/PVP et à la détermination du diagramme de phase et de la courbe de solubilité de la Terfénadine dans la matrice PVP. On décrira notamment la méthode d'obtention des états saturés d'équilibre et de la ligne de solubilité.

La quatrième partie concernera les investigations détaillées de la dynamique des mélanges par spectroscopie de relaxation diélectrique et spectroscopie de chaleur spécifique. Tout d'abord, nous décrirons les travaux réalisés sur les DSA obtenues par trempe depuis l'état liquide dans le but de mettre en lumière l'influence de la composition du mélange sur les processus de relaxation localisés des composés purs. Nous présenterons ensuite l'influence de la méthode de préparation sur la mobilité principale de ces mélanges de compositions variables. Enfin, les travaux obtenus par spectroscopie de chaleur spécifique des mélanges physiques Terfénadine/PVP seront confrontés aux résultats de spectroscopie diélectrique dynamique.

La dernière et cinquième partie sera une discussion générale des résultats obtenus et portera notamment sur l'influence de la composition des DSA sur la dynamique locale et principale, l'influence du mode de préparation et l'existence possible d'hétérogénéités dynamiques dans les DSA qui sera particulièrement discutée.

4.1 Protocole d'obtention des dispersions solides amorphes Terfénadine/PVP

4.1.1 Amorphisation par fusion-trempe

Des mélanges physiques Terfénadine/PVP ont été préparés à différentes concentrations massiques de Terfénadine : 10%, 30%, 49%, 70% et 90% w/w. Pour un mélange de composition donnée, les composés purs ont été dans un premier temps mélangés dans un mortier pendant moins d'une minute de manière à homogénéiser le mélange tout en évitant l'amorphisation de la Terfénadine.

Comme montré au chapitre 3, le PVP contient environ 10% d'eau. Pour éliminer cette eau, les différents mélanges physiques ont été séchés 11h à 100°C puis ils ont été chauffés jusqu'à 160°C à 5°C/min. La figure 1 montre les thermogrammes DSC correspondants. L'endotherme de fusion de la Terfénaire pure a été ajouté à des fins de comparaison. On observe sur chaque thermogramme, un endotherme dont la température et l'enthalpie associée augmente avec la fraction de Terfénaire présente dans le mélange pour tendre vers l'enthalpie de fusion de la Terfénaire cristalline. Cet endotherme correspond à la dissolution de la Terfénaire dans la matrice PVP qui a lieu lors du chauffage. Les liquides obtenus ont alors été trempés à température ambiante. Lors de ce refroidissement, aucune recristallisation n'a alors été observée indiquant que l'on a bien obtenu des dispersions solides amorphes (DSA).

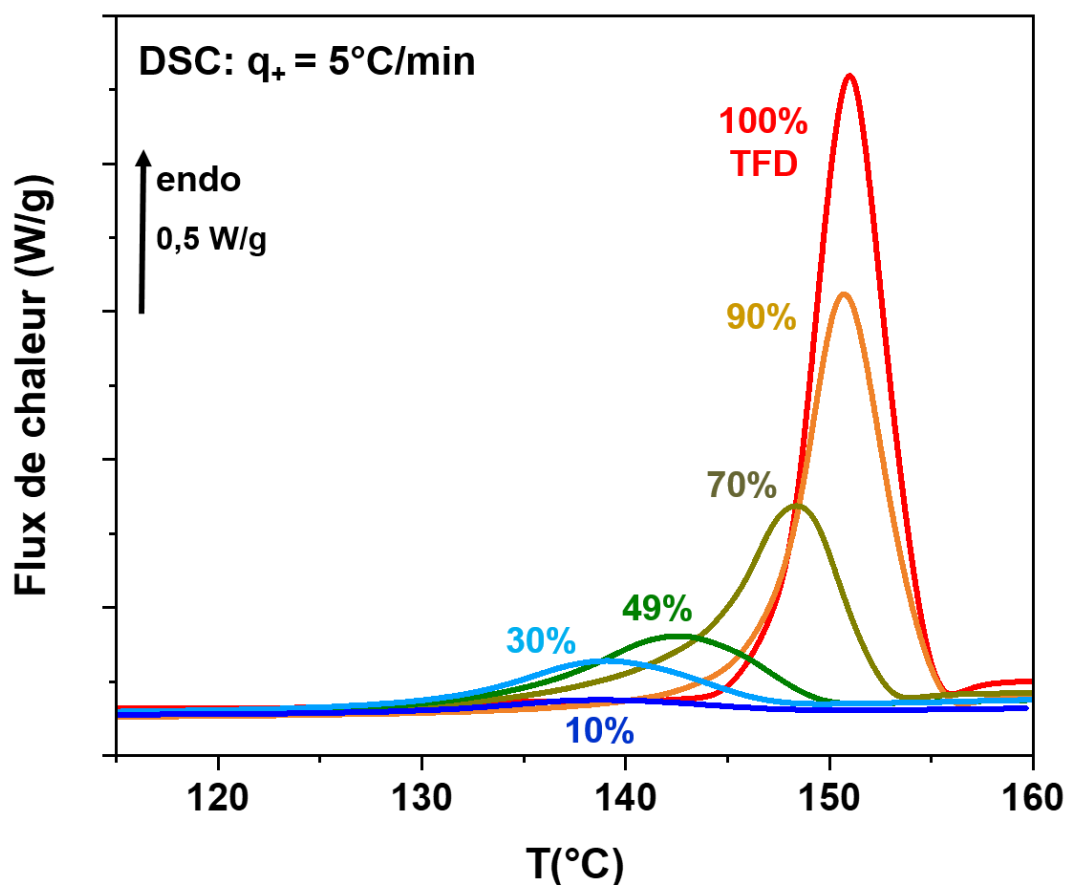


Figure 1 : Thermogrammes DSC enregistrés au chauffage à 5°C/min des différents mélanges physiques Terfénaire/PVP de compositions variables (10%, 30%, 49%, 70%, et 90% w/w de Terfénaire).

4.1.2 Amorphisation par cobroyage mécanique

Les mélanges physiques Terfénaire/PVP de compositions variables correspondant à des concentrations massiques en Terfénaire de 10%, 30%, 49%, 70% et 90% ont

été cobroyés à 400 trs/min pendant 10h effective à température ambiante dans un broyeur planétaire à billes. Des séchages préalables de 3h à 60°C du PVP ont été réalisés pour chaque mélange. Afin de limiter l'échauffement des échantillons, on a alterné les périodes de broyage de 10 min avec des périodes de pause de 5 min.

L'évolution structurale au cours du broyage de la Terféndine cristalline contenue dans les mélanges Terféndine/PVP peut être suivie par diffraction des rayons X. A titre d'exemple, les diffractogrammes du mélange à 49% en masse de Terféndine enregistrés à température ambiante pour des temps de broyage variant de 0 à 600 min sont représentés sur la figure 2-A. Lorsque le temps de broyage augmente, on observe une diminution de l'intensité des raies de Bragg accompagnée par le développement d'un halo de diffusion caractéristique de l'état amorphe. Après 120 min de broyage, les raies de Bragg ne sont plus détectables, ce qui indique qu'un broyage mécanique de deux heures a induit une amorphisation complète de cet échantillon.

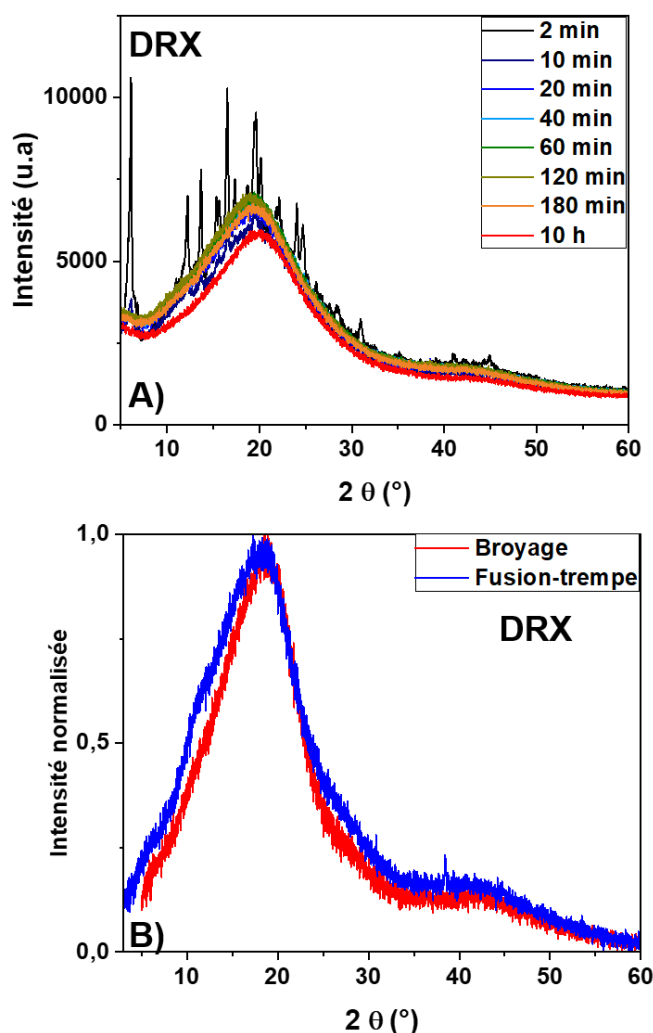


Figure 2 : **A)** Diffractogrammes de rayons X du mélange physique Terféndine/PVP à 49% en masse de Terféndine, enregistrés à température ambiante après différents temps de broyage. **B)** Comparaison des diffractogrammes RX des dispersions solides amorphes Terféndine/PVP contenant 49% en masse de Terféndine, obtenues par fusion-trempe et cobroyage de 10h à température ambiante.

La figure 2-B montre la comparaison des diffractogrammes enregistrés à température ambiante des DSA (à 49% en masse de Terfénadine) obtenues par fusion-trempe et par un cobroyage de 10h. On constate que les diffractogrammes des DSA obtenues par ces deux voies d'amorphisation sont très semblables, ce qui signifie qu'il n'y a pas de différences structurales majeures entre ces deux amorphes détectables par cette technique. On peut cependant noter quelques désaccords et notamment une légère structuration supplémentaire du pic principal de l'amorphe obtenu par fusion-trempe qui est aussi un peu plus large. Ces différences pourraient provenir de la présence d'eau ou dû à la substraction du signal du capilaire. Des travaux supplémentaires seraient clairement pertinents afin de mieux comprendre l'origine des ces petites différences.

4.2 Analyse Thermique (ATG / DSC) des dispersions solides amorphes

4.2.1 Analyse ATG et interactions entre la Terfénadine et PVP

Pour sonder la nature des interactions pouvant exister entre la Terfénadine et le PVP, nous avons réalisé des analyses thermogravimétriques des mélanges Terfénadine/PVP obtenus par fusion-trempe et par cobroyage mécanique.

La figure 3-A présente les thermogrammes ATG enregistrés à 5°C/min des mélanges de compositions variables obtenus après un cobroyage de 10h. On observe tout d'abord une perte de masse entre l'ambiante et 75°C. Cette perte de masse peut être raisonnablement associée à une perte d'eau. L'analyse de la dérivée en température de la perte de masse semble montrer que cette perte d'eau augmente avec la concentration en PVP du mélange. Cela s'explique par le caractère hygroscopique du PVP (cf. Chapitre 3). De manière plus quantitative, les pourcentages d'eau, estimés à partir des thermogrammes ATG, contenus dans chaque mélange sont reportés sur le tableau 1. En faisant l'hypothèse que l'eau provient uniquement du PVP, les pourcentages d'eau contenus dans le PVP et les pourcentages corrigés du PVP réellement contenu dans chaque mélange compte tenu de la présence d'eau sont également reportés dans le tableau 1. Dans ce tableau, on observe bien que la teneur en eau du mélange augmente avec la fraction de PVP.

Sur la figure 3-A, on observe en plus de cette perte d'eau initiale, une deuxième perte de masse à plus hautes températures, entre 250°C et 450°C qui se fait en deux étapes. En effet, sur la dérivée du signal apparaissent deux pics situés à environ 300°C et 400°C dont les intensités respectives varient pour chaque mélange (figure 3-B). Ces pics correspondent à la dégradation de la Terfénadine suivie par celle du PVP (Cf. chapitres 2 et 3). Le fait que dans le mélange la présence d'un composé (le PVP) ne modifie pas la température à laquelle la dégradation de l'autre composé a lieu (la Terfénadine) laisse penser qu'il ne se crée pas d'interactions fortes entre le PVP et la Terfénadine et que si des interactions se créent, elles restent très faibles.

Concentration en masse de PVP K12	Pourcentage d'eau dans le mélange (%)	Pourcentage d'eau dans le PVP (%)	Pourcentage de PVP corrigé (%)
10%	0,5 ± 0,1	5,1 ± 0,6	9,5 ± 0,5
30%	0,7 ± 0,1	2,47 ± 0,09	29 ± 1
51%	1,7 ± 0,1	3,39 ± 0,07	49 ± 1
70%	3,0 ± 0,1	4,53 ± 0,08	67 ± 1
90%	5,3 ± 0,1	6,25 ± 0,08	85 ± 1

Tableau 1 : Récapitulatif des pourcentages d'eau contenus dans les mélanges broyés de compositions variables, des pourcentages d'eau contenus dans le PVP en faisant l'hypothèse que l'eau provient du PVP et des pourcentages corrigés de PVP réellement contenus dans le mélange.

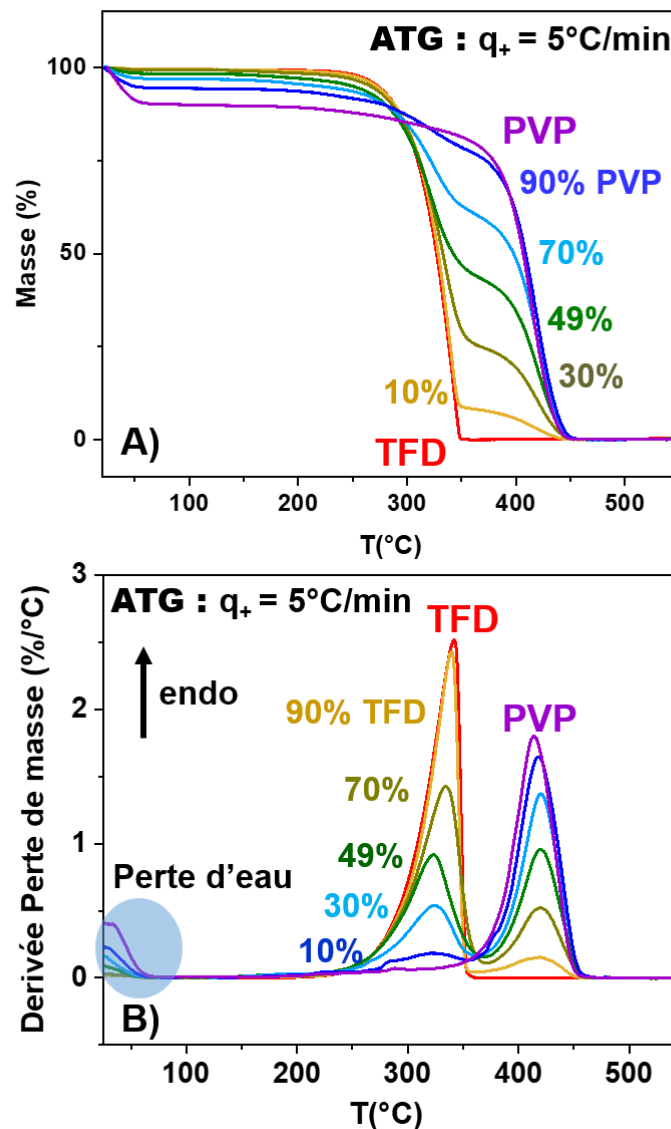


Figure 3 : A) Thermogrammes ATG enregistrés au chauffage à 5°C/min dans le cas des mélanges Terfenadine/PVP de compositions variables obtenus après un cobroyage de 10h à température ambiante. B) Dérivée en température du signal.

4.2.2 Evolution de la température de transition vitreuse

Des analyses thermodynamiques ont été réalisées en DSC modulée afin d'étudier l'homogénéité des dispersions solides amorphes. En ce qui concerne les DSA obtenues par cobroyage, les thermogrammes enregistrés à $5^{\circ}\text{C}/\text{min} \pm 0,531^{\circ}\text{C}/40\text{s}$ lors d'une première chauffe sont difficile à analyser en particulier dans la zone de transition vitreuse. Dans cette zone, plusieurs phénomènes peuvent se produire : (i) une légère perte d'eau qui a lieu entre l'ambiante et 75°C (Cf. ATG figure 3) et (ii) des problèmes de conductivité thermique souvent observés sur les matériaux broyés. En effet, lorsque les grains de poudre se ramollissent et s'étalent au passage de la transition vitreuse, certains artefacts sur le thermogramme DSC peuvent apparaître en raison de la modification de cette conductivité thermique. L'analyse est donc réalisée lors d'un deuxième passage après une première chauffe jusqu'à 180°C suivie d'une trempe à température ambiante.

Sur la figure 4, sont représentés les flux de chaleur réversibles des mélanges Terféladine/PVP obtenus par cobroyage ainsi que leurs dérivées, enregistrés lors de cette seconde chauffe. Ces thermogrammes ne montrent qu'un seul saut de chaleur spécifique (un pic unique sur la dérivée) caractéristique d'une transition vitreuse unique. Cette transition vitreuse unique observée en DSC constitue généralement le critère d'homogénéité d'un mélange [1-3]. Elle indique que la Terféladine et le PVP sont mélangés au niveau moléculaire et qu'une dispersion solide amorphe et homogène a été obtenue pour toutes les compositions.

De plus, on remarque que la température de transition vitreuse se décale vers les hautes températures au fur et à mesure que la concentration en PVP augmente. Ce comportement traduit l'effet anti-plastifiant du PVP [1-3]. On remarque également qu'avec l'augmentation de la teneur en PVP, (i) le saut de C_p diminue, (ii) la variation de C_p est moins brutale et (iii) la zone de transition vitreuse est plus large. Les valeurs de T_g ($T_{g_{middle}}$, $T_{g_{onset}}$ et $T_{g_{end}}$) ainsi que les valeurs de ΔC_p sont reportées dans le tableau 2 et seront discutées dans les sections suivantes.

En ce qui concerne les DSA obtenues par fusion-trempe, les résultats obtenus lors d'une première chauffe sont similaires mais l'évolution des paramètres tels que le saut de C_p , la variation de son amplitude ainsi que sa largeur sont un peu plus erratiques (Cf. figure 9 et tableau 1 en annexes). Cela sera discuté ultérieurement.

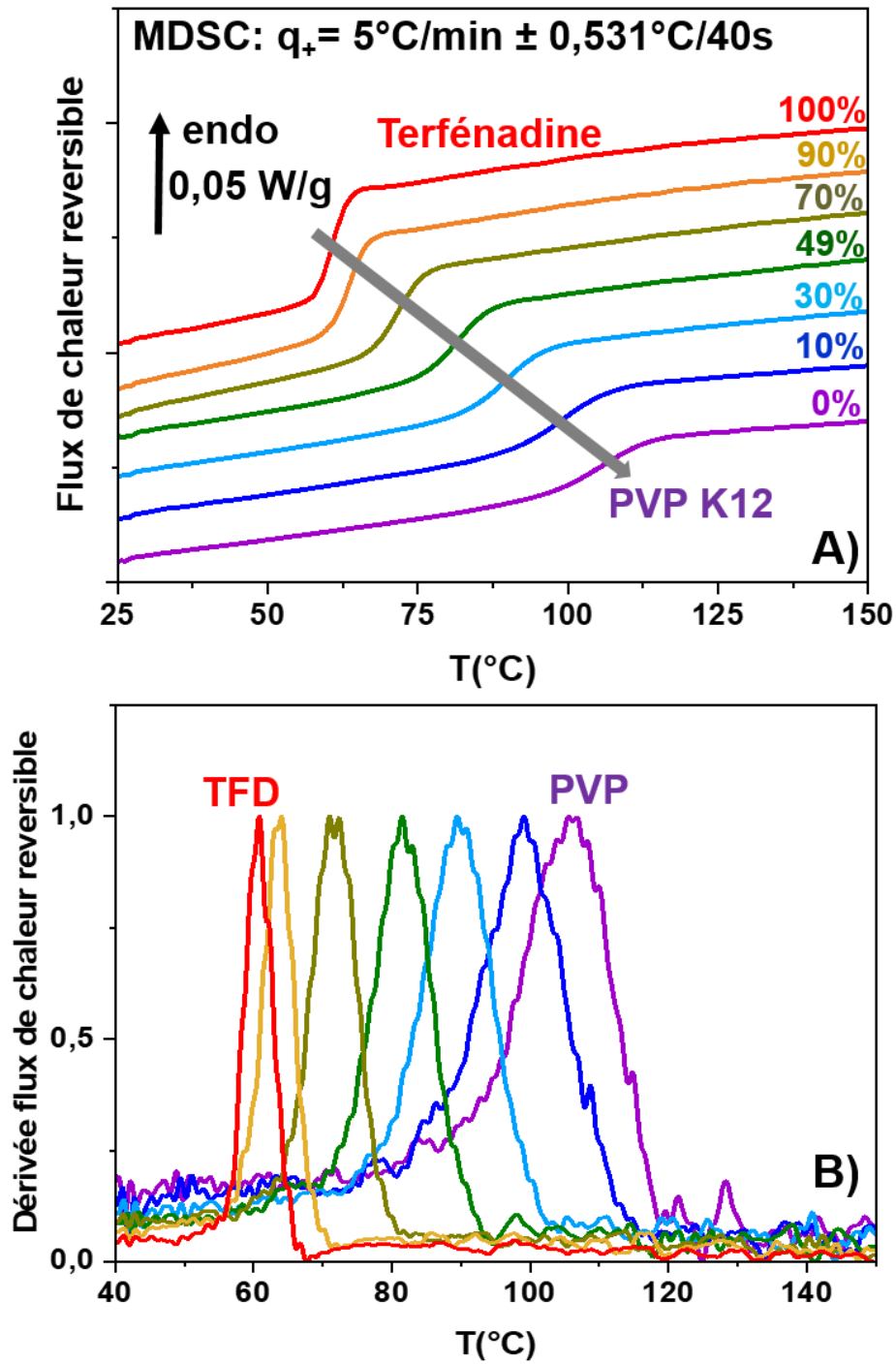


Figure 4 : **A)** Thermogrammes de DSC Modulée enregistrés au réchauffage à $5^\circ\text{C}/\text{min} \pm 0,531^\circ\text{C}/40\text{s}$ des mélanges Terfenadine/PVP de compositions variables obtenus après un cobroyage de 10h à température ambiante.
B) Dérivées en température du signal.

X_{TFD}	Tg_{onset} ($^{\circ}C \pm 1$)	Tg_{middle} ($^{\circ}C \pm 1$)	Tg_{end} ($^{\circ}C \pm 1$)	ΔCp (J/g $^{\circ}C$)
0% (PVP)	96	106	114	$0,34 \pm 0,02$
10%	91	99	107	$0,36 \pm 0,01$
30%	82	90	96	$0,40 \pm 0,01$
49%	75	81	87	$0,45 \pm 0,01$
70%	67	72	76	$0,51 \pm 0,01$
90%	60	64	66	$0,54 \pm 0,01$
100% (TFD)	58	60	63	$0,56 \pm 0,01$

Tableau 2 : Récapitulatif des valeurs de Tg correspondant aux différents mélanges Terfénadine/PVP obtenus par cobroyage et de l'amplitude des sauts de chaleur spécifique associés.

4.2.3 Diagramme de Gordon-Taylor

L'évolution de ΔCp en fonction de la fraction massique de Terfénadine des mélanges obtenus par cobroyage est reportée sur la figure 5. On observe que la valeur de ΔCp des mélanges varie linéairement avec celle des composés purs. Cette évolution linéaire est en accord avec les résultats ATG et confirme le fait qu'il existe des interactions faibles entre la Terfénadine et le PVP.

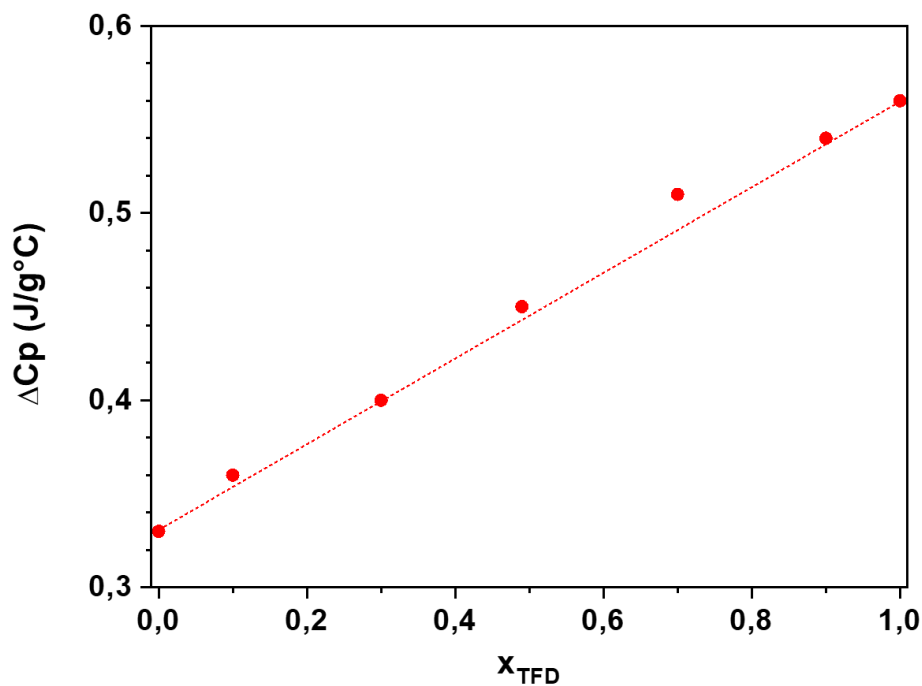


Figure 5 : Evolution de ΔCp des mélanges obtenus par cobroyage en fonction de la fraction de Terfénadine qui y est incorporée.

L'évolution de la valeur de la transition vitreuse (Tg_{middle}) du mélange en fonction de la fraction massique de Terfénadine contenue dans le mélange est reportée sur la figure 6. Cette dépendance de la Tg en fonction de la composition x du mélange a été ajustée par la loi de Gordon –Taylor [4] donnée par :

$$Tg(x) = \frac{x Tg_{(TFD)} + (1 - x) K Tg_{(PVP)}}{x + (1 - x) K} \quad (1)$$

Dans cette expression, $Tg_{(TFD)}$ et $Tg_{(PVP)}$ sont respectivement les températures de transition vitreuse de la Terfénadine et du PVP. x est la fraction de Terfénadine présente dans le mélange et K est un paramètre d'ajustement caractérisant la courbure de l'évolution de $Tg(x)$. Le meilleur ajustement des données expérimentales pour les mélanges Terfénadine/PVP obtenus par cobroyage mécanique est obtenu pour $K_{exp} = 0,76 \pm 0,02$. Cet ajustement est reporté sur la figure 6.

L'importance des interactions entre les deux espèces chimiques impliquées dans le mélange est généralement estimée en comparant la valeur de K obtenue lors de l'ajustement des données expérimentales par l'équation de Gordon-Taylor et celle correspondant au cas idéal d'une solution régulière [4, 5].

Dans ce dernier cas, K correspond au rapport :

$$K_{id} = \frac{\Delta Cp_{(PVP)}}{\Delta Cp_{(TFD)}} = 0,61 \pm 0,05$$

Où $\Delta Cp_{(PVP)} = 0,34 \pm 0,02$ J/g°C et $\Delta Cp_{(TFD)} = 0,56 \pm 0,01$ J/g°C sont l'amplitude du saut de Cp à Tg respectivement déterminée pour le PVP pur et la Terfénadine pure.

En remplaçant cette valeur de K_{id} ($K_{id,min} = 0,56$ et $K_{id,max} = 0,66$ avec $K_{id,min} = 0,56 \leq K_{id} \leq K_{id,max} = 0,62$) dans l'équation de Gordon-Taylor, on a pu déterminer à différentes concentrations de Terfénadine, la Tg du mélange idéal. Les valeurs de Tg prédites (solution idéale) et déterminées expérimentalement sont reportées dans le tableau 3 et représentées sur la figure 6. Sur cette figure, nous observons, pour les DSA obtenues par cobroyage, un léger écart positif par rapport au comportement idéal sur toute la gamme de concentration. Dans une telle représentation, l'écart par rapport au comportement idéal signifie des différences dans la force des interactions intermoléculaires entre les composés purs et ceux du mélange [6]. Un écart positif par rapport au comportement idéal signifie donc dans ce cas que la force des interactions intermoléculaires des composés dans le mélange est supérieure à celle des composés purs entre eux. Cette écart est cependant faible et cela indique que le PVP et la Terfénadine développent des interactions relativement faibles entre eux. Ce résultat est en accord avec les résultats d'ATG présentés précédemment.

En résumé, les DSA présentent une Tg unique au chauffage en DSC signifiant que le PVP et la Terfénadine sont miscibles en toutes proportions et que ces mélanges sont tous homogènes. Dans ces mélanges, les deux composés développent des interactions intermoléculaires faibles.

X_{TFD}	10%	30%	49%	70%	90%
Tg					
Mélanges Broyés	99 ± 1 °C	90 ± 1 °C	81 ± 1 °C	72 ± 1 °C	64 ± 1 °C
Mélange idéal	98,4	86,1	76,9	68,9	62,7
	99,4	87,9	78,7	70,1	63,1

Tableau 3 : Récapitulatif des valeurs de Tg correspondant aux différents mélanges Terfénadine/PVP obtenus par cobroyage en comparaison de celles du mélange idéal. Les valeurs du mélange idéal en bleu sont celles des Tg calculées à partir du $K_{id,min} = 0,56$ et celles en rouge sont celles des Tg calculées à partir du $K_{id,max} = 0,66$ (voir texte).

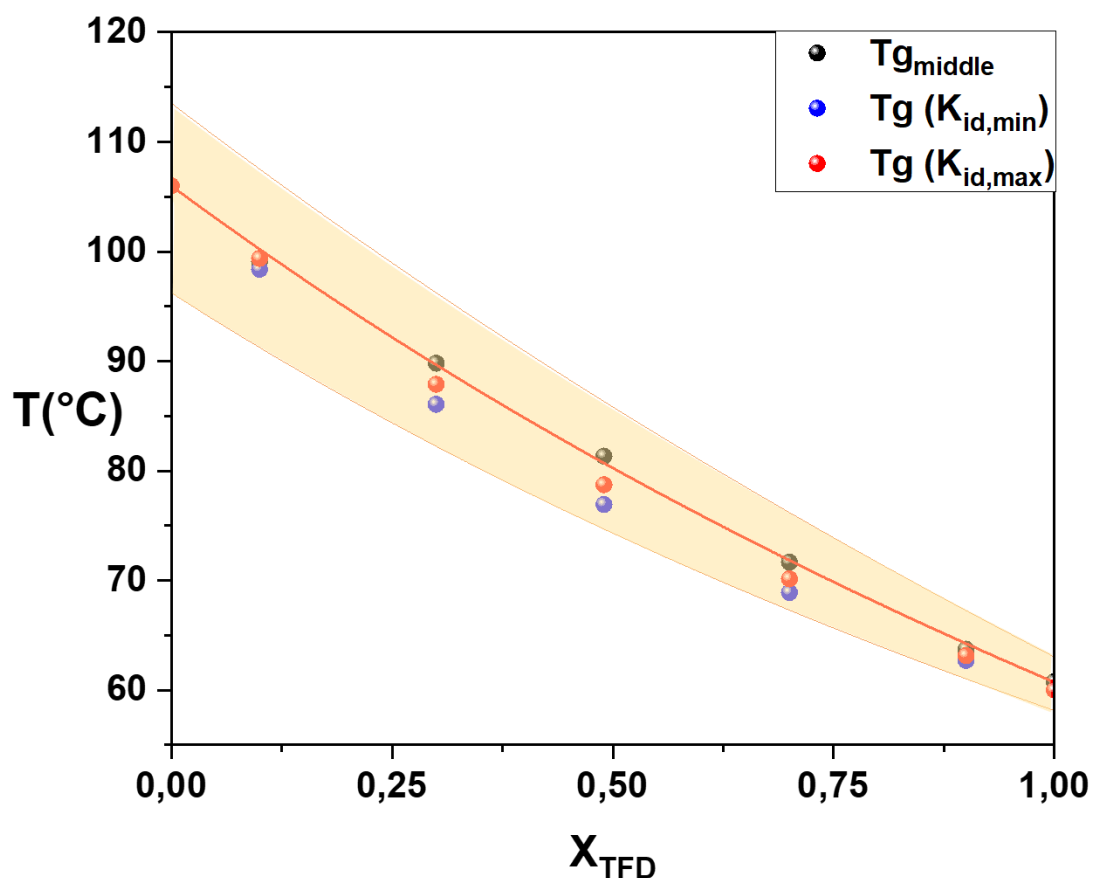


Figure 6 : Evolution de la température de transition vitreuse des mélanges Terfénadine/PVP obtenus par un cobroyage de 10h en fonction de la fraction de Terfénadine qui y est incorporée (points noirs). La ligne rouge représente l'ajustement par la loi de Gordon-Taylor avec le paramètre $K_{exp} = 0,76$. La plage colorée représente l'évolution de la largeur du saut de chaleur spécifique des différents mélanges cobroyés en fonction de fraction de Terfénadine. Les points bleus et rouges représentent la prédiction pour un mélange idéal (valeur minimale $K_{id,min} = 0,56$ et maximale $K_{id,max} = 0,66$ respectivement).

4.3 Stabilité des dispersions solides amorphes

4.3.1 Thermo-stabilité des mélanges

Dans le chapitre 2, nous avons montré que la Terfénadine s'amorphisait facilement par fusion/trempe. Toutefois, lorsque le verre obtenu est recuit quelques jours à température ambiante, il recristallise au chauffage et le broyage mécanique accentue cet effet comme rappelé sur la figure 7-A.

La figure 7-B présente le thermogramme (en vert) enregistré au chauffage à 5°C/min, d'un mélange Terfénadine/PVP contenant 70% en masse de Terfénadine, obtenu par cobroyage de 10h à température ambiante. On observe vers 70°C, le saut de C_p associé à la transition vitreuse qui n'est suivi par aucun phénomène de recristallisation. De plus, sur la figure 7-B est représenté le thermogramme (en rouge) de ce mélange recuit 95 jours en atmosphère humide (générée par une solution de NaCl : RH = 76%) à température ambiante. On observe qu'après le recuit en atmosphère humide, celui-ci ne recristallise pas au cours du chauffage. Lorsqu'on réalise des DSA Terfénadine/PVP ayant des concentrations en masse de Terfénadine allant de 10% à 70% en masse, on observe le même phénomène.

La figure 8 présente le thermogramme obtenu lors du chauffage à 5°C/min, d'un mélange Terfénadine/PVP contenant 90% w/w de Terfénadine obtenu par cobroyage de 10h à température ambiante. On observe la transition vitreuse vers 60°C qui, dans ce cas, est suivie par une recristallisation de l'excès de Terfénadine présente dans le mélange et de la fusion de la Terfénadine précédemment recristallisée. Ce résultat DSC montre que dans les DSA, le PVP permet de stabiliser la Terfénadine amorphe mais pas dans toute la gamme de concentrations. En d'autres termes, le PVP inhibe la recristallisation de la Terfénadine lorsque la teneur en PVP est supérieure à 30% w/w dans le mélange. Des résultats similaires ont été observés dans la littérature pour le cas de l'indométacine (IMC) où les expériences DSC avaient indiqué que la PVP à une concentration de polymère supérieure à 15% w/w inhibait complètement la cristallisation de l'IMC amorphe [7].

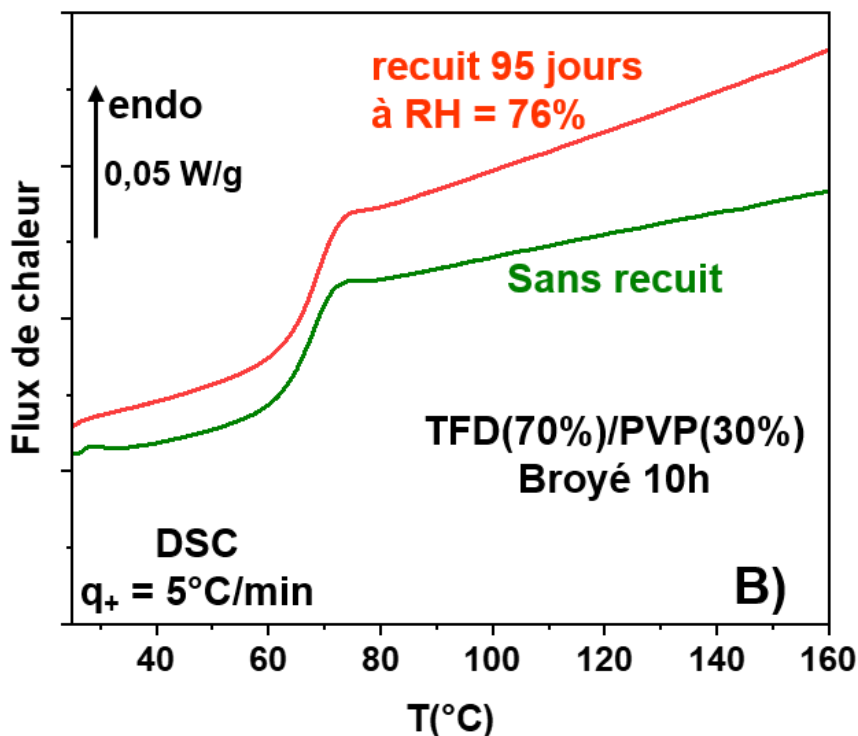
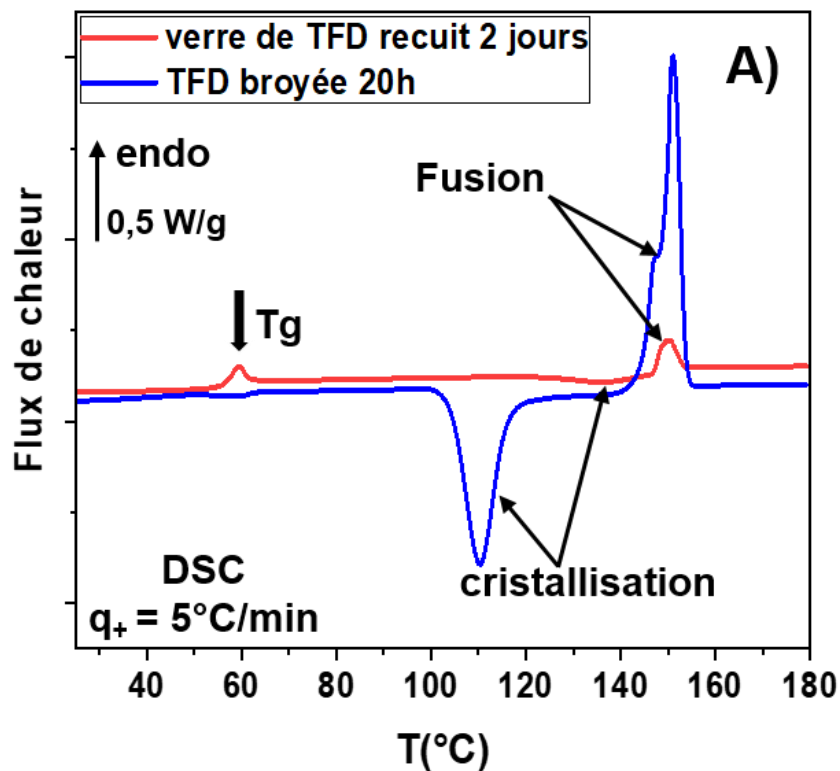


Figure 7 : Thermogrammes DSC enregistrés au chauffage à 5°C/min : **A)** D'un verre de Terfénadine obtenu par fusion/trempe, recuit 2 jours à température ambiante et d'un verre de Terfénadine obtenu par broyage de 20h à température ambiante. **B)** D'un mélange Terfénadine/PVP contenant 70% w/w de Terfénadine obtenu par cobroyage de 10h non recuit et recuit 95 jours à RH = 76% et température ambiante.

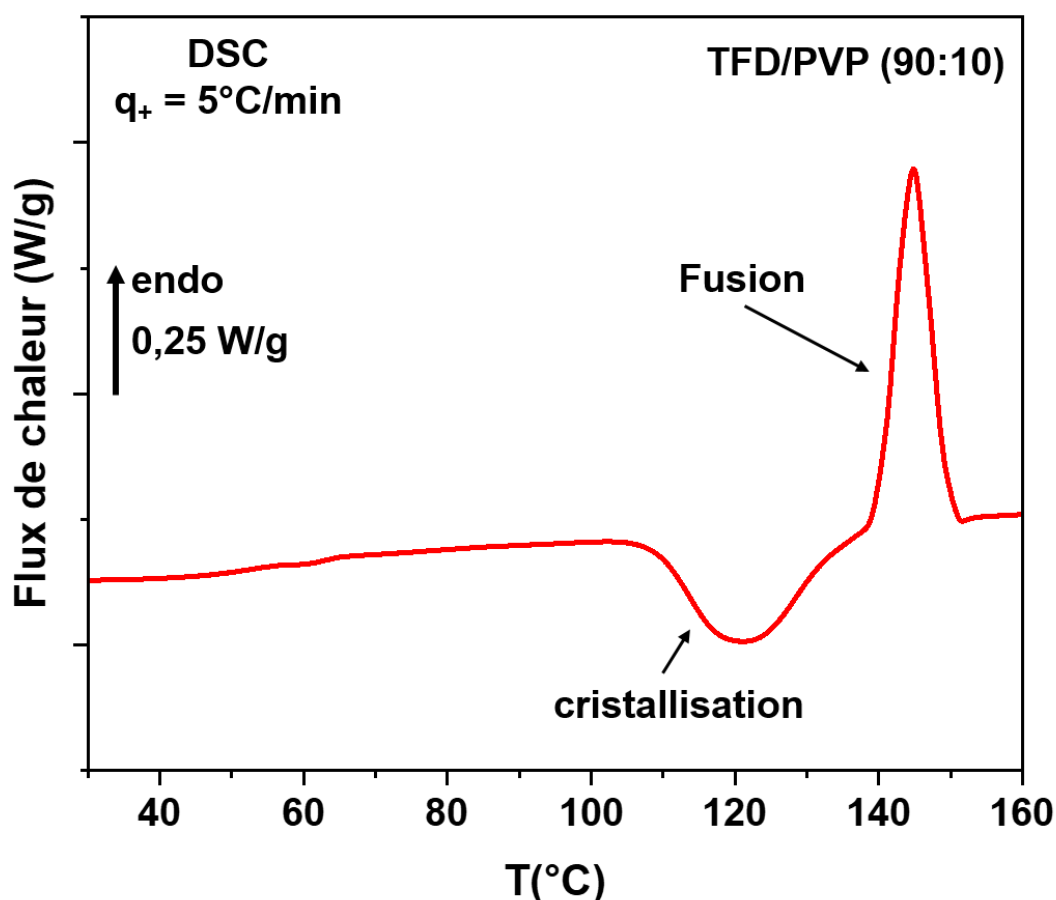


Figure 8 : Thermogramme DSC enregistré au chauffage à 5°C/min, du mélange Terfénadine/PVP contenant 90% w/w de Terfénadine, obtenu par cobroyage de 10h à température ambiante.

En ce qui concerne les mélanges Terfénadine/PVP obtenus par fusion-trempe, aucune recristallisation de la Terfénadine n'est observée au réchauffage à 5°C/min même dans le cas du mélange contenant 90% en masse de Terfénadine. Nous avons étudié plus en détails la stabilité du mélange à 90% w/w de Terfénadine obtenu par les deux voies d'amorphisation, lors de traitements isothermes. A cet effet, la cristallisation a été étudiée lors de recuits à 90°C variant de 0 min à 11h. Les figures 9-A et 9-B montrent respectivement dans le cas du mélange obtenu par fusion-trempe et par broyage, les thermogrammes enregistrés au réchauffage en DSC modulée après ces différents temps de recuits. On observe dans les deux cas, une diminution de l'amplitude du saut de chaleur spécifique ainsi qu'une évolution de la T_g du mélange vers les hautes températures, beaucoup plus accentuée pour l'échantillon broyé que pour celui non broyé. Cela traduit la recristallisation de l'échantillon : la diminution de la teneur en Terfénadine dans le mélange restant provoque une augmentation de la température de transition vitreuse associée. On constate donc que lors d'une isotherme à 90°C, la DSA obtenue par fusion-trempe peut quand même recristalliser mais que cette recristallisation est cependant beaucoup plus faible comparé à

l'échantillon broyé. Ce résultat est en accord avec les résultats DSC précédents mettant en évidence la recristallisation du mélange obtenu par cobroyage au chauffage. Plusieurs raisons pourraient expliquer cette instabilité accrue des DSA obtenues par broyage. Elle pourrait être attribuée à la présence d'une petite quantité d'eau dans les échantillons broyés (Cf. figure 3), ce qui augmenterait leur mobilité et donc leur facilité à recristalliser. Cela est cependant peu probable car l'étude en DSC a montré que les T_g étaient les mêmes (le départ d'eau se produisant à basses températures). Une autre raison pourrait être une hétérogénéité des DSA obtenues par broyage avec des zones plus riches en Terfénadine et donc plus aptes à recristalliser. La comparaison des résultats issus des études RX et DSC ne révèlent cependant pas l'existence d'un tel phénomène. L'instabilité accrue des DSA obtenues par broyage mécanique pourraient être aussi attribuée à l'existence dans l'échantillon broyé, de noyaux résiduels issus de la Terfénadine cristalline de départ qui auraient survécu au broyage et qui déclencheraient la cristallisation lors du chauffage [8].

Nous avons ensuite comparé la recristallisation à 90°C du mélange broyé contenant 90% w/w de Terfénadine à celle de la Terfénadine broyée 20h. La figure 10-A présente les thermogrammes DSC correspondants. Sur chacun, on peut voir un pic exothermique dû à la recristallisation de la Terfénadine. En intégrant l'aire du pic, on obtient la cinétique de recristallisation de la Terfénadine qui est reportée sur la figure 10-B. Le taux de recristallisation est obtenu en re-normalisant l'aire du pic de recristallisation à un instant t , $\Delta H_{cr}(t)$, par l'aire totale, $\Delta H_{cr}(total)$:

$$x_{TFD} = \frac{\Delta H_{cr}(t)}{\Delta H_{cr}(total)} \quad (2)$$

On observe que la recristallisation de la Terfénadine pure se fait en environ 50 min alors que celle de la Terfénadine contenue dans le mélange se fait en environ 250 min. Cela indique que dans le mélange, la présence de seulement 10% w/w de PVP permet de multiplier par 5 le temps de cristallisation de la Terfénadine.

Un autre point intéressant que l'on peut noter est la valeur de l'enthalpie de recristallisation à 90°C. Elle est de 76 ± 1 J/g pour la Terfénadine broyée 20h, ce qui est en accord avec l'enthalpie de fusion. Dans le cas du mélange contenant 90% w/w de Terfénadine, elle est de 52 ± 1 J/g de mélange. Cela correspond à 58 ± 1 J/g de Terfénadine. Cela indique que seulement 76% de Terfénadine présente dans le mélange a recristallisé. On peut donc en déduire la masse de Terfénadine qui reste amorphe et la comparer avec la masse du mélange restant. Après cristallisation, le mélange restant contient 68% w/w de Terfénadine. On peut noter qu'après l'isotherme, le thermogramme enregistré lors d'une chauffe à 5°C/min présente un saut de C_p dont la température et l'enthalpie, reportées sur le diagramme de Gordon-Taylor, correspondent bien à cette fraction de Terfénadine. Ainsi, la présence de 10% w/w de PVP ralentit la recristallisation de la Terfénadine et seulement une fraction de la Terfénadine recristallise donnant naissance à un mélange amorphe stable contenant 68% w/w de Terfénadine. Ce résultat suggère que le broyage a permis d'obtenir une DSA sursaturée en Terfénadine et qu'au réchauffage, on observe la recristallisation

de l'excès de Terfénaire jusqu'à ce que la limite de solubilité soit atteinte. Dans la suite de ce travail, nous allons étudier plus en détail cette limite de solubilité.

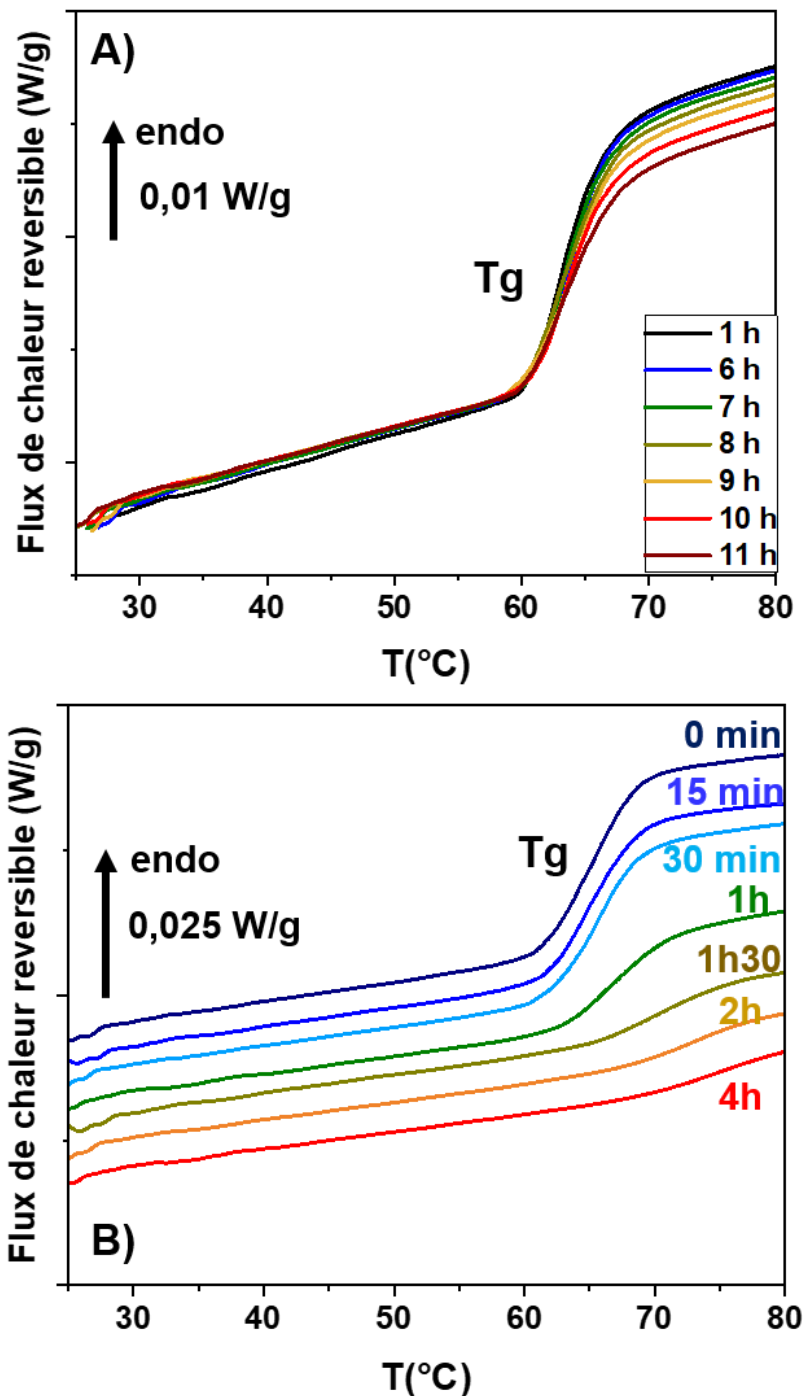


Figure 9 : Flux de chaleur réversible enregistrés au réchauffage en DSC Modulée à $5^{\circ}\text{C}/\text{min} \pm 0,531^{\circ}\text{C}/40\text{s}$ du mélange Terfénaire/PVP contenant 90% w/w de Terfénaire pendant des temps variables à 90°C (indiqués sur la figure). **A)** Mélange préparé par fusion-trempe et **B)** Mélange préparé par cobroyage de 10h à température ambiante.

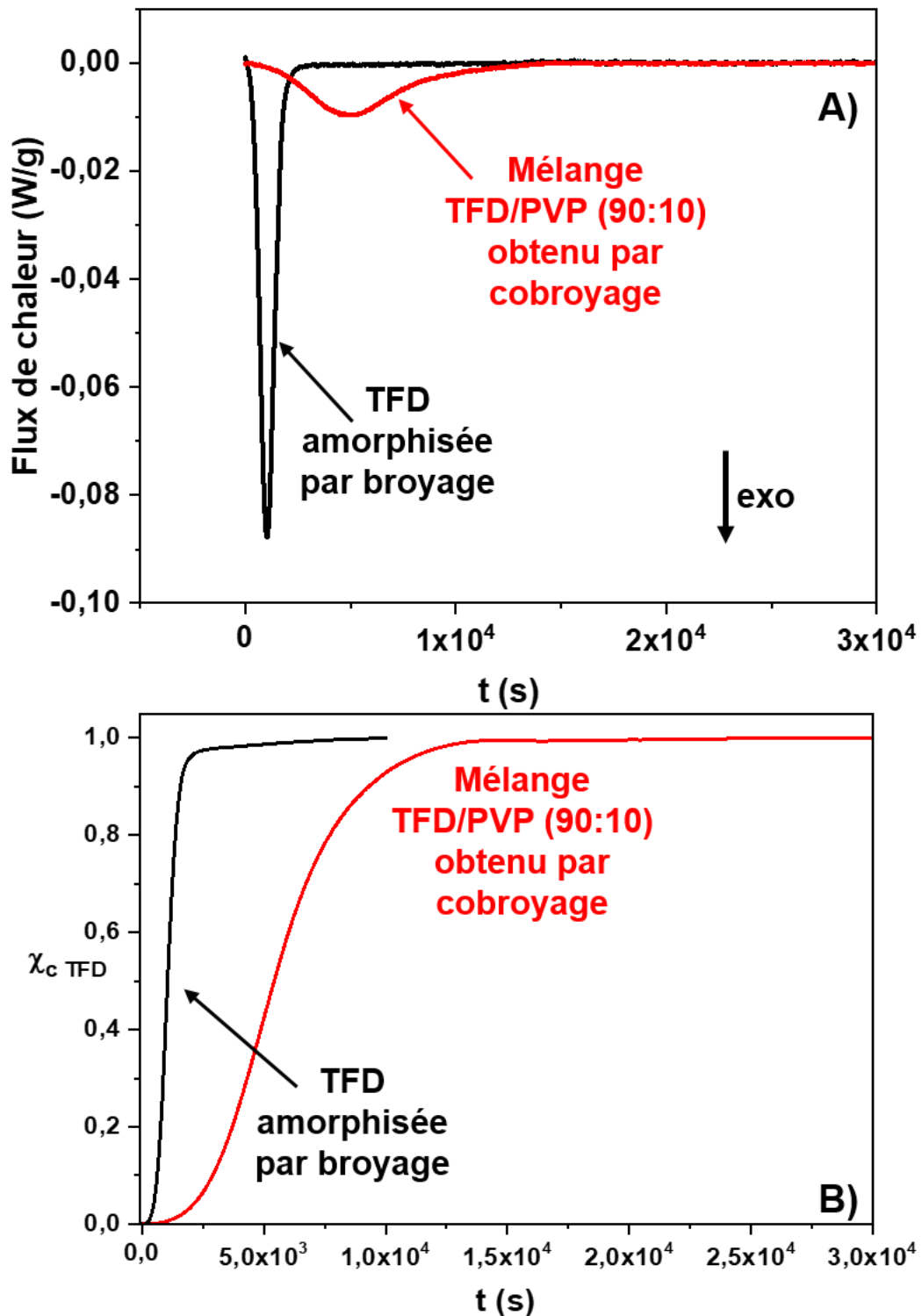


Figure 10 : **A)** Evolution du flux de chaleur au cours du temps lors d'un recuit à 90°C dans le cas de la Terféladine amorphisée par un broyage de 20h et de la DSA Terféladine/PVP contenant 90% w/w de Terféladine obtenu par un cobroyage de 10h. **B)** Evolution du taux de cristallinité de Terféladine correspondant.

4.3.2 Courbe de solubilité de la Terfénadine dans le PVP

4.3.2.1 Obtention des états saturés d'équilibre

La méthode que nous avons utilisé pour déterminer la courbe de solubilité est celle proposée par Latreche et al [9] qui consiste à suivre la redissolution de petits cristaux de PA dispersés au sein d'une DSA PA/polymère (Cf. chapitre 1). Cette microstructure particulière permet en effet, d'accélérer la vitesse de dissolution et donc d'atteindre plus rapidement les états saturés d'équilibre [9]. La dispersion de ces petits cristaux au sein du mélange PA/polymère est obtenue en faisant préalablement recristalliser une DSA sous vapeurs saturantes de solvants organiques (Cf. chapitre 1).

Une dispersion solide amorphe de Terfénadine/PVP [70 : 30] obtenue par cobroyage a été placée à température ambiante sous atmosphère d'éthanol pendant 3h comme illustré sur la figure 11. Cet échantillon a ensuite été chauffé à 5°C/min jusqu'à 100°C et séché à cette température pendant 1h dans le but d'éliminer toute trace de solvant capté par l'échantillon. Une fois le séchage terminé, un refroidissement à température ambiante de l'échantillon été effectué.

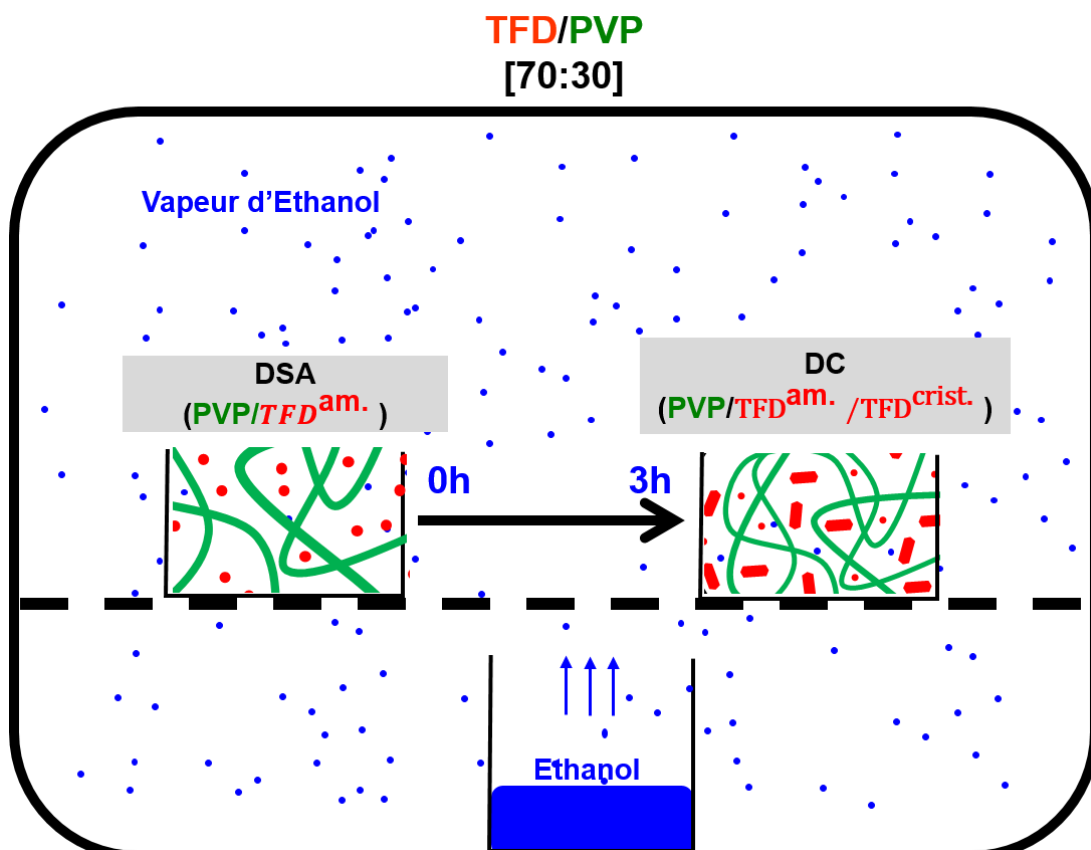


Figure 11 : Schéma illustrant la création d'une dispersion de petits cristaux de Terfénadine au sein d'une matrice amorphe à partir d'une DSA Terfénadine /PVP contenant 70% en masse de Terfénadine.

Le diffractogramme de rayons X du mélange ayant subi ce protocole est présenté sur la figure 12 en comparaison de celui de la Terfénadine commerciale. Après 3h sous vapeur d'éthanol, on observe l'apparition de nombreux pics de Bragg caractéristiques de la forme commerciale. Cela indique que le traitement de 3h sous vapeur d'éthanol a permis à la Terfénadine contenue dans la DSA Terfénadine/PVP [70 :30] de recristalliser partiellement vers la forme commerciale. On a donc par ce traitement, préparé une dispersion cristalline (DC) de Terfénadine au sein d'une matrice amorphe Terfénadine/PVP.

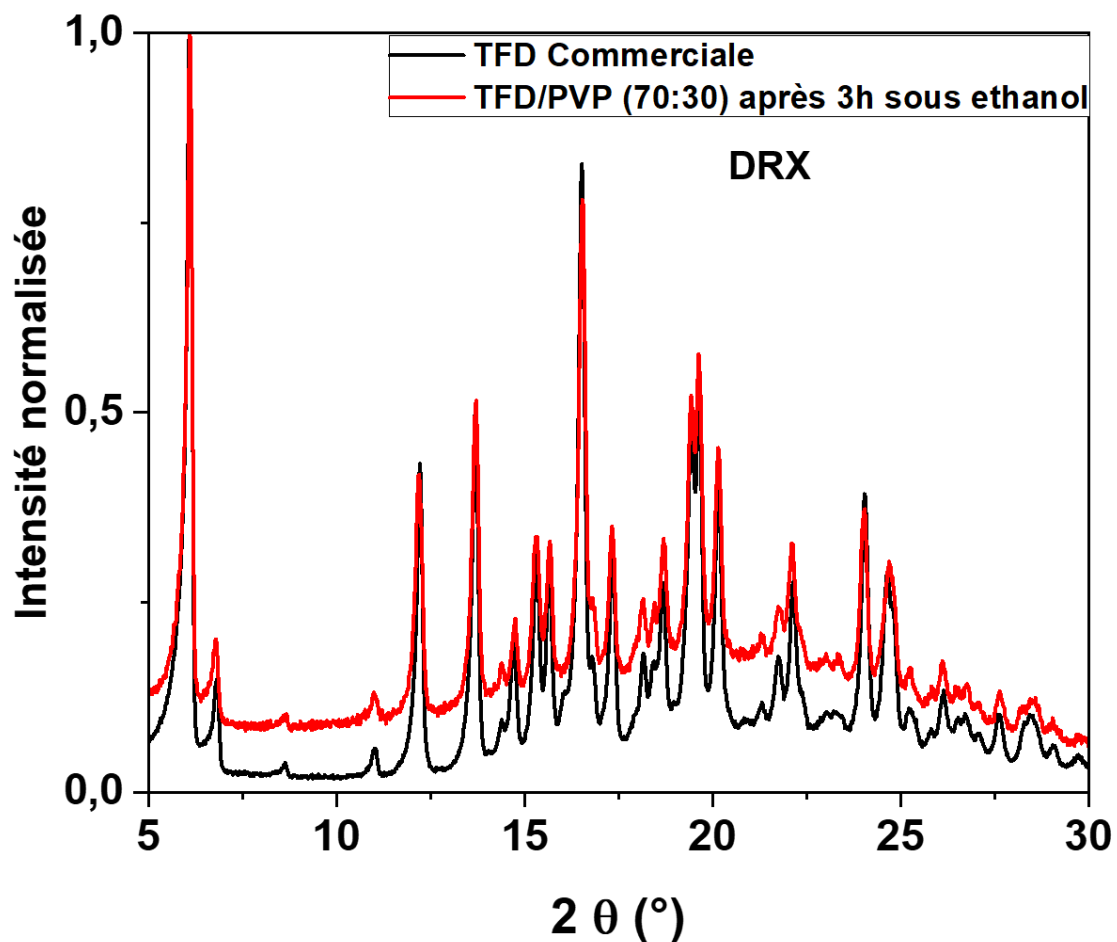


Figure 12 : Diffractogramme de rayons X du mélange Terfénadine/PVP partiellement recristallisée obtenu après 3h de recuit sous vapeur d'éthanol de la DSA Terfénadine/PVP [70 : 30]. Le diffractogramme de la Terfénadine commerciale est également ajouté.

La figure 13 montre le thermogramme enregistré lors du chauffage à 5°C/min de cette dispersion. Sur cette figure, on peut voir un large endotherme qui commence autour de 100°C et s'étale jusqu'à 145°C. Il correspond à la redissolution de la Terfénadine recristallisée dans le PVP. La fin de cet endotherme devrait indiquer que la limite de solubilité de la Terfénadine dans le PVP a été atteinte. En faisant des recuits de ce

mélange partiellement recristallisé à des températures T_r comprises entre 120°C et 140°C, il est possible d'atteindre la concentration d'équilibre à ces températures.

Nous avons donc dans un premier temps déterminé le temps de recuit minimum à T_r nécessaire pour atteindre l'état saturé d'équilibre. Pour cela, nous avons suivi l'évolution pendant 10h de la température de transition vitreuse du mélange partiellement recristallisé préparé précédemment au cours d'un recuit à 120°C. En effet, comme cette température (120°C) est la plus basse de la gamme choisie, c'est celle à laquelle la mobilité est la plus lente et donc la dissolution est la moins rapide. Cette évolution se faisant uniquement lors de la première heure de recuit, nous avons considéré qu'un recuit de 5h permettrait d'obtenir les états saturés d'équilibre à toutes les températures de recuit.

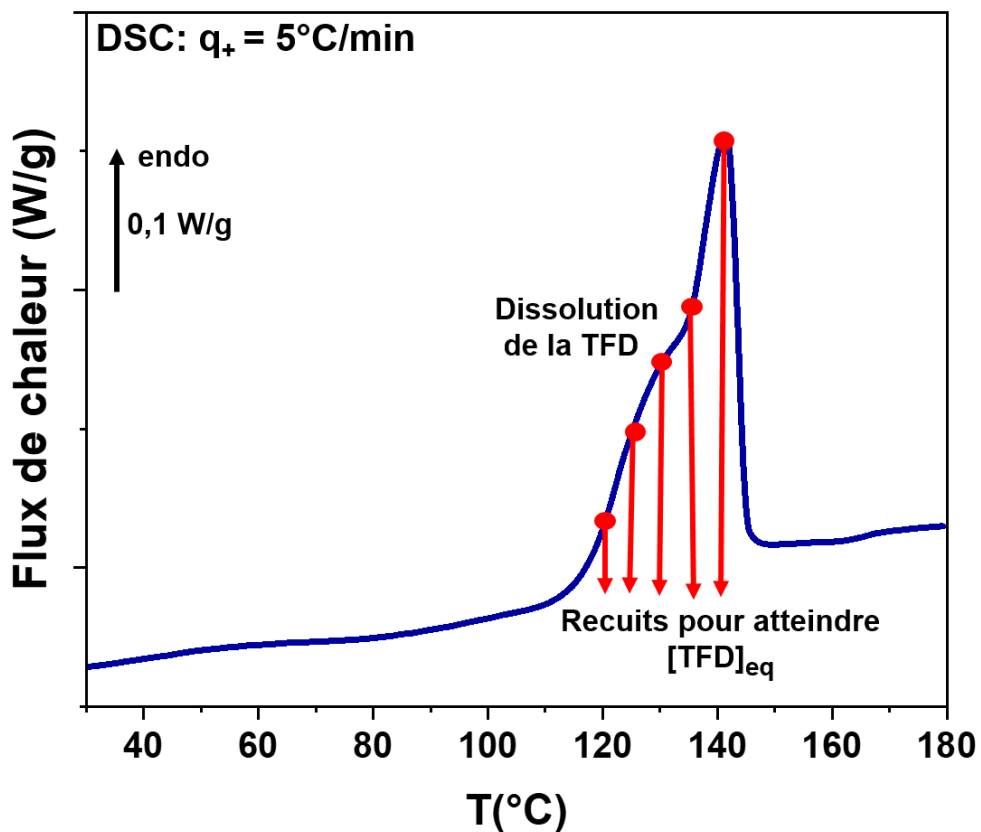


Figure 13 : Thermogramme DSC enregistré au chauffage à 5°C/min d'un mélange Terfénadine/PVP [70 : 30] obtenu par un cobroyage de 10h à température ambiante, et partiellement recristallisé sous vapeur d'éthanol (76% d'humidité) pendant 3h puis séché à 100°C pendant 1h.

4.3.2.2 Détermination de la courbe de solubilité

Le mélange contenant 70% w/w de Terfénadine et partiellement recristallisé est chauffé en DSC modulée à 5°C/min \pm 0,531°C/40s jusqu'à 120°C. Un recuit de 5h est

ensuite réalisé pour permettre la dissolution de la Terfénadine jusqu'à ce que la concentration à saturation soit atteinte à cette température. L'échantillon est ensuite trempé à 20°C et réchauffé à 5°C/min \pm 0,531°C/40s pour déterminer la T_g du mélange ayant cette concentration d'équilibre. Cette expérience est répétée en augmentant de 5°C la température de recuit T_r jusqu'à ce qu'elle atteigne 140°C.

La figure 14 montre les thermogrammes enregistrés après 5h à ces températures. Ces thermogrammes montrent chacun, un saut de C_p correspondant à la température de transition vitreuse du mélange amorphe dont la concentration en Terfénadine a atteint la limite de solubilité lors du recuit à T_r . Ce saut de C_p se déplace clairement vers les basses températures et son amplitude augmente au fur et à mesure que la température de recuit augmente. Ces effets montrent clairement la dissolution de la Terfénadine survenue au cours des cycles précédents. Les températures de transition vitreuse et les concentrations de Terfénadine correspondantes obtenues après chaque recuit sont reportées dans le tableau 4.

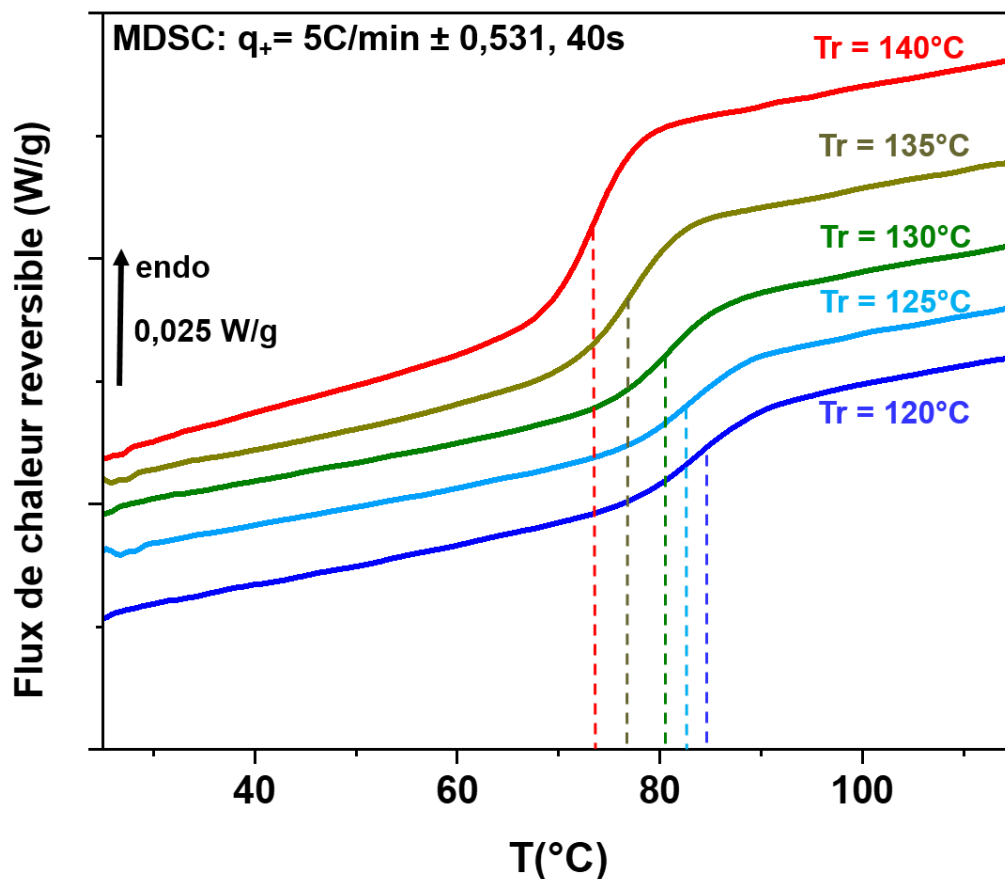


Figure 14 : Thermogrammes de DSC Modulée enregistrés au réchauffage à 5°C/min \pm 0,531°C/40s des solutions saturées d'équilibre obtenues après 5h de recuit aux différentes températures T_r comprises entre 120°C et 140°C indiquées sur la figure.

En effet, quand la température augmente, la concentration de Terfénadine pouvant se dissoudre dans la matrice de PVP augmente également (augmentation de la limite de solubilité) et donc la fraction de Terfénadine contenue dans la dispersion solide amorphe augmente. Cela a pour effet de diminuer la T_g de cette DSA. L'augmentation de l'amplitude du saut de C_p résulte des effets conjugués de l'augmentation de la quantité de phase amorphe et de l'augmentation de la fraction de Terfénadine dans cette phase amorphe (cf. figure 5).

Tr (°C)	Tg (°C ± 1)	ΔC_p (J/g°C)	Largeur ΔC_p	X_{TFD} dissoute
120	84	0,27 ± 0,01	13°C ± 1	0,42 ± 0,01
125	83	0,26 ± 0,01	12°C ± 1	0,44 ± 0,01
130	81	0,29 ± 0,01	11°C ± 1	0,48 ± 0,01
135	77	0,40 ± 0,01	10°C ± 1	0,57 ± 0,01
140	73	0,51 ± 0,01	8°C ± 1	0,66 ± 0,01

Tableau 4 : Résumé des données obtenues pour chaque température de recuit : valeur de la température de transition vitreuse (T_g) du mélange au réchauffage (5°C/min), valeur du saut de C_p ainsi que sa largeur, concentration de Terfénadine correspondante (obtenue à partir de la loi de Gordon Taylor). Les valeurs de T_g inscrites dans ce tableau correspondent au T_{g_middle} .

L'évolution de la concentration de Terfénadine à l'équilibre avec la température de recuit est reportée sur la figure 15 (en violet). Elle correspond à la courbe de solubilité de la Terfénadine dans la matrice polymère (PVP K12). Il est à noter que cette courbe ne peut pas être déterminée au-delà de 140°C avec le mélange contenant 70% w/w de Terfénadine car la concentration en Terfénadine à l'équilibre à 140°C est supérieure à 70%. Elle ne peut pas non plus être déterminée en dessous de 120°C car la dissolution devient trop lente empêchant donc l'atteinte d'un état de saturation d'équilibre dans des temps raisonnables.

Malgré le peu de points accessibles, nous avons tenté d'ajuster la courbe de solubilité par le modèle de Flory-Huggins [10-12] :

$$\left(\frac{\Delta H_m}{R}\right)\left(\frac{1}{T_m} - \frac{1}{T}\right) = \ln v_1 + \left(1 - \frac{1}{\lambda}\right)v_2 + \chi v_2^2 \quad (3)$$

Où ΔH_m et T_m sont l'enthalpie et la température de fusion de la Terfénadine, λ est le ratio volumique molaire entre le PVP et la Terfénadine, χ est le paramètre de solubilité qui décrit les interactions entre la Terfénadine et le PVP. v_1 et v_2 sont respectivement les fractions volumiques de la Terfénadine et du PVP. Celles-ci correspondent à :

$$v_1 = \frac{\frac{x_{TFD}}{\rho_{TFD}}}{\frac{x_{TFD}}{\rho_{TFD}} + \frac{1 - x_{TFD}}{\rho_{PVP}}} \quad (4)$$

Et

$$v_2 = 1 - v_1 \quad (5)$$

Où ρ_{TFD} et ρ_{PVP} sont les masses volumiques de la Terfénadine et du PVP.

Le ratio volumique molaire entre la Terfénadine et le PVP, λ , peut s'exprimer en fonction des masses molaires M_{wPVP} et M_{TFD} et des masses volumiques du PVP (ρ_{PVP}) et de la Terfénadine (ρ_{TFD}) :

$$\lambda = \left(\frac{M_{wPVP}}{\rho_{PVP}} \right) \left(\frac{\rho_{TFD}}{M_{TFD}} \right) \quad (6)$$

Les valeurs de ces différents paramètres sont reportées dans le tableau 4.

	M_w	ρ
PVP	2500 g/mol	1,17 g/cm ³
Terfénadine	471,7 g/mol	1,05 g/cm ³

Tableau 5 : Valeurs des masses molaires M_w et des masses volumiques ρ du PVP et de la Terfénadine utilisées pour l'ajustement de la courbe de solubilité par le modèle de Flory-Huggins. La masse volumique de la Terfénadine utilisée est obtenue par simulation de dynamique moléculaire. La masse volumique du PVP est tirée de la référence [13].

L'ajustement par le modèle de Flory-Huggins des points obtenus donne un paramètre d'interaction $\chi = -2,3 \pm 0,1$. Les travaux de Mahieu et al [12] ainsi que ceux de Sun et al [11] publiés dans la littérature, ont respectivement mis en évidence un paramètre $\chi = -8,6 \pm 0,7$ et $\chi = -8,2 \pm 0,6$ pour le cas du système Indométacine/PVP K12. En comparant la force des interactions (paramètre χ obtenu en ajustant l'activité a de l'indométacine et de la Nifédipine dans le PVP K12 par le model de Flory-Huggins) des systèmes Indométacine/PVP K12 et Nifédipine/PVP K12, Sun [11] a montré que les interactions entre l'Indométacine et le PVP K12 étaient plus fortes que celles avec la Nifédipine ($\chi = -2,5 \pm 0,2$). L'Indométacine, la Nifédipine ou la Terfénadine interagissent avec le PVP K12 via le même type d'interactions qui sont principalement des interactions van der Waals ou liaisons hydrogènes [7]. On peut donc grossièrement comparer les valeurs de χ obtenues pour ces trois systèmes. La valeur du paramètre χ calculée pour le système Terfénadine/PVP s'approche clairement de celui obtenue sur Nifédipine/PVP K12. Ce résultat corrobore donc le fait que des interactions faibles se développent entre Terfénadine et PVP en accord avec les résultats obtenus précédemment par ATG et à partir de la courbure de l'évolution de la T_g du mélange (courbe de Gordon-Taylor).

4.3.3 Diagrammes d'état et de phase du mélange Terfénadine/PVP

La superposition de la courbe de solubilité (diagramme de phase) de la Terfénadine et du diagramme d'état montrant l'évolution de la température de transition vitreuse des mélanges en fonction de la teneur en Terfénadine peut être observée sur la figure 15. Au-dessus de la courbe de solubilité, le PVP est sous saturé en Terfénadine. Le mélange est amorphe et homogène (une seule phase). Il est donc stable. De plus, en-dessous de la courbe décrivant l'évolution de T_g , il est vitreux. En dessous de la courbe de solubilité, le PVP est sursaturé en Terfénadine. La Terfénadine en excès a alors tendance à recristalliser. La cinétique de recristallisation dépend cependant de la mobilité moléculaire. En dessous de T_g cette mobilité moléculaire est tellement ralentie que la recristallisation est extrêmement lente.

L'extrapolation de la limite de solubilité à basse températures croise la courbe donnant l'évolution de la T_g du mélange à 95°C pour une concentration en Terfénadine égale à 20%. Cela correspond à la température la plus haute à laquelle le mélange Terfénadine/PVP contenant le plus de Terfénadine peut être chauffé sans risque de recristallisation.

A part la DSA contenant 10% w/w de Terfénadine, toutes les autres DSA obtenues par cobroyage dans le cadre de ce travail sont donc sursaturés en Terfénadine. Le broyage se faisant à température ambiante, c'est le processus d'amorphisation qui se fait en même temps que celui de mélange qui permet d'obtenir ces états sursaturés. Quand on réchauffe ces DSA au-dessus de T_g , la libération de la mobilité moléculaire permet la recristallisation de l'excès de Terfénadine. Toutefois, comme la cinétique de démixtion/recristallisation est assez lente, lorsque l'on réchauffe le mélange à 5°C/min on n'observe cette recristallisation que pour le mélange à 90% w/w de Terfénadine, mélange qui a la T_g la plus basse et l'écart entre la T_g et la température de solubilité limite le plus grand.

Les mélanges obtenus par fusion/trempe résultent de la trempe depuis l'état liquide qui est homogène (une phase). C'est la vitesse de refroidissement rapide qui empêche alors la démixtion/recristallisation quand la température devient inférieure à la température de solubilité limite. Le fait que le mélange contenant 90% w/w de Terfénadine obtenu par cette méthode semble moins instable suggère que, dans le cas du mélange obtenu par cobroyage, le processus de recristallisation est accéléré lors du réchauffage, par l'existence des noyaux résiduels de Terfénadine. Quand on laisse plus de temps au système comme lors de l'isotherme à 90°C, l'excès de Terfénadine recristallise et la concentration du mélange tend vers la concentration à saturation qui selon la figure 15, est inférieure à 20% en masse de Terfénadine. Cependant, au fur et à mesure que la concentration en Terfénadine dans le mélange diminue, l'écart en température par rapport à la T_g diminue et donc la mobilité également (la viscosité augmente). Cela explique pourquoi au bout de 7h, la démixtion semble bloquée et que le mélange restant contient encore environ 68% de Terfénadine.

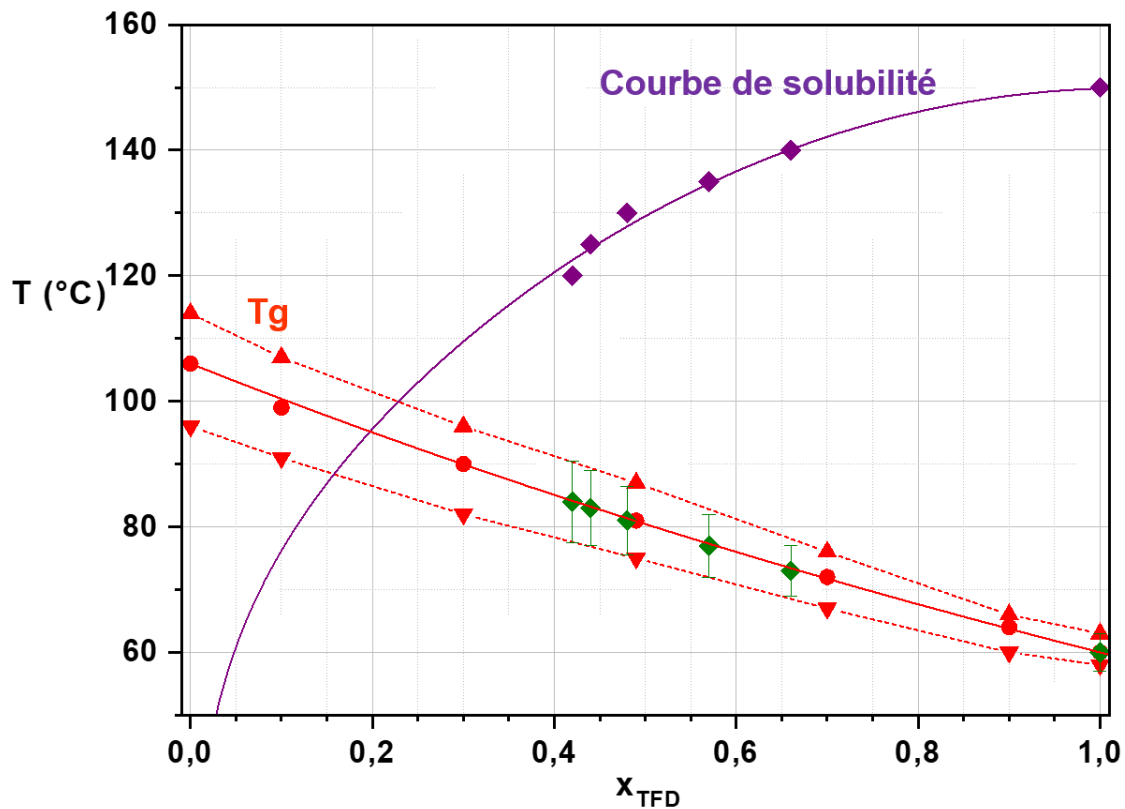


Figure 15 : Diagramme d'état montrant l'évolution de la T_g des mélanges Terfénadine/PVP obtenus par cobroyage (\blacktriangledown : $T_{g_{onset}}$, \bullet : $T_{g_{middle}}$, \blacktriangle : $T_{g_{end}}$) et diagramme de phase montrant la limite de solubilité de la Terfénadine dans le PVP (\blacklozenge). La ligne rouge est l'ajustement par la loi de Gordon-Taylor. Les lignes en pointillés rouges sont des guides pour l'œil. La ligne violette est l'ajustement par la loi de Flory-Huggins. \blacklozenge : T_g des mélanges à saturation obtenus après recuits de 5h à T_r (cf. texte).

4.4 Dynamique des dispersions solides amorphes

4.4.1 Etude des mouvements localisés (relaxations secondaires)

La dynamique des mélanges dans l'état vitreux a été étudiée par spectroscopie diélectrique dynamique. Les spectres enregistrés lors d'isothermes entre -100°C et 30°C , dans le cas du mélange contenant 49% w/w de Terfénadine obtenu par co-broyage, sont représentés sur la figure 16.

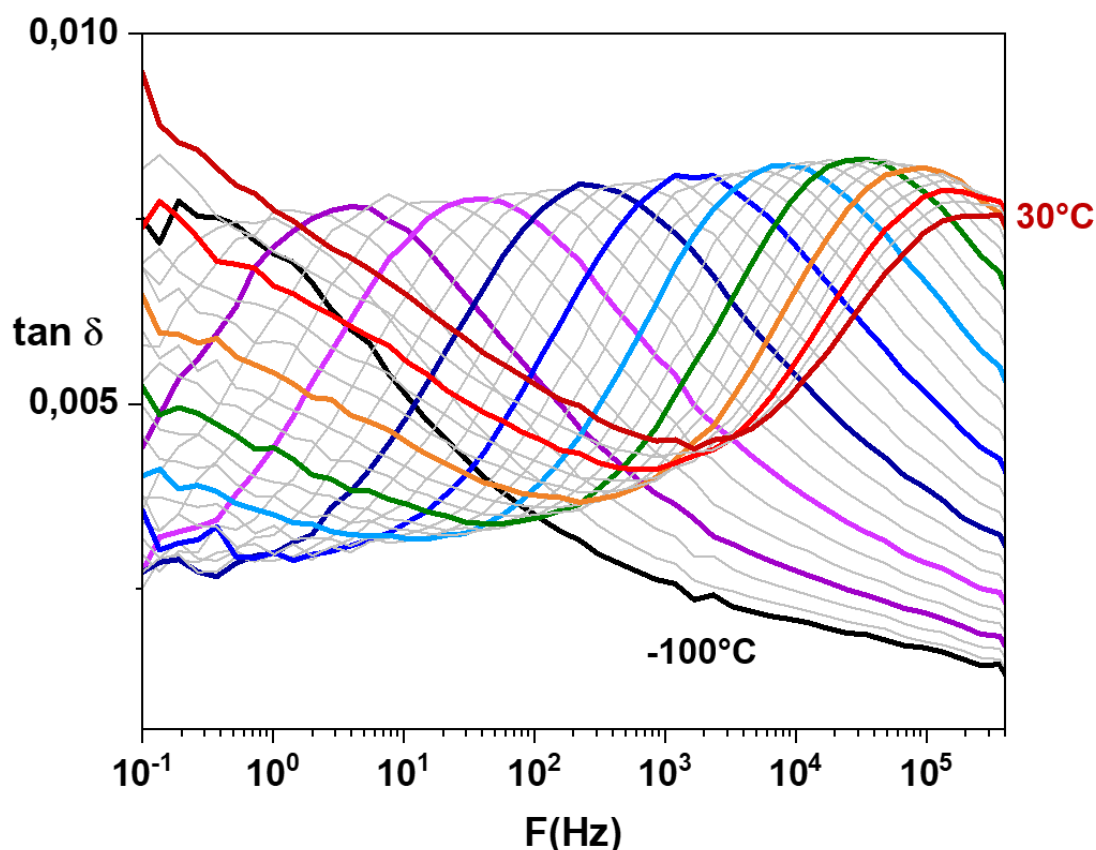


Figure 16 : Evolution de $\tan \delta$ enregistrée lors d'isothermes variant entre -100°C et 30°C (par pas de 5°C) dans le cas du mélange contenant 49% w/w de Terfénadine, obtenu par co-broyage.

On observe un pic de relaxation large et intense qui traverse la fenêtre fréquentielle, dont l'amplitude décroît à partir de 10°C . Une série d'enregistrements à -35°C réalisés après des isothermes à 60°C de durée variable (cf. figure 17) montre que, plus l'échantillon est maintenu longtemps à 60°C , plus l'amplitude du mode diminue et plus il se déplace vers les basses fréquences. Ce comportement est typique d'une relaxation due à la présence d'eau dans l'échantillon. Compte-tenu de la gamme de températures et de fréquences dans laquelle il apparaît, il peut être attribué au mode w du PVP (cf. Chapitre 3).

Les spectres obtenus à -75°C pour chaque mélange sont reportés sur la figure 18. Dans chaque cas, ce mode est visible mais on remarque qu'il diminue en amplitude et se déplace vers les basses fréquences au fur et à mesure que la concentration en PVP diminue. Cela indique une plus faible teneur en eau, ce qui est en accord avec les résultats d'ATG (Cf. figure 3). Sur la figure 18, on note également qu'en évoluant, le mode est de plus en plus asymétrique et semble laisser apparaître un épaulement à hautes fréquences, ce qui indiquerait la présence d'un autre mode beaucoup moins intense. Malgré des temps de recuit à 60°C conséquents, l'amplitude du mode w reste importante indiquant la persistance d'eau résiduelle dans l'échantillon. Comme un traitement prolongé à plus haute température risquerait d'induire une évolution des échantillons (démixtion), nous avons poursuivi l'étude de la dynamique sous T_g sur les mélanges obtenus par trempe depuis l'état liquide. En effet, l'eau absorbée par le PVP peut alors être éliminée par un traitement thermique in situ, avant de faire fondre la Terfénadine et d'obtenir le mélange final.

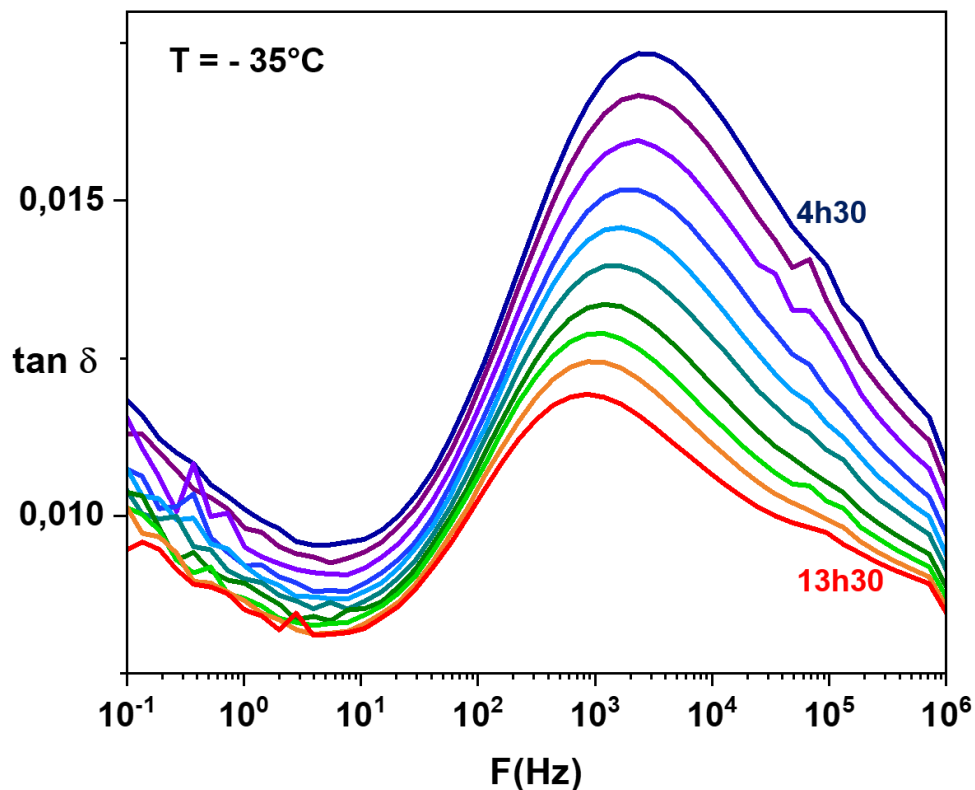


Figure 17 : Spectres de $\tan \delta$ enregistrés à -35°C après des isothermes à 60°C de durées comprises entre 4h30 et 13h30 (enregistrement toutes les heures), dans le cas du mélange contenant 49% w/w de Terfénadine obtenu par co-broyage.

Pour réaliser les DSA, les différents mélanges physiques de Terfénapidine (cristalline) et PVP ont tout d'abord été homogénéisés à l'aide d'un vibro-broyeur (1min sous une fréquence d'agitation de 30 Hz). Environ 60 mg de ces mélanges ont été placés entre les deux électrodes avec des espaceurs en quartz (50 μm d'épaisseur) pour éviter le contact des deux électrodes lors de la fusion. Des isothermes à 60°C puis 100°C de temps variables reportés dans le tableau 6 ont ensuite été réalisées. Le contrôle de la teneur en eau dans les mélanges a été effectué en suivant l'évolution du mode de relaxation w du PVP : à intervalles réguliers les isothermes ont été interrompues par un enregistrement de la permittivité complexe à - 50°C jusqu'à ce que, à cette température, le mode w disparaisse totalement et que l'on retrouve le spectre caractéristique du PVP déshydraté où figure le mode δ (la Terfénapidine étant cristalline). On note que, contrairement à ce que l'on aurait pu attendre, alors que 3h à 60°C suffisait à sécher complètement le PVP broyé (cf. Chapitre 3), les temps sont plus longs dans le cas des mélanges et étonnamment le mélange le plus difficile à sécher s'est avéré être celui contenant 70% w/w de Terfénapidine et seulement 30% de PVP.

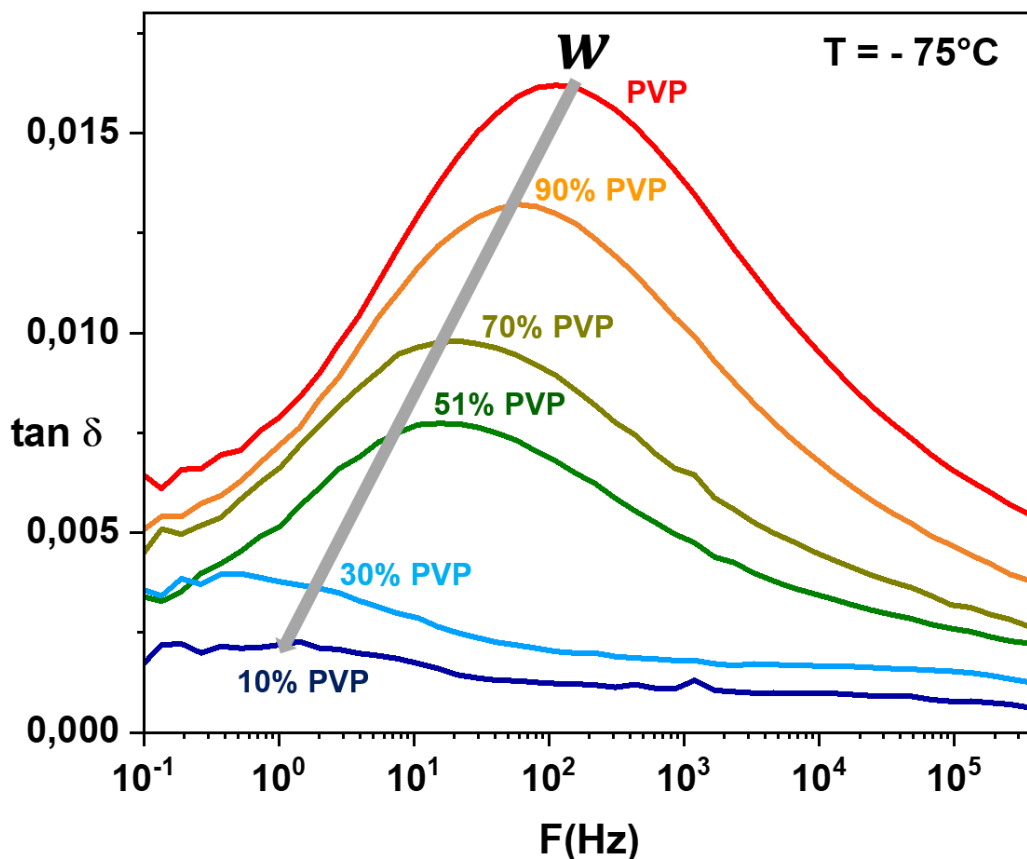


Figure 18 : Evolution fréquentielle de $\tan \delta$ pour les mélanges Terfénapidine/PVP de compositions variables obtenus par co-broyage de 10h à température ambiante.

Une fois le séchage terminé, les échantillons ont été chauffés à 180°C pour faire fondre la Terfénadine, puis refroidis à 5°C/min tout en enregistrant la permittivité complexe pour certaines fréquences du champ électrique afin de s'assurer que la fusion de la Terfénadine était complète et vérifier qu'aucune recristallisation ne se produisait lors du refroidissement.

Les spectres obtenus dans le cas de la DSA contenant 49% w/w de Terfénadine et enregistrés entre -100°C et 65°C sont reportés sur la figure 19. On observe deux relaxations. La première, visible vers 1 kHz à -100°C, se déplace vers les hautes fréquences quand la température augmente et sort complètement de la fenêtre fréquentielle vers -40°C. La deuxième, plus intense, apparaît à basses fréquences vers -30°C et se déplace vers les hautes fréquences jusque vers 100 Hz à 65°C. Afin de déterminer l'origine de ces deux relaxations, les spectres obtenus pour la DSA contenant 49% w/w de Terfénadine sont comparés à ceux obtenus pour les autres mélanges de compositions variables.

La figure 20-A montre l'évolution fréquentielle de $\tan \delta$ enregistrée à -85°C, c'est-à-dire dans la gamme de températures où le premier mode de relaxation secondaire est observé dans le cas du mélange à 49% w/w de Terfénadine. Pour chaque DSA, un mode de relaxation est détecté. Cependant, on observe que, pour les mélanges contenant de 10% à 70% w/w de Terfénadine, la fréquence à laquelle le mode apparaît ne semble pas modifiée (autour de 10⁴ Hz) et que son intensité décroît suivant la fraction de PVP, tandis que pour des concentrations plus fortes en Terfénadine (90% w/w) le processus de relaxation est très large et apparaît à plus basse fréquence (1 kHz). A des fins de comparaison, le spectre enregistré à -85°C pour les composés purs est également reporté sur la figure 20-A. Comme on peut le voir, le mode δ du PVP et le mode γ de la Terfénadine apparaissent dans la même plage fréquentielle. Les fréquences associées au maximum des pics sont assez proches et séparées de 2 décades environ. Il semble néanmoins que le mode de relaxation observé pour les mélanges contenant de 10% à 70% w/w de Terfénadine corresponde au mode δ du PVP alors qu'à 90% w/w de Terfénadine, le mode semble similaire au processus γ de la Terfénadine mais un peu plus large du côté des hautes fréquences.

Concentration en masse de Terfénadine	Séchage à 60°C	Séchage à 100°C
10%	14 h	5 h
30%	2 h	4 h
49%	2 h	2 h
70%	16 h	5 h
90%	0 h	2 h

Tableau 6 : Récapitulatif des temps de séchage à 60°C et 100°C, des mélanges physiques Terfénadine/PVP de compositions variables, réalisés, in situ dans le spectromètre diélectrique, avant la fusion de la Terfénadine.

Ces résultats suggèrent que l'on retrouve en fait dans tous les mélanges les modes de relaxation secondaires δ et γ détectés dans les systèmes purs. Cependant, comme le mode γ de la Terfénadine est beaucoup moins intense et beaucoup plus large que le mode δ du PVP et que ces deux modes se situent dans la même gamme fréquentielle, il est très difficile dans les mélanges contenant beaucoup de PVP de mettre en évidence le mode γ de la Terfénadine qui est alors masqué.

Les spectres diélectriques des différents mélanges ont été ajustés par une fonction de Cole-Cole (CC). Les évolutions des temps de relaxation associés aux différents processus sont reportées sur la figure 20-B. On observe que pour les mélanges contenant 10%, 30%, et 49% w/w de Terfénadine, l'évolution des temps de relaxation du mode est quasiment superposée à celle du mode δ du PVP. Cela confirme que ce dernier est faiblement impacté par le mélange jusqu'à 49% w/w de Terfénadine. Toutefois, pour un mélange contenant 70% w/w de Terfénadine, on observe que l'évolution du temps de relaxation du processus secondaire du mélange s'écarte à hautes températures de celle du mode δ du PVP pour se rapprocher de celle du mode γ de la Terfenadine. De même, pour un mélange contenant 90% w/w de Terfénadine, l'évolution du processus secondaire s'écarte à haute température de celle du mode γ de la Terfenadine pour se rapprocher de celle du mode δ du PVP.

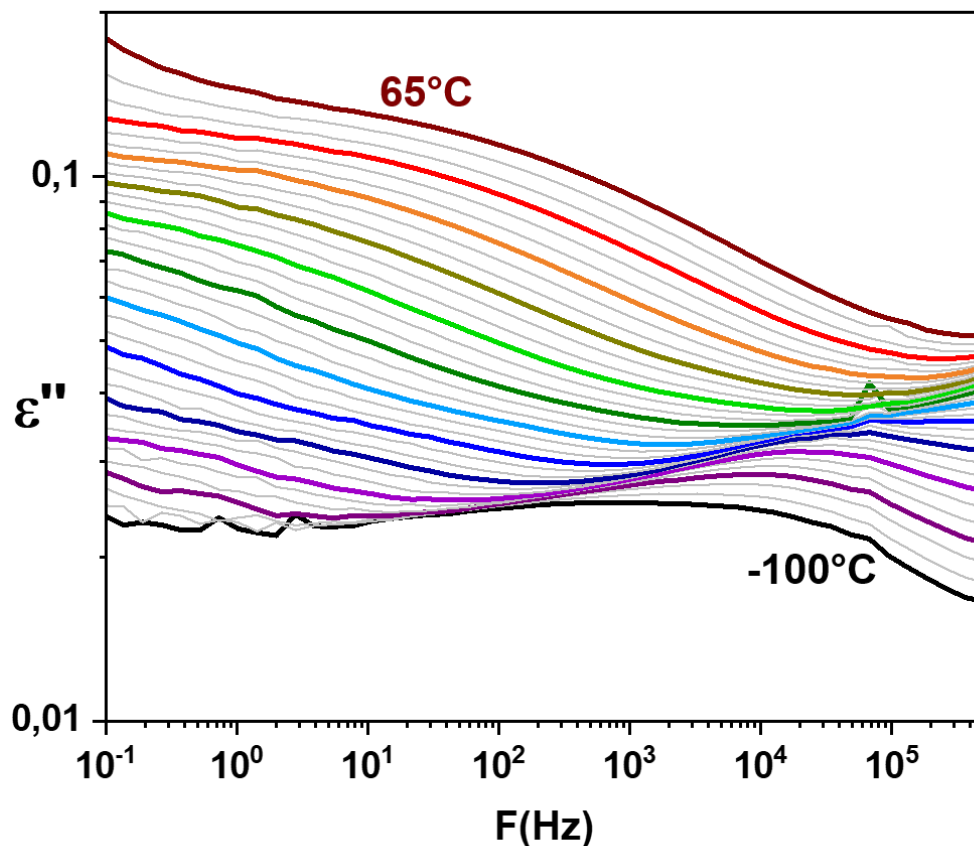


Figure 19 : Enregistrements de ϵ'' lors d'isothermes comprises entre -100°C et 65°C (par pas de 5°C) réalisés dans le cas d'une DSA contenant 49% w/w de Terfénadine obtenue par trempe depuis l'état liquide.

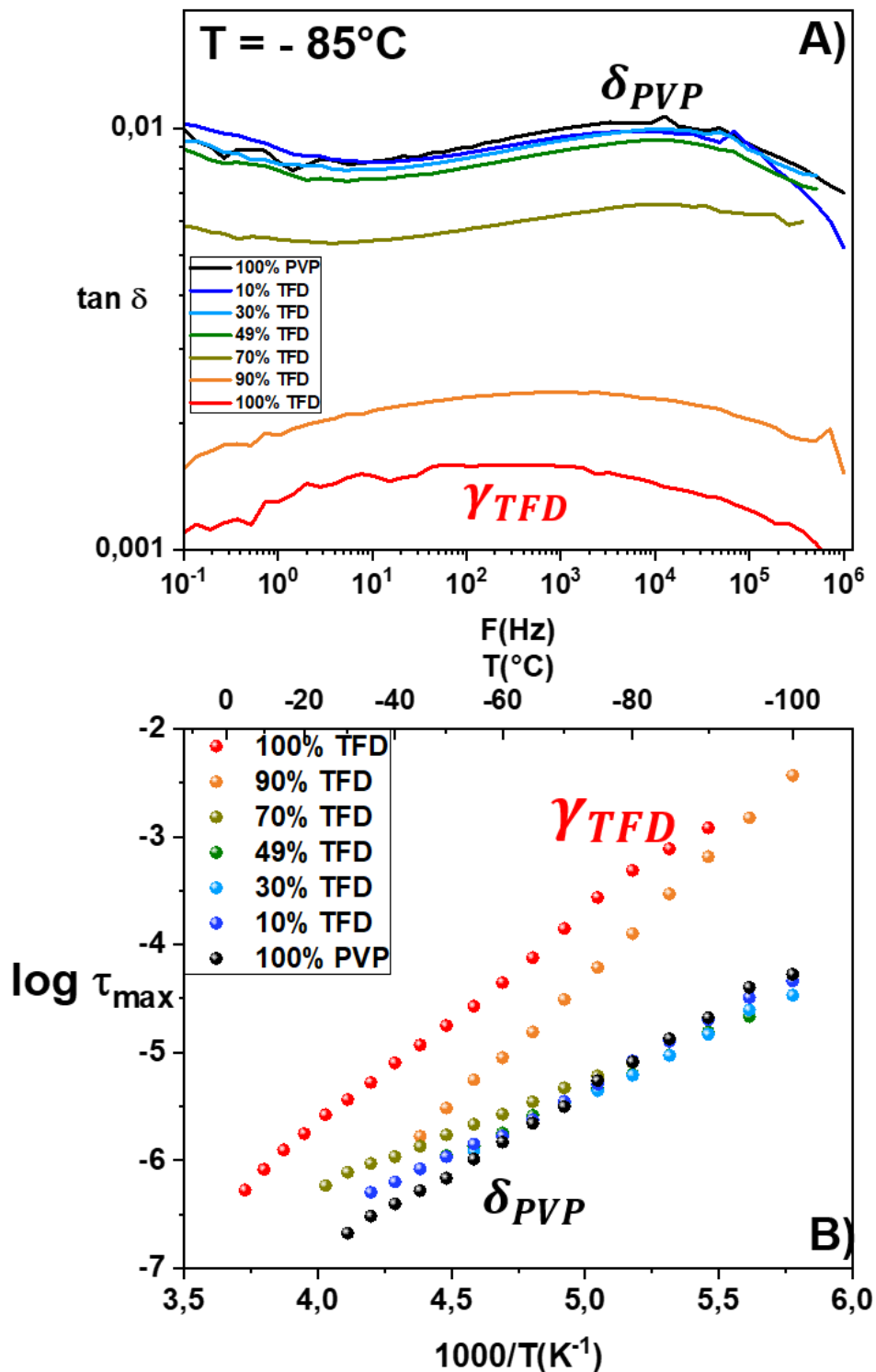


Figure 20 : **A)** Enregistrements à -85°C de $\tan \delta$ montrant un mode de relaxation secondaire des mélanges Terfénadine/PVP obtenus par trempe depuis l'état liquide. Les spectres des composés purs sont également reportés. **B)** Représentation dans un diagramme d'Arrhenius du temps de relaxation correspondant à ces modes.

Par ailleurs une tentative d'ajustement par une loi d'Arrhenius a donné les paramètres reportés dans le tableau 7. Comme on peut le voir, les valeurs de $\log \tau_0$ s'écartent fortement de la valeur attendue de -14 ce qui indique que ces valeurs n'ont pas de signification physique. La relaxation observée n'est donc pas causée par un seul processus mais résulterait du recouvrement de plusieurs processus trop convolués pour arriver à les ajuster par deux fonctions CC. Ces observations confirment que le mode observé dans les mélanges résulte en fait de la superposition des modes secondaires des composés purs, respectivement δ pour le PVP et γ pour la Terfénadine. L'analyse de mode est donc faussée quand la température augmente et que les dynamiques se confondent.

% w/w TFD	10%	30%	49%	70%	90%
Log τ_0	-11,7 ± 0,1	-11,5 ± 0,1	-11,1 ± 0,1	-10,1 ± 0,1	-16,3 ± 0,1
Ea (kJ/mol)	24 ± 1	24 ± 1	22 ± 1	19 ± 1	46 ± 1

Tableau 7 : Paramètres d'ajustement par une loi d'Arrhenius du mode de relaxation secondaire observé entre -100°C et -25°C pour les DSA obtenues par trempe depuis l'état liquide.

La figure 21 illustre l'évolution fréquentielle de $\tan \delta$ enregistrée pour chaque mélange à 45°C, c'est-à-dire dans la gamme où apparaît le second mode secondaire dans le cas de la DSA contenant 49% w/w de Terfénadine. On observe un processus de relaxation qui apparaît, indépendamment de la composition, entre 0.1 et 10 Hz et dont l'amplitude diminue avec la concentration en PVP jusqu'à disparaître pour une fraction massique de 10% w/w de PVP. Le spectre du PVP enregistré à cette température est également reporté sur la figure 21. On constate que la position du mode observé dans les mélanges correspond à celle du mode γ du PVP. On en conclut que ces 2 relaxations correspondent. Quand la fraction en PVP diminue, la fraction de dipôles impliqués dans ce mouvement diminue et donc également l'amplitude du mode.

L'étude de la dynamique sous T_g des DSA Terfénadine/PVP montre donc que l'on retrouve dans les mélanges les modes secondaires observés pour les composés purs et que ces mouvements localisés persistent dans les mélanges sans être influencés par la présence de l'autre composé. Cela va donc dans le sens des interactions très faibles entre la Terfénadine et le PVP discutées précédemment.

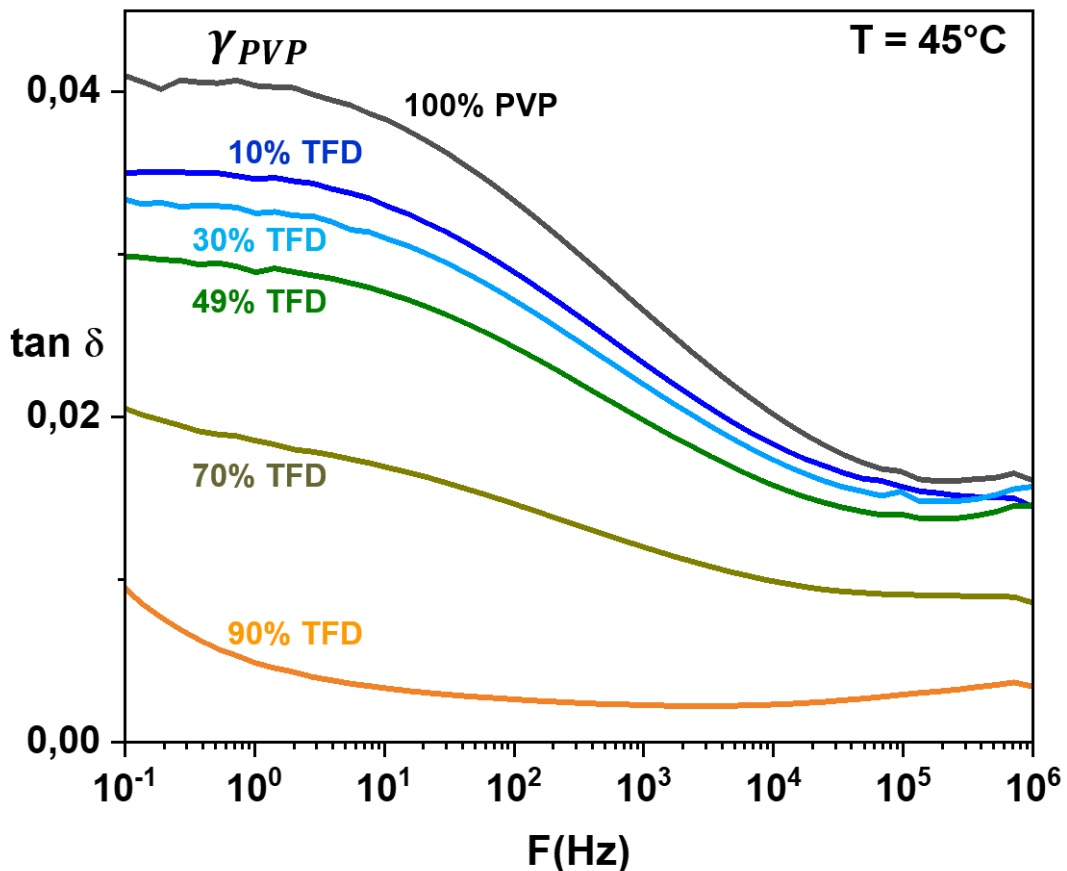


Figure 21 : Evolution fréquentielle de $\tan \delta$ enregistrée à 45°C montrant l'évolution du processus γ du PVP dans les dispersions solides amorphes Terfénadine/PVP obtenues par fusion-trempe.

4.4.2 Etude des mouvements de grandes amplitudes (relaxation principale)

De manière à étudier la dynamique au-dessus de T_g , dans l'état liquide, de la DSA obtenue par co-broyage contenant 49% w/w de Terfénadine, des enregistrements isothermes de ε^* ont été réalisés entre 80°C et 170°C par pas de 5°C. La variation de $\tan \delta$ est présentée sur la figure 22. On observe entre 80°C et 140°C le mode de relaxation principale, α qui traverse la fenêtre fréquentielle. Celui-ci apparaît cependant sous forme d'un épaulement. En effet, il est en partie masqué par un pic à plus basses fréquences, 250 fois plus intense et clairement visible entre 120°C et 170°C qui est dû à une forte conductivité et à la polarisation d'électrodes. De façon à mieux analyser la relaxation principale, nous avons déterminé l'évolution de ε'' à partir de $\frac{\partial \varepsilon'(\omega)}{\partial \ln \omega}$ [14], comme cela a été fait dans le cas du PVP (cf. Chapitre 3). Les spectres ainsi calculés sont reportés sur la figure 23. Il convient de noter que les spectres présentés sur les figures 22 et 23 ont été enregistrés après l'acquisition d'une première série de spectres jusqu'à 150°C, ce qui permet de minimiser les effets dus à la coalescence des grains

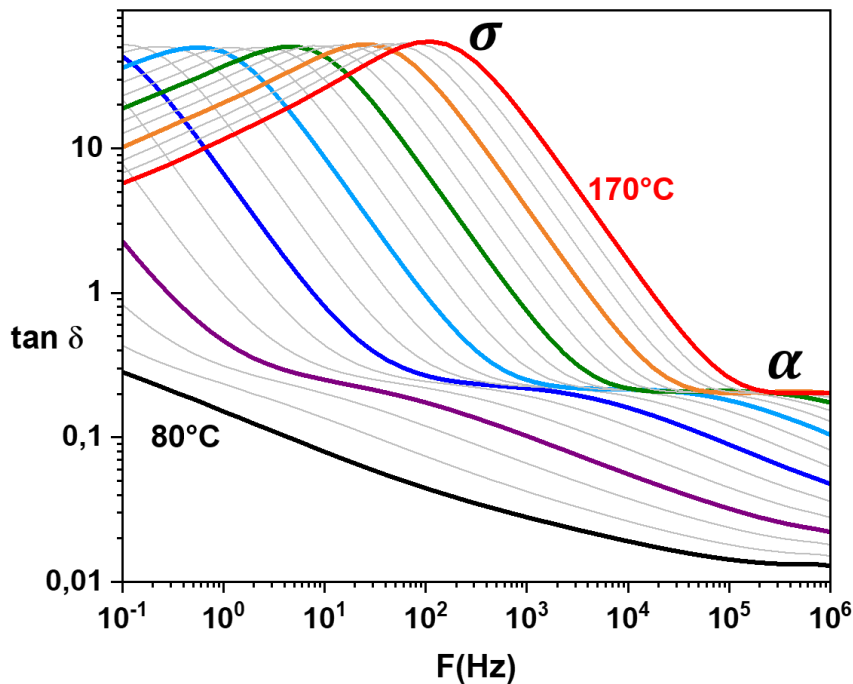


Figure 22 : Enregistrements de $\tan \delta$ lors d'isothermes comprises entre 80°C et 170°C dans le cas du mélange obtenu par co-broyage contenant 49% w/w de Terfénadine.

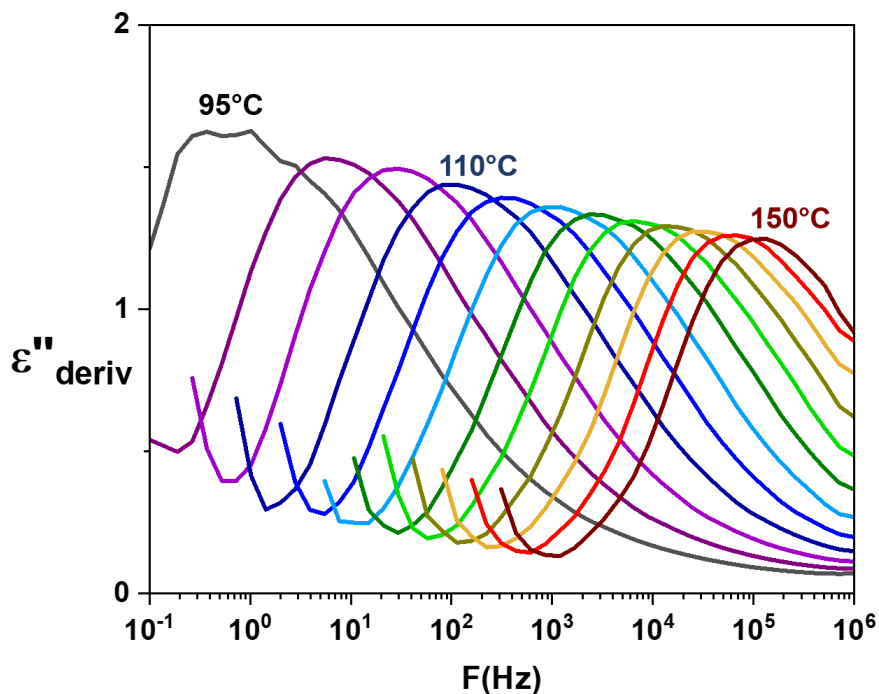


Figure 23 : Evolution de ϵ'' calculée à partir de la dérivée de ϵ' (cf. texte) lors d'isothermes comprises entre 95°C et 150°C (par pas de 5°C) dans le cas du mélange obtenu par co-broyage contenant 49% w/w de Terfénadine. Pour plus de clarté, la contribution due à la polarisation d'électrodes apparaissant à basse fréquence a été coupée.

de poudre¹. Nous avons vérifié que les spectres de $\tan \delta$ étaient identiques pour les deux séries d'enregistrements. Sur la figure 23, on observe clairement le mode α qui se déplace vers les hautes fréquences quand la température augmente.

Le même type d'enregistrements et d'analyses a été réalisé pour toutes les DSA de différentes compositions. Les spectres sont reportés en annexes (cf. figure 11, 12 et 13). La figure 24 montre une comparaison à 110°C de tous les mélanges. De manière à pouvoir comparer les réponses en fréquence mais aussi en amplitude, les valeurs de ε'' obtenues à partir de la dérivée de ε' (valeurs enregistrées au cours d'une deuxième série d'isothermes) sont renormalisées par les valeurs de ε' pour s'affranchir des différences d'amplitudes dues à un taux de remplissage du condensateur qui pourrait être différent d'un échantillon à l'autre.

On observe sur cette figure plusieurs choses :

- lorsque la fraction de PVP contenu dans le mélange diminue, la relaxation principale α apparaît à plus hautes fréquences, c'est-à-dire que la dynamique est accélérée. Cela montre clairement l'effet anti-plastifiant du PVP dans les mélanges Terfénadine/PVP observé en DSC.

- l'amplitude de la relaxation α a tendance à diminuer quand la fraction de Terfénadine augmente en accord avec les amplitudes relatives des composés purs.

- la forme de la relaxation α évolue avec la composition du mélange. La forme du mode α du mélange contenant 90% w/w de PVP est très proche de celle du PVP et est surtout marquée par un élargissement dans le pied du pic au-dessus de 500 Hz qui correspond au mode γ du PVP. On retrouve également cet élargissement, dans une plus faible mesure, pour le mélange contenant 70% w/w de PVP. Mais indépendamment de cet effet, on observe que lorsque la fraction de Terfénadine augmente et que celle du PVP diminue, le mode α s'élargit (bien visible pour 49% w/w de Terfénadine) et finit par présenter deux composantes avec l'apparition d'un épaulement de plus en plus marqué à basses fréquences (70% et 90% w/w de Terfénadine). Ce point très important sera discuté ultérieurement dans la section 4.5 portant sur la discussion générale des résultats.

Afin de déterminer l'évolution du temps de relaxation du mode α , les spectres $\varepsilon''_{deriv}(F)$ ont été ajustés par une fonction d'Havriliak-Negami (HN) pour les mélanges contenant 10%, 30% et 49% w/w de Terfénadine et par deux fonctions HN pour les mélanges contenant 70% et 90% w/w afin de prendre en compte les deux composantes α_1 et α_2 correspondant respectivement aux composantes apparaissant à plus basse et plus haute fréquences. Dans le cas des mélanges contenant 10%,

¹ L'échantillon se présentant initialement sous forme de poudre, il n'est pas possible de contrôler exactement son épaisseur et le volume du condensateur formé. L'épaisseur à haute température est fixée par l'épaisseur des espaceurs (50 μm) mais, au cours de la chauffe au-dessus de T_g , le ramollissement des grains de poudre et leur coalescence provoquent une variation de la capacité de l'échantillon qui induit une variation de ε^* . Si la fréquence à laquelle apparaissent les relaxations n'est pas impactée, les valeurs de ε_∞ et ε_S (et donc $\Delta\varepsilon$) sont faussées. Les valeurs de ε' et ε'' étant également affectées par ce phénomène, la représentation de $\tan \delta = \varepsilon''/\varepsilon'$ permet de s'affranchir de cet effet.

30% et 49% w/w de Terféndine, une fonction Cole-Cole a été rajoutée pour prendre en compte le mode γ_{PVP} .

Les temps de relaxation caractéristiques des modes α des mélanges sont reportés dans un diagramme d'Arrhenius sur la figure 25. Ceux du PVP et de la Terféndine ont également été ajoutés. On constate que les évolutions ne sont pas linéaires et les dépendances en température des temps de relaxation ont été ajustées par une loi VTFH [15-17]. Compte-tenu du peu de points pour certains mélanges, en particulier à basses fréquences, et pour permettre une comparaison, la valeur du pré-exposant τ_0 a été fixée à 10^{-14} s. Les paramètres sont reportés dans le tableau 8.

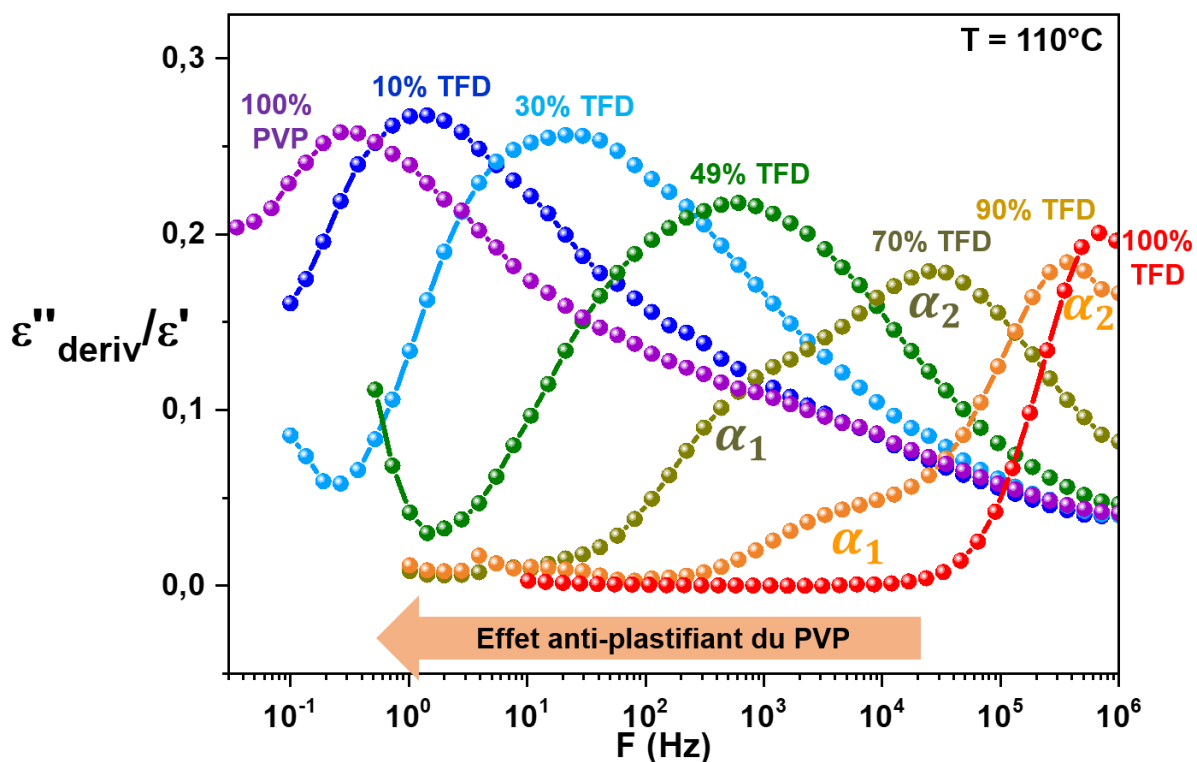


Figure 24 : Evolution fréquentielle à 110°C de ε'' déterminée à partir de la dérivée de ε' et renormalisée par ε' (voir texte) pour les mélanges Terféndine/PVP de compositions variables obtenus par co-broyage. Pour faciliter la comparaison, les spectres des composés purs sont également reportés.

L'extrapolation à 100 s de ces ajustements VTFH permet de déterminer la température de transition vitreuse Tg_{SDD} . Les valeurs obtenues sont indiquées dans le tableau 7. Les valeurs de Tg déterminées par DSC (Tg_{onset} et Tg_{middle}) sont également reportées. Si l'on considère les extrapolations des ajustements VTFH de la relaxation α des mélanges contenant de 10% à 49% de Terféndine et de la composante haute-fréquence α_2 pour les mélanges à 70% et 90% w/w de Terféndine, on note un très

bon accord avec la valeur de Tg calorimétrique. En effet, Tg_{SDD} correspond soit à Tg_{onset} pour les mélanges à plus fortes concentrations en Terféndine (ce qui est généralement le cas des petites molécules), soit est dans l'intervalle $Tg_{onset} - Tg_{middle}$ pour les plus fortes concentrations en PVP (la zone de transition étant beaucoup plus large pour les polymères). On a donc, sur ce point, un bon accord entre les résultats obtenus par SDD et par DSC. Les autres paramètres seront discutés dans la section 4.5.

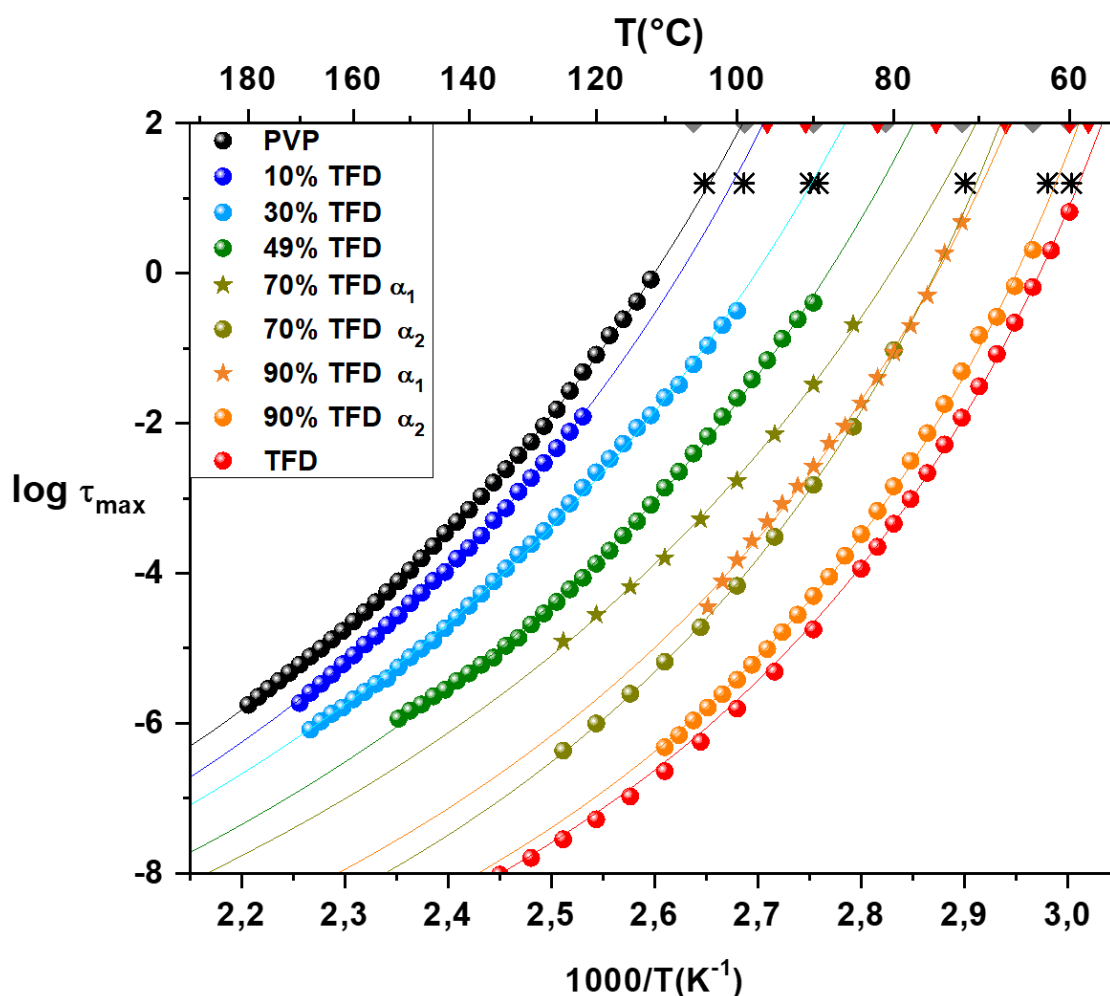


Figure 25 : Carte de relaxation des mélanges Terféndine/PVP obtenus par co-broyage montrant l'évolution du temps de relaxation de la relaxation principale α . Les lignes représentent les ajustements par des lois VTFH. Les valeurs de la température du maximum du mode qui apparaît par spectroscopie de chaleur spécifique pour une fréquence de modulation de la température de 0.01 Hz sont également reportées (*).

X_{TFD}	B (K)	T_0 (K)	D	m	$T_{g_{SDD}}$ (°C) ^a	$T_{g_{DSC}}$ onset/mid (°C) ^b	$T_{g_{SDD}} - T_0$ (°C) ^b
10%	2936 ± 12	290,0 ± 0,5	10,12 ± 0,03	74 ± 3	96,5	91 / 99	80
30%	2966 ± 19	278,6 ± 0,7	10,65 ± 0,07	71 ± 3	86,5	82 / 90	81
49%	2717 ± 17	277,0 ± 0,6	9,81 ± 0,06	76 ± 3	77,5	75 / 81	74
70%	α_1	2611 ± 33	273 ± 2	9,6 ± 0,3	70,0	67 / 72	70
	α_2	1918 ± 12	288,7 ± 0,5	11,51 ± 0,04	67,5		52
90%	α_1	2127 ± 26	282,0 ± 0,9	7,5 ± 0,2	67,5	60 / 64	59
	α_2	1757 ± 21	284,4 ± 0,5	20,7 ± 0,2	59,0		48

Tableau 8 : paramètres de l'ajustement VTFH des temps de relaxation associés au mode α . Les valeurs de la fragilité m , de la température correspondant à un temps extrapolé à 100 s, $T_{g_{SDD}}$, des températures de transition vitreuse $T_{g_{onset}}$ et $T_{g_{middle}}$ déterminée par DSC et l'écart entre $T_{g_{SDD}}$ et T_0 sont également reportées. ^a : ± 0.5 °C, ^b : ± 1 °C.

4.4.3 Etude par spectroscopie de chaleur spécifique

Les accidents thermodynamiques qui surviennent à des températures proches de la transition vitreuse lors du refroidissement d'un liquide sous refroidi sont la conséquence de la compétition s'exerçant entre le temps de relaxation de l'enthalpie du matériau et l'échelle de temps expérimentale imposée par la vitesse de refroidissement. Les modulations de températures (de fréquences comprises entre 0.01 Hz et 0.1 Hz) possibles en DSC modulée sont donc susceptibles de donner naissance à des pics de perte, à des températures juste au-dessus de la transition vitreuse. La DSC modulée est donc un outil d'investigation spectroscopique des systèmes vitrifiables puisqu'elle permet une mesure de la réponse dynamique du liquide métastable à l'approche de T_g , à travers la mesure de la dépendance en fréquence de la chaleur spécifique entre 0.01 Hz et 0.1 Hz [18].

Nous avons déterminé la chaleur spécifique complexe $C_p^*(\omega)$ au cours de refroidissements entre $T_g + 40^\circ\text{C}$ et $T_g - 40^\circ\text{C}$ à une vitesse linéaire de 0.1 °C/min. Ce sens de variation de la température évite les processus cinétiques tel que la relaxation d'enthalpie qui a toujours lieu au réchauffage d'un verre et qui induit une contribution supplémentaire à la susceptibilité. Les mesures isochrones de la partie réelle, $C'_\omega(T)$, et imaginaire, $C''_\omega(T)$ (qui correspondent respectivement aux réponses de l'enthalpie en phase et déphasée par rapport à la modulation thermique) ont été réalisées en appliquant, pour chaque mélange, des modulations en température (amplitude $A = 1/200$ F) à différentes fréquences de la gamme accessible $F = \frac{1}{20}$ Hz, $\frac{1}{40}$ Hz, $\frac{1}{60}$ Hz, $\frac{1}{80}$ Hz et $\frac{1}{100}$ Hz. Avant chaque mesure, nous avons veillé à réchauffer le mélange jusqu'à 180°C pour effacer toute histoire thermique.

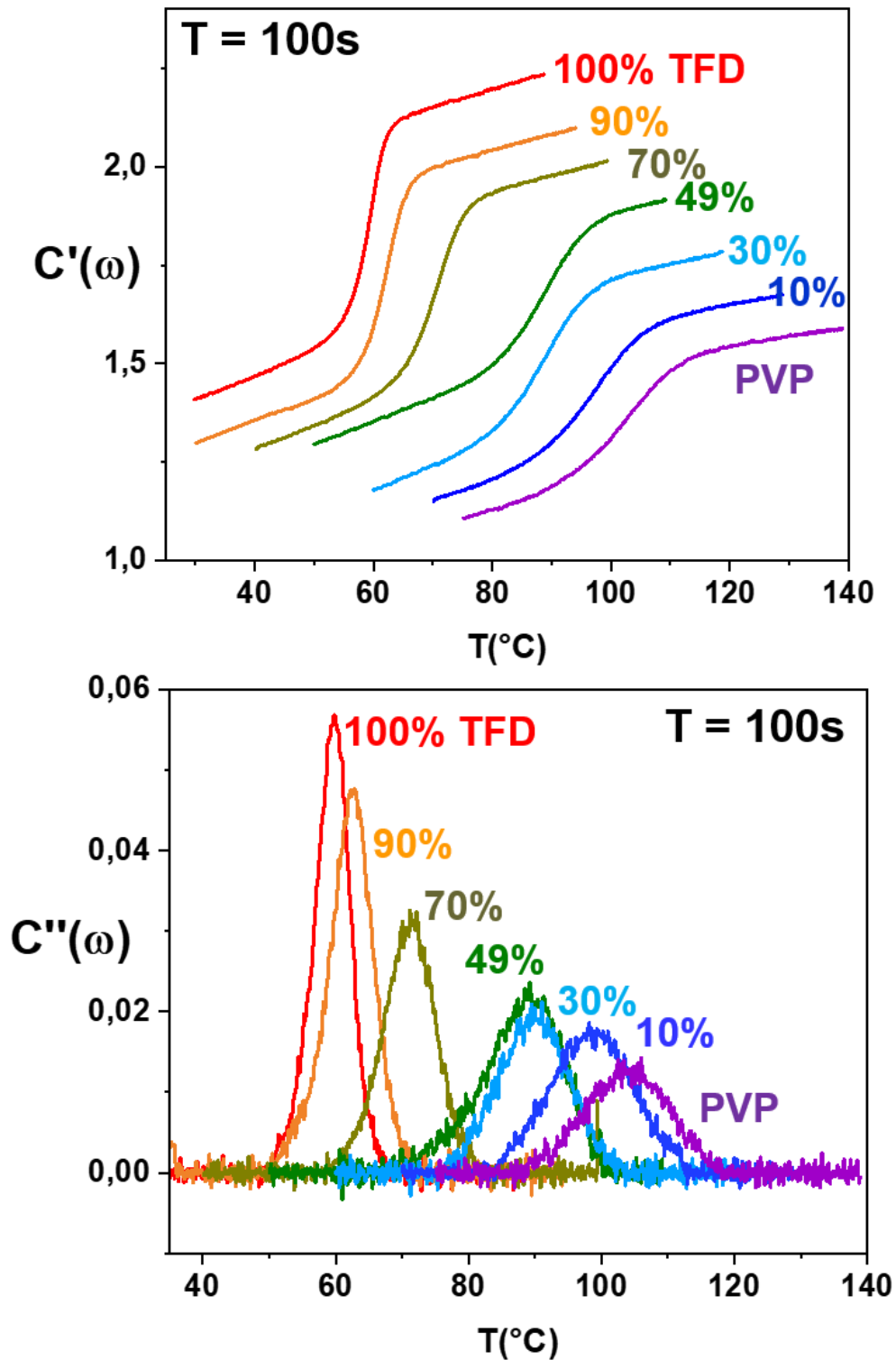


Figure 26 : Evolution en température pour une période $T = 100s$, des parties réelles et imaginaires ($C'_\omega(T)$ et $C''_\omega(T)$) de la capacité thermique complexe des mélanges Terfenadine/PVP de différentes concentrations massiques en Terfenadine.

La figure 26 montre pour la fréquence de 0.01 Hz, les mesures de $C'_\omega(T)$ et de $C''_\omega(T)$ obtenues pour chaque mélange de composition donnée. Les mesures faites sur les composés purs ont également été ajoutées. On observe un saut sur C'_ω et un pic sur C''_ω qui évoluent vers les hautes températures au fur et à mesure que la concentration en PVP augmente. Cette évolution indique que le temps de relaxation dans le liquide métastable augmente avec la concentration en PVP. Ce résultat est en accord avec l'effet anti-plastifiant du PVP déjà mis en évidence par DSC classique et par spectroscopie diélectrique.

Pour chaque mélange, la température du maximum du pic de C''_ω enregistré pour une fréquence de modulation de 0.01 Hz, soit un temps de relaxation $\tau = 1/2\pi F = 15.92$ s, est relevée et reportée dans le diagramme d'Arrhenius de la figure 25. On constate un très bon accord entre ces valeurs et l'extrapolation à ces températures, des temps de relaxation caractéristiques de la relaxation principale α obtenus par spectroscopie diélectrique dans le cas des composés purs et des mélanges, si l'on considère la composante α_2 pour les mélanges contenant 70% et 90% w/w de Terfénadine. Toutefois, pour ces DSA, on n'observe pas par spectroscopie de chaleur spécifique, une évolution de la forme du pic de C''_ω qui suggérerait l'existence de plusieurs composantes dans la dynamique comme nous l'avons observé en relaxation diélectrique. Cette différence majeure sera discutée dans la section suivante.

4.5 Discussion

4.5.1 Influence de la composition des DSA sur la dynamique locale et principale

Les analyses par ATG des dispersions solides amorphes (DSA) Terfénadine/PVP ont montré l'absence d'interactions fortes entre le principe actif et le polymère. L'analyse par DSC de l'évolution de la transition vitreuse du mélange en fonction de la composition a établi, à travers la valeur du paramètre d'ajustement de la loi de Gordon-Taylor, que des interactions faibles se développaient. L'étude par spectroscopie diélectrique des dynamiques localisées dans les verres Terfénadine/PVP confirme l'absence d'interactions fortes entre les composés car, dans chaque DSA, les modes de relaxations secondaires des composés purs ont été mis en évidence, sans apparition d'une nouvelle relaxation. De plus, même si une analyse précise est difficile en raison de la faible intensité du mode secondaire de la Terfénadine, il semble que les mouvements localisés propres aux deux composés (mouvement de la partie centrale de la molécule de Terfénadine, mouvements des groupes latéraux du PVP et mouvement localisé associé au mode δ) ne soient pas influencés par la présence de l'autre composé. Ce comportement obtenu dans le cas des mélanges Terfénadine/PVP est donc différent de celui observé pour les mélanges Biclotymol/PVP où le mode secondaire γ du PVP est légèrement gêné dans les mélanges par le développement de liaisons hydrogènes avec le Biclotymol [19]. Les études que nous avons réalisées n'ont pas permis de mettre en évidence de telles liaisons dans les mélanges Terfénadine/PVP. Des analyses complémentaires par d'autres techniques

(spectroscopie Raman, modélisation moléculaire) pourraient permettre de mieux caractériser la nature des interactions entre la Terfénadine et le PVP.

Les mouvements de grandes amplitudes (relaxation principale) sont, eux, fortement influencés puisque l'on observe un ralentissement de la dynamique avec l'ajout du PVP. Les extrapolations à 100 s des temps de relaxation correspondant au mode α des mélanges obtenus par co-broyage, déterminés par spectroscopie diélectrique, sont en parfait accord avec les résultats de DSC ou de spectroscopie de chaleur spécifique. Cet effet anti-plastifiant de la matrice PVP sur les mobilités du principe actif a souvent été observé comme dans les mélanges Bicletymol/PVP [19], Indométacine/PVP [7], Nifédipine/PVP [20].

Sur la figure 27, sont représentés les diffractogrammes RX enregistrés à température ambiante, des DSA Terfénadine/PVP obtenues par co-broyage. On observe d'une part, la disparition progressive, lors de l'ajout de la Terfénadine au PVP, du premier halo de diffusion (à 12°) du PVP, attribué à la distance entre les chaînes principales [21], et d'autre part, un déplacement très peu significatif du deuxième halo de diffusion (à 20°) attribué à la distance entre les groupes pyrrolidones (groupes latéraux)[21] (voir figure 3 du chapitre 3). Ce résultat suggère que lors du mélange, les molécules de Terfénadine viennent s'insérer entre les chaînes de PVP les écartant ainsi les unes des autres. Cela explique directement l'accélération de la dynamique principale des DSA au fur et à mesure de l'ajout de la Terfénadine (ou le ralentissement au fur et à mesure de l'ajout de PVP), mais aussi le fait que le mode γ du PVP ne soit pas influencé par le mélange.

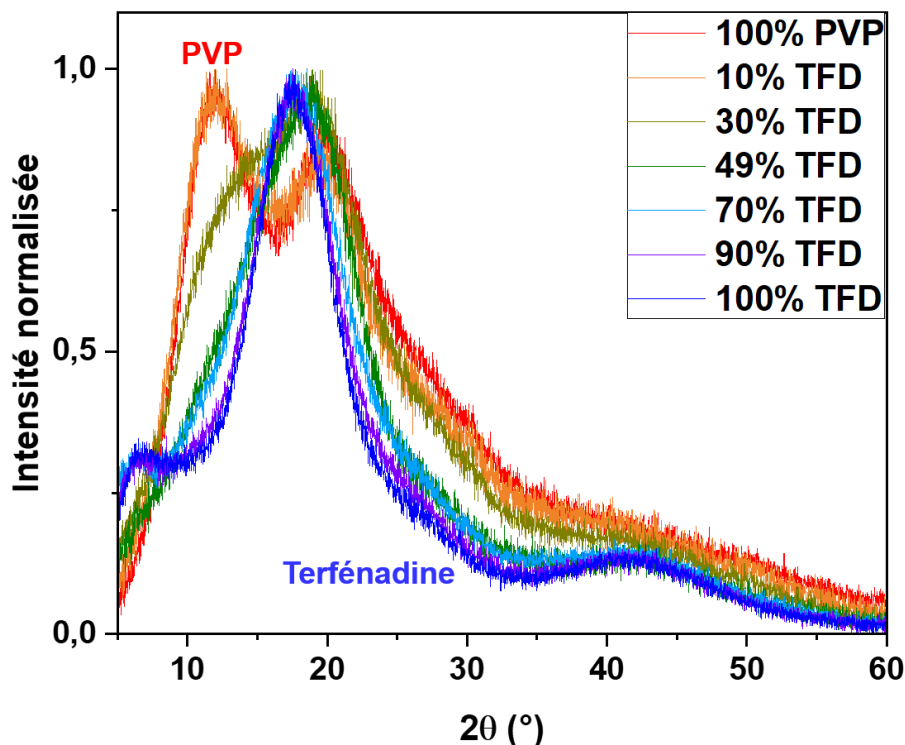


Figure 27 : Diffractogrammes de rayons X des mélanges Terfénadine/PVP de compositions variables, enregistrés à température ambiante après 10h de broyage.

Si l'évolution de la température de transition vitreuse des mélanges en fonction de la composition (ou l'effet sur l'extrapolation à 100 s du temps de relaxation principal) est fréquemment rapportée dans la bibliographie, l'évolution des autres paramètres caractéristiques de la dynamique principale (valeur de T_0 , fragilité, forme) est moins commentée. Dans notre cas, nous mélangeons un matériau très fragile (TFD, $m = 112$ avec un matériau peu fragile (PVP, $m = 70$).

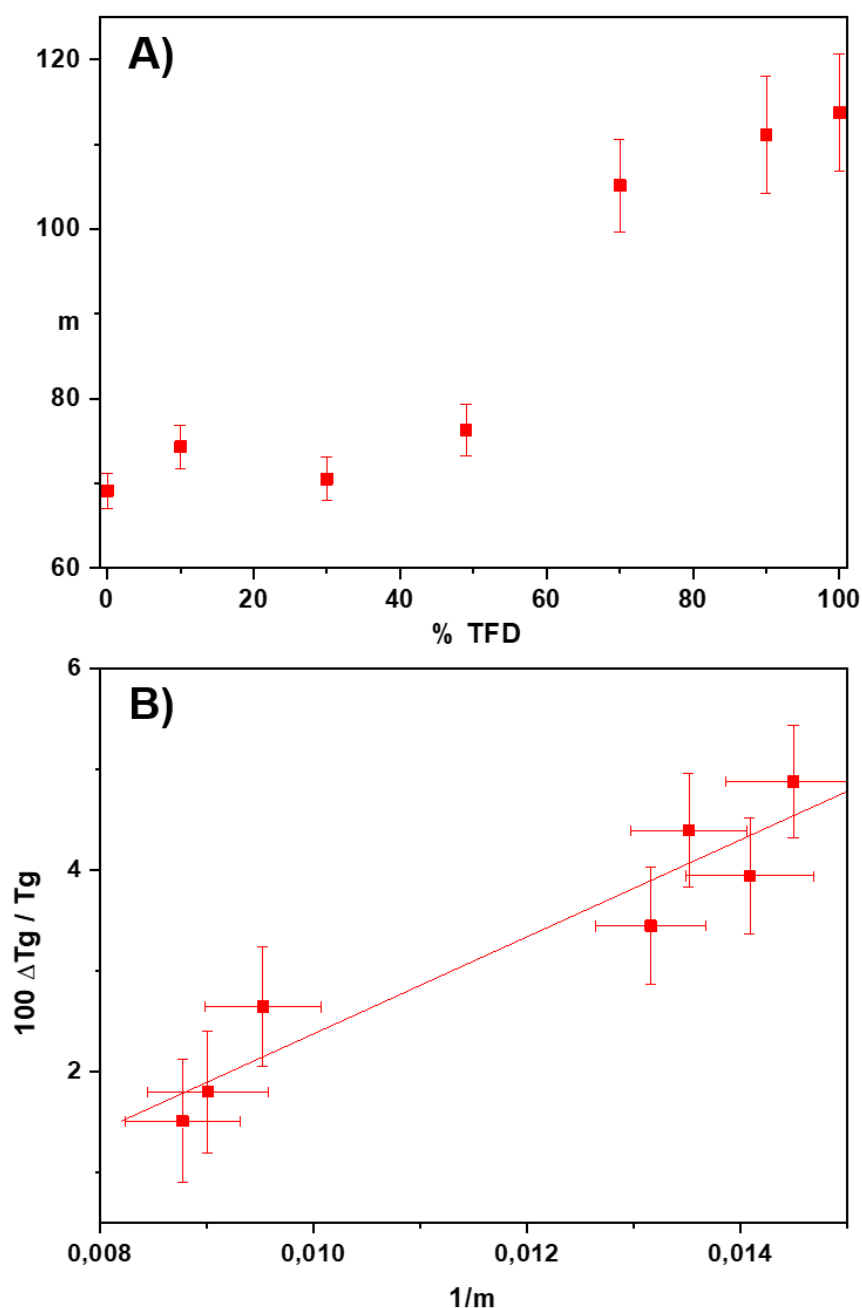


Figure 28 : **A)** Evolution de la fragilité m des DSA Terféladine/PVP obtenues par co-broyage, en fonction du taux de Terféladine. **B)** Evolution du rapport $\Delta T_g / T_g$ en fonction de l'inverse de la fragilité ($\Delta T_g = T_{g_{end}} - T_{g_{ons}}$). L'ajustement des points par une droite est également reportée.

Les valeurs de fragilité obtenues pour les DSA s'étalent entre ces deux valeurs extrêmes (Cf. Tableau 8 et Figure 28-A). Comme nous avons fixé le facteur pré-exponentiel à 10^{-14} s, l'évolution de m avec le pourcentage de Terfénadine est directement liée à celle de l'écart entre Tg et T_0 , $(Tg - T_0 \approx \frac{Tg}{m})$ [22]. De fait, cet écart augmente au fur et à mesure que l'indice de fragilité diminue, variant de 47°C pour la Terfénadine à 84°C pour le PVP (cf. Tableau 8).

Les paramètres responsables de l'évolution de m restent mal définis. En particulier l'existence d'un lien avec les paramètres caractéristiques de la transition vitreuse reste une question ouverte. S'il a été montré qu'il ne semble pas y avoir de corrélations entre m et ΔCp [23, 24], il semble y avoir une corrélation entre m et la largeur de la transition vitreuse. En effet, Moynihan a montré une relation linéaire entre $(Tg_{end} - Tg_{ons})/Tg$ et l'inverse de m dans le cas de verres inorganiques [25]. Nos valeurs de largeur de Tg renormalisées par Tg pour les DSA de différentes compositions sont reportées en fonction de l'inverse de m sur la figure 28-B. Malgré les incertitudes, il semble y avoir une relation linéaire entre ces deux paramètres mais la constante de proportionnalité obtenue (4.8 ± 0.9) diffère de celle trouvée par Moynihan ($\approx 4.8/\text{Ln}10 = 2.1$), comme c'est le cas pour d'autres petites molécules organiques ou polymères [26]. Pikal et al. [27] puis Chen et al. [26] ont, par la suite, considéré le paramètre β_{KWW} pour prendre en compte les effets liés à la distribution de temps de relaxation, et montré une meilleure corrélation linéaire entre $(Tg_{end} - Tg_{ons})/Tg$ et l'inverse du produit $m \times \beta_{KWW}$. Malheureusement, l'analyse de $\frac{\partial \varepsilon'(\omega)}{\partial \ln \omega}$ ne nous permet pas d'extraire les paramètres de forme d'Havriliak Negami (α_{HN} et β_{HN}) qui auraient pu permettre de calculer les valeurs de β_{KWW} . Il est également difficile de déterminer qualitativement l'évolution de la distribution des temps de relaxation en comparant, à une température donnée, les spectres renormalisés par la valeur du maximum du mode α (en amplitude et en fréquence). En effet, pour les faibles taux de Terfénadine, l'existence du mode γ du PVP élargit le mode α du côté des hautes fréquences, et pour des taux plus élevés de Terfénadine, il y a apparition d'une autre composante à basse fréquence, de plus en plus découplée de la composante principale, ce qui modifie la largeur de la relaxation.

4.5.2 Hétérogénéités dynamiques

L'étude par spectroscopie diélectrique de la mobilité moléculaire des DSA Terfénadine/PVP dans l'état liquide surfondu a montré l'apparition, sur les spectres $\varepsilon''_{deriv} = f(F)$, d'un épaulement du côté des basses fréquences sur le pic du mode α pour des taux importants de Terfénadine. Si cet épaulement est à peine soupçonnable pour les mélanges contenant 49% w/w de Terfénadine, il est d'autant plus visible quand le taux de Terfénadine augmente (70% et 90% en masse) car il est de plus en plus déconvolué du pic principal (cf. Figure 24). Les spectres $\varepsilon''_{deriv} = f(F)$ étant issus d'un traitement mathématique des données brutes $(\frac{\partial \varepsilon'(\omega)}{\partial \ln \omega})$, on peut se demander si cet épaulement n'est pas un artefact engendré par le calcul. La figure 29 montre les

données brutes enregistrées dans le cas du mélange contenant 90% w/w de Terfénadine, lors d'une deuxième série d'isothermes (ce point sera discuté en 4.5.4) entre 60°C et 115°C (A) : $\varepsilon'' = f(F)$) et les spectres résultant du traitement de ε' (B) : $\varepsilon''_{deriv} = f(F)$) entre 65°C et 110°C. Sur les spectres $\varepsilon'' = f(F)$ (cf. figure 29-A), aux plus basses températures, on n'observe que le mode α_2 et la conductivité/polarisation d'électrodes présentent à basses fréquences mais aux plus hautes températures où la conductivité et la polarisation d'électrodes sont plus découplée de la relaxation principale, on observe dans le pied du mode α_2 , côté basse fréquence, un léger épaulement dans la même zone fréquentielle que la composante supplémentaire α_1 qui apparaît sur $\varepsilon''_{deriv} = f(F)$ (cf. figure 29-B) (par exemple à 110°C, vers 10^4 Hz). Ainsi, bien que peu visible sur les spectres $\varepsilon'' = f(F)$ car masquée en partie par la conductivité et la polarisation d'électrodes, cette composante est pourtant bien présente et elle est clairement révélée lorsque l'on supprime l'effet de la conductivité lors du traitement mathématique permettant d'obtenir $\varepsilon''_{deriv} = f(F)$. Cependant ce traitement ne permet pas de supprimer les effets de polarisation d'électrode. Cette polarisation est due à l'accumulation, au niveau des électrodes, de charges ayant migré dans l'échantillon ou à un mauvais contact entre le diélectrique et l'électrode. L'analyse du module électrique $M^*(\omega) = \frac{1}{\varepsilon^*(\omega)} = M'(\omega) + iM''(\omega)$ permet de déterminer si un phénomène est dû à la polarisation d'électrode car ses effets n'apparaissent pas sur les spectres de $M''(\omega)$ [28]. Les spectres $M'' = f(F)$ enregistrés pour le mélange contenant 90% w/w de Terfénadine sont reportés sur la figure 29-C. Pour les spectres enregistrés à plus hautes températures, on observe, à haute fréquence, un pic dû au mode de relaxation principal α et, à basse fréquence, un autre pic dû à la conductivité (supprimée sur $\varepsilon''_{deriv} = f(F)$). Là encore, sur les enregistrements réalisés à plus hautes températures, on observe un épaulement sur le côté basse fréquence du mode α_2 (par exemple à 110°C autour de $7 \cdot 10^4$ Hz). Le maximum du mode α_2 et cet épaulement apparaissent à légèrement plus haute fréquence que sur $\varepsilon''_{deriv} = f(F)$ mais ces modes correspondent². La composante basse fréquence du mode de relaxation n'est donc pas due à de la polarisation d'électrode. Cela est confirmé par un enregistrement réalisé avec des électrodes en acier inoxydable. En effet, la mobilité des charges à la surface des électrodes est dépendante de la nature des électrodes et de l'épaisseur du matériau. La polarisation d'électrode peut donc être détectée en changeant la nature des électrodes et en étudiant l'effet sur la dépendance en fréquence de la fonction diélectrique [28]. Pour le mélange contenant 90% w/w de Terfénadine, des enregistrements isothermes ont été réalisés de - 100°C à 150°C puis de - 100°C à 170°C pour une fréquence de champ appliqué variant de 10^6 à 10^{-1} Hz, en utilisant des électrodes en acier inoxydable de diamètre 10 mm (à la place d'électrode en or) (cf. Annexes, figure 14). La figure 30 montre la comparaison à 85°C entre les spectres $\varepsilon''_{deriv} = f(F)$ obtenus avec ces deux types d'électrodes. La similarité des deux spectres, en particulier la forme et la position des deux composantes, confirme que la composante α_1 n'est pas due à de la polarisation d'électrodes.

² Les processus de relaxation apparaissent à plus hautes fréquences sur une représentation en module que sur une représentation en permittivité. Pour un mode Debye, $\tau_M = \left(\frac{\varepsilon_\infty}{\varepsilon_s}\right) \tau_\varepsilon$.

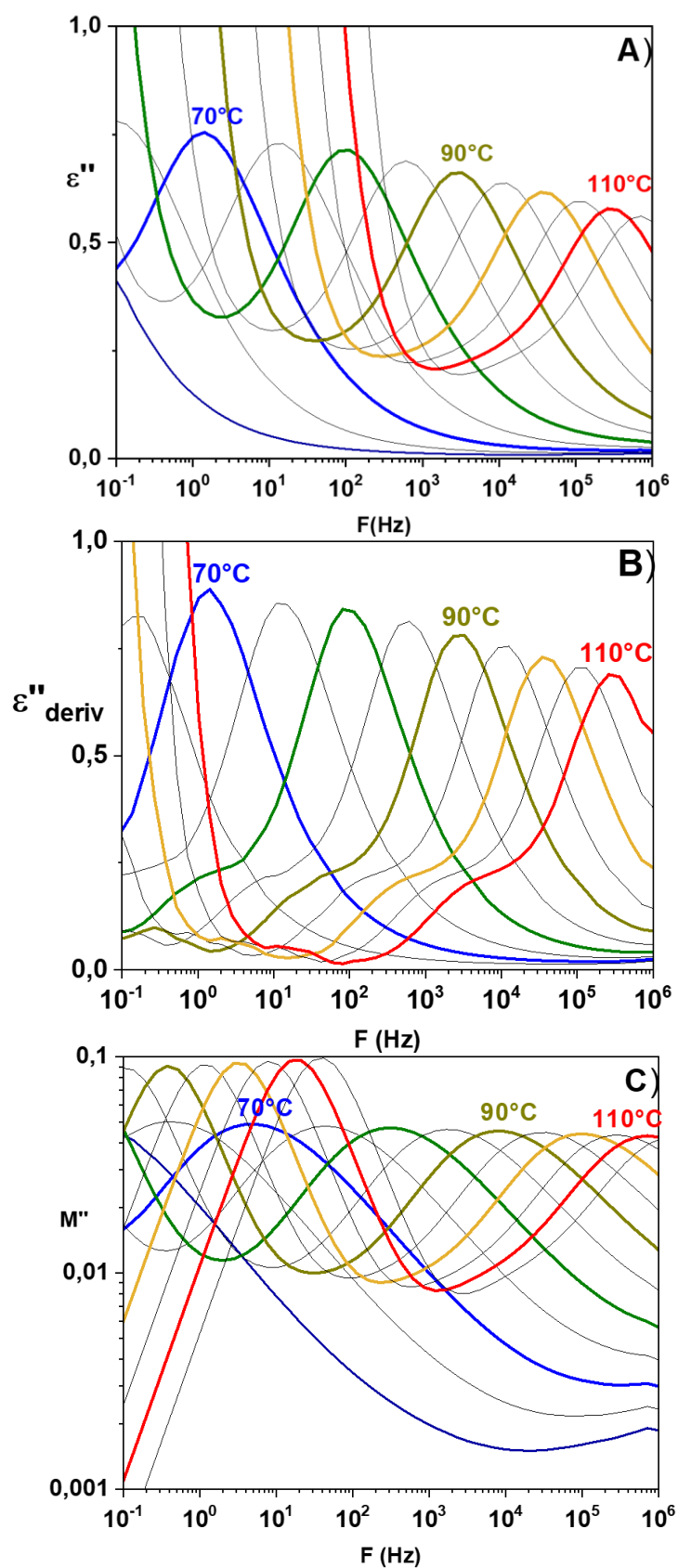


Figure 29 : Représentation pour la DSA obtenue par co-broyage contenant 90% w/w de TFD : **A)** des spectres $\varepsilon''(F)$ enregistrés entre 60°C et 115°C (par pas de 5°C), **B)** des spectres $\varepsilon''_{deriv}(F)$ obtenus par traitement mathématique de $\varepsilon'(F)$ entre 65°C et 110°C, **C)** des spectres $M''(F)$ enregistrés entre 60°C et 115°C (par pas de 5°C).

L'épaulement observé à basses fréquences sur les spectres $\varepsilon''_{deriv} = f(F)$ pour les DSA contenant 70% et 90% w/w de Terfénadine est donc bien dû à un mode de relaxation et non à un artefact résultant du traitement mathématique ou à une migration des porteurs de charges libres.

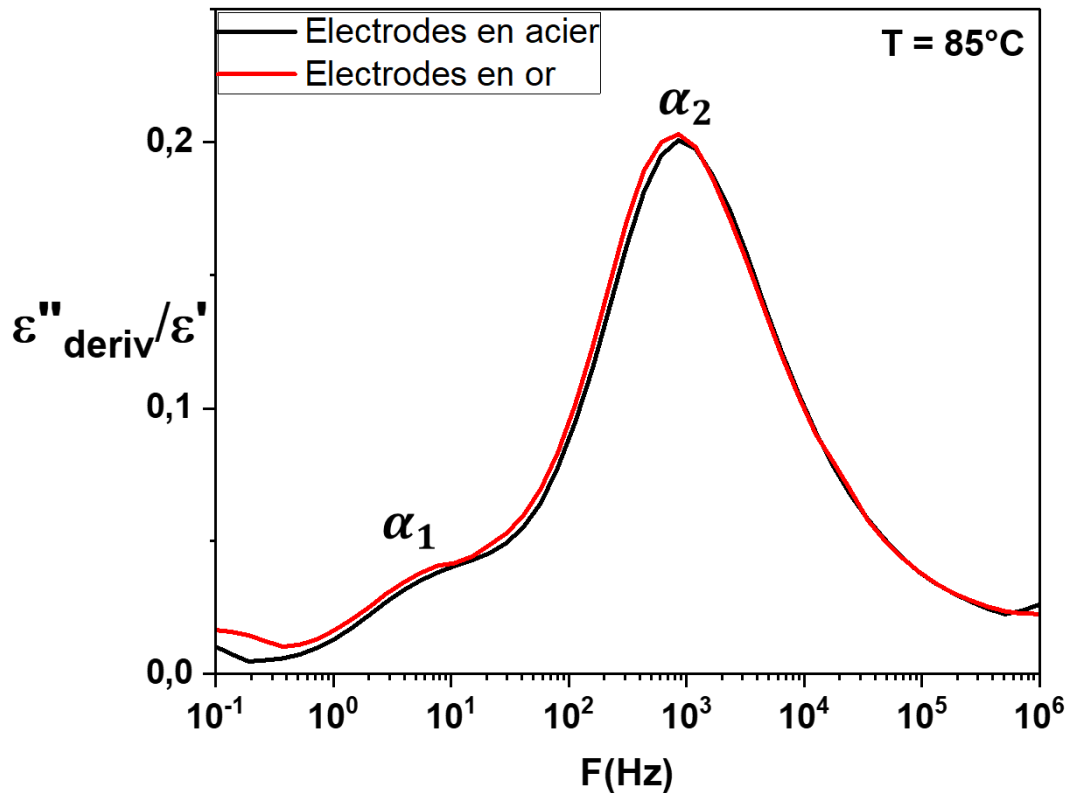


Figure 30 : Comparaison à 85°C, des spectres de $\varepsilon''_{deriv}(F)$ renormalisés par ε' obtenus dans le cas de la DSA contenant 90% w/w de Terfénadine (co-broyage) placée entre différents types d'électrodes : acier inoxydable (en noir), Or (en rouge).

Par ailleurs, l'analyse de l'évolution en température des temps de relaxation associés a montré qu'elle était bien décrite par une loi VTFH (cf. Figure 25 et Tableau 8). Les paramètres obtenus pour les mélanges contenant 70% et 90% w/w de Terfénadine (B et T_0) sont comparables à ceux obtenus pour les temps de relaxation associés au mode de relaxation principal, α pour les DSA contenant moins de 50% w/w de Terfénadine et α_2 pour les compositions considérées. Cela montre que cette composante basse fréquence est un mode de relaxation qui peut être attribué à une transition vitreuse dynamique. L'existence pour les DSA contenant 70% et 90% w/w de Terfénadine, de deux modes α_1 et α_2 associés aux mouvements de grandes amplitudes indique une hétérogénéité de la dynamique principale. Cette hétérogénéité de la dynamique révèle l'existence d'une hétérogénéité structurale des DSA. Cela suggère que pour des concentrations en Terfénadine supérieures à 70% w/w de Terfénadine, les mélanges Terfénadine/PVP sont hétérogènes et sont constitués de deux phases amorphes de compositions différentes ayant chacune une dynamique

principale propre (α_1 et α_2) caractérisée par un temps de relaxation. Il est difficile de déterminer les proportions de Terfénadine contenues dans chaque phase mais une estimation peut être faite en comparant l'évolution des temps de relaxation des modes α_1 et α_2 et les paramètres VTFH obtenus. Ainsi, on observe que le mode α_1 de la DSA contenant 90% w/w de Terfénadine a les mêmes caractéristiques que le mode α_2 de la DSA contenant 70% de Terfénadine. Cela suggère qu'il y a coexistence de deux phases amorphes : une contenant près de 90% w/w de Terfénadine (le pourcentage réel devant être un peu plus élevé) et l'autre contenant environ 70% w/w de Terfénadine. Il n'est pas possible de déterminer les proportions de chaque phase mais, compte-tenu des amplitudes respectives des modes, on peut conclure que la première est nettement majoritaire. En ce qui concerne la DSA contenant 70% w/w de Terfénadine, la confrontation des résultats obtenus pour le mode α_1 et les modes α ou α_2 suggère qu'une phase contient 70% w/w de Terfénadine (le pourcentage réel étant plus élevé) et une phase contient plus de 50% w/w de Terfénadine (certainement autour de 60% w/w). Pour ce mélange, la comparaison des amplitudes des modes α_1 et α_2 montre que la quantité de phase contenant le plus de Terfénadine est majoritaire mais que la quantité de l'autre phase est assez importante.

L'étude thermodynamique des DSA obtenues par co-broyage réalisée par DSC n'a pas montré d'hétérogénéité des mélanges puisque, pour chacune, une seule transition vitreuse a été mise en évidence (cf. Figure 4). Même la représentation de la dérivée du signal n'a pas montré de signe de la présence de deux transitions vitreuses. L'étude dynamique par spectroscopie de chaleur spécifique n'a pas, non plus, révélé une hétérogénéité de la dynamique pour les mélanges à 70% et 90% w/w de Terfénadine. La mise en évidence de deux dynamiques principales différentes lors de l'étude par spectroscopie diélectrique pourrait être due à une différence de comportement des échantillons résultant d'un volume d'échantillon plus important qu'en DSC, ce qui ne peut être écarté à ce stade. Une autre interprétation est que les échantillons étudiés en DSC sont également structurellement hétérogènes mais que la DSC, contrairement à la spectroscopie diélectrique, ne permet pas de le révéler. Soit la transition vitreuse s'étale sur une zone trop restreinte de températures pour déconvoluer les deux transitions vitreuses puisque, pour les deux DSA considérées, les températures de transition vitreuse déduites des extrapolations à 100 s des temps de relaxation des modes α_1 et α_2 sont comprises dans l'intervalle de transition vitreuse ($T_{g_{end}} - T_{g_{ons}}$). Soit la sonde utilisée par la spectroscopie diélectrique (moments dipolaires) est plus sensible à ces hétérogénéités structurales et permet de les révéler.

4.5.3 Influence du mode de préparation

Les résultats présentés lors de l'étude par spectroscopie diélectrique de la dynamique principale des mélanges concernent les DSA obtenues par un co-broyage de 10h à température ambiante. De manière à déterminer l'influence du temps de broyage, le mélange contenant 49% w/w de Terfénadine, c'est-à-dire celui où les deux constituants sont à peu près en même proportion et qui semble donc, à priori, le plus difficile à mélanger de façon homogène, a également été préparé par co-broyage d'une

heure à température ambiante. D'après l'étude de l'amorphisation par broyage de la Terfénadine (cf. chapitre 2), 1h de broyage est en effet le temps minimum nécessaire pour sa complète amorphisation. A titre d'exemple, la comparaison à 130°C des spectres enregistrés dans le cas de la DSA obtenue par co-broyage de 1h et 10h à température ambiante est présentée sur la figure 31. On n'observe pas de différence entre les spectres obtenus pour des temps de broyage différents. En particulier, on n'observe pas une dissociation du mode en plusieurs composantes qui révélerait une inhomogénéité plus importante du mélange broyé 10 fois moins longtemps. Ces résultats montrent donc que le fait d'augmenter le temps de co-broyage au-delà d'une heure ne semble pas modifier la dynamique des DSA obtenues et donc leur homogénéité structurale.

Par ailleurs, les dispersions solides amorphes Terfénadine/PVP ont été préparées par deux voies d'amorphisation différentes : par co-broyage mais également par trempe depuis l'état liquide. Les DSA obtenues par fusion/trempe ont également été étudiées par spectroscopie diélectrique de la même façon que celles obtenues par co-broyage. La comparaison à 110°C des spectres obtenus pour les différents mélanges est reportée sur la figure 32 comme cela avait été fait sur la figure 24 dans le cas des DSA obtenues par co-broyage.

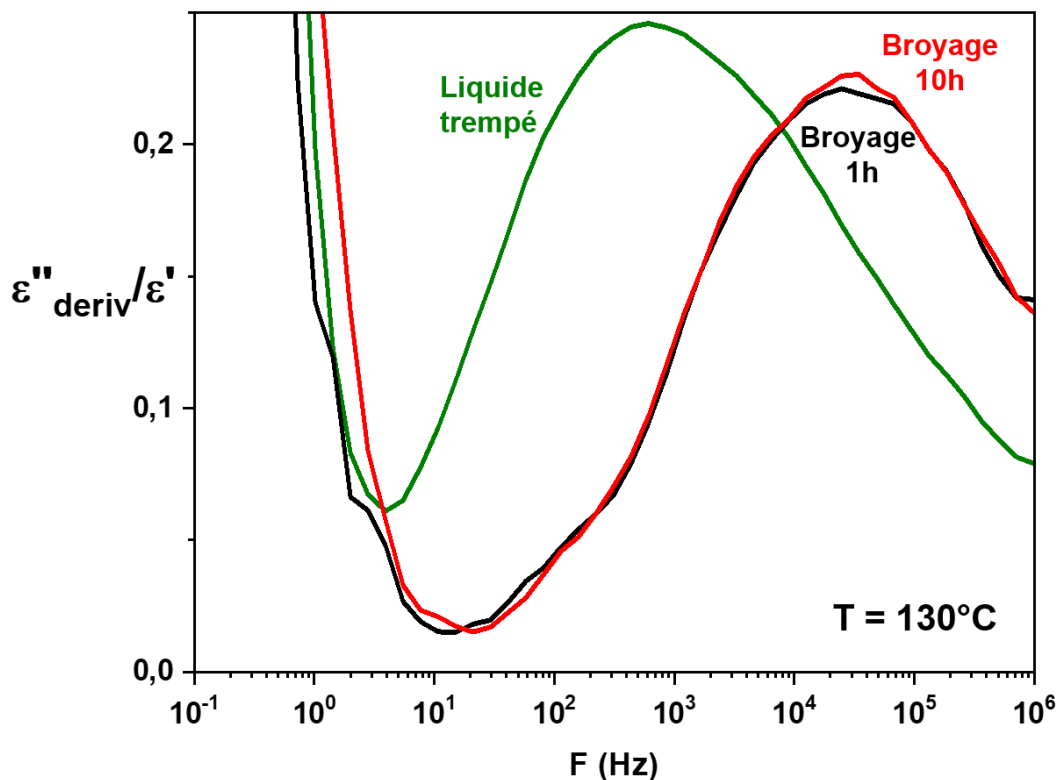


Figure 31 : Comparaison des spectres $\varepsilon''_{deriv} = f(F)$ renormalisés par ε' , enregistrés à 130°C pour le mélange Terfénadine/PVP contenant 49% w/w de Terfénadine obtenu par un co-broyage de 1h (en noir) ou de 10h (en rouge) et par trempe depuis l'état liquide (en vert).

L'observation de cette figure met en évidence, à la fois des similitudes mais également des différences. En effet, comme pour les DSA obtenues par co-broyage, on observe pour les mélanges contenant un fort taux de Terfénapidine (70%, 90%) une dissociation en deux composantes de la dynamique principale. Dans le cas d'une teneur de 90% w/w de Terfénapidine, la figure 33 montre, à titre d'exemple, la comparaison à 80°C et 110°C des spectres enregistrés pour la DSA obtenue par ces deux voies d'amorphisation. Que ce soit à 80°C ou à 110°C, on n'observe aucune différence concernant la forme des spectres, puisque dans les deux cas, les modes α_1 et α_2 sont visibles, et la fréquence à laquelle ces modes apparaissent est la même. La dissociation en deux composantes du mode α pour les mélanges très riches en Terfénapidine (70% et 90% en masse) n'est donc pas liée au mode de préparation de la DSA. En revanche, la comparaison sur la figure 32 montre que pour certains mélanges le mode α n'apparaît pas à la même fréquence. Dans le cas de la DSA contenant 49% w/w de Terfénapidine, le spectre obtenu à 130°C est reporté sur la figure 31 présentant les spectres enregistrés pour la DSA obtenue par co-broyage. On observe clairement que les spectres ne se superposent pas et que le mode α de la DSA obtenue par fusion/trempe apparaît à plus basses fréquences, ce décalage étant d'un peu plus de deux décades, ce qui est important.

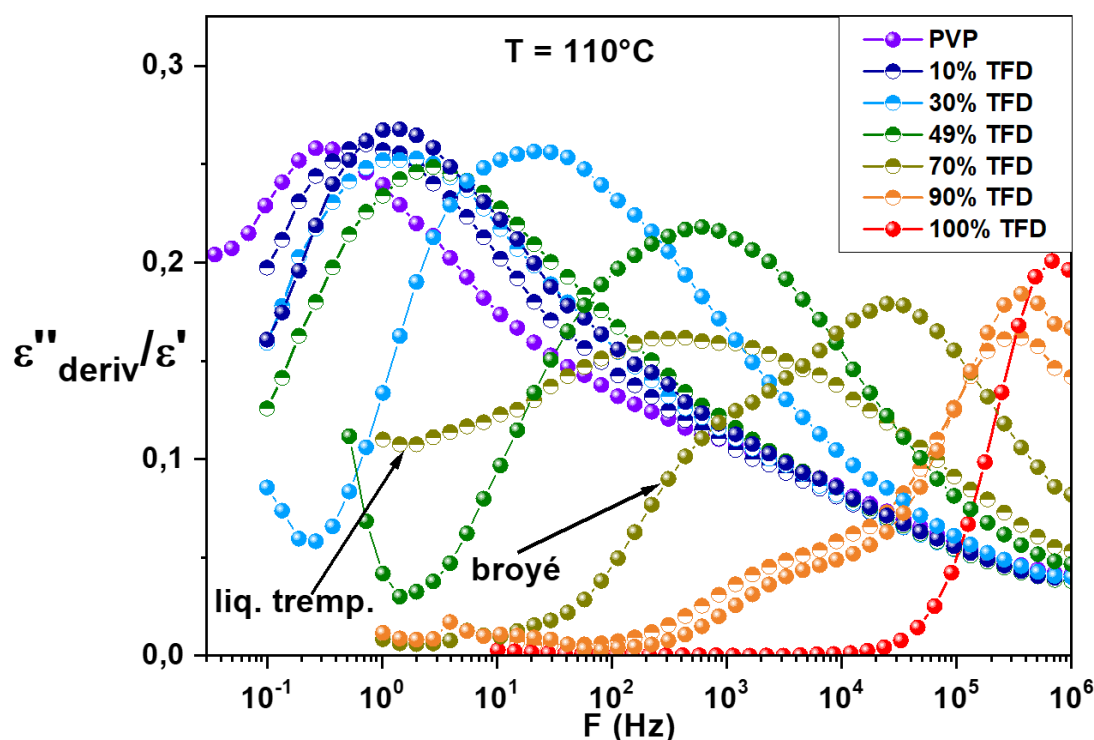


Figure 32 : Evolution fréquentielle à 110°C de ε'' déterminée à partir de la dérivée de ε' et renormalisés par ε' pour les dispersions solides amorphes Terfénapidine/PVP de compositions variables obtenues par fusion-trempe (symboles semi-pleins) en comparaison avec celles obtenues par cobroyage (symboles pleins). Pour faciliter la comparaison, les spectres des composés purs sont également reportés.

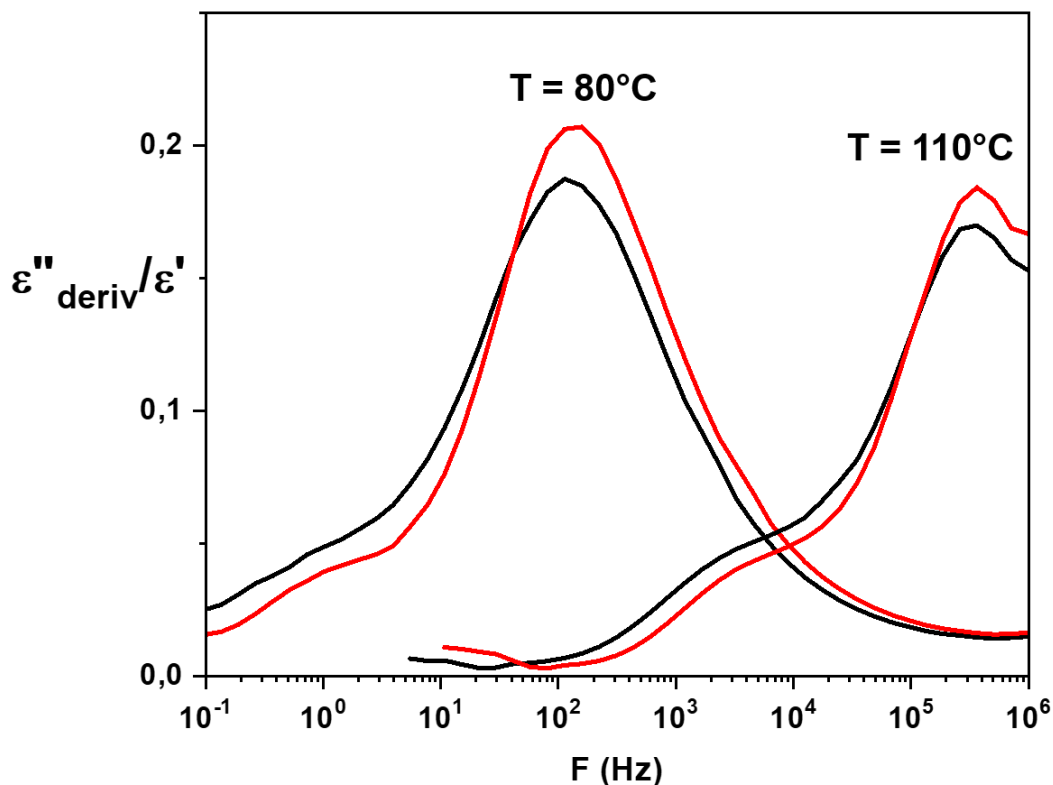


Figure 33 : Evolution fréquentielle à 80°C et 110°C de ϵ'' déterminée à partir de la dérivée de ϵ' et renormalisée par ϵ' dans le cas du mélange à 90% w/w de Terfénadine obtenu par un broyage de 10h (en rouge) ou par fusion-trempe (en noir).

En faisant ce type de comparaison pour tous les mélanges Terfénadine/PVP, on obtient la figure 34 qui représente la fréquence du maximum (F_{max}) du mode α (ou α_2) en fonction du taux de Terfénadine dans le mélange, pour les deux voies d'amorphisation. Pour les mélanges contenant 70% et 90% w/w de Terfénadine, seul la fréquence du maximum du processus α_2 a été représentée. On observe que, si pour les compositions extrêmes le mode α (ou α_2) apparaît à la même fréquence, il y a, pour les compositions intermédiaires, un décalage vers les hautes fréquences du mode α pour les DSA obtenues par co-broyage et ce décalage est maximal pour 49% w/w de Terfénadine (il est estimé à plus de deux décades environ). Comme cela a déjà été souligné les amorphes obtenus par broyage ont une forte propension à absorber l'eau, ce qui se traduit par une mobilité moléculaire plus rapide. Toutefois, ce résultat est surprenant et ne peut pas seul être attribué à la présence d'un faible pourcentage d'eau absorbée résiduelle dans les DSA obtenues par co-broyage qui aurait un effet plastifiant sur la dynamique puisque les mélanges contenant initialement le plus d'eau sont ceux contenant le plus de PVP (cf. résultats d'ATG) et par conséquent le décalage devrait être plus important pour les DSA contenant le plus fort pourcentage de PVP.

Par ailleurs, l'analyse, pour chaque DSA obtenue par fusion/trempe, du mode de relaxation α (ou α_1 et α_2 pour les mélanges à 70% et 90% w/w de Terfénadine) à chaque température, nous a permis de déterminer l'évolution avec la température des

temps de relaxation associés (cf. figure 10 et tableau 2 en annexes). L'extrapolation à 100 s des ajustements VTFH conduit à des températures de transition vitreuse qui sont en désaccord avec celles obtenues par DSC ou spectroscopie de chaleur spécifique (mis à part celle obtenue pour la DSA contenant 90% w/w de Terfénadine).

Etonnamment, les valeurs de transition vitreuse déterminées par DSC sont les mêmes que les DSA soient obtenues par co-broyage ou fusion/trempe. Cependant, comme cela a été précédemment signalé et comme on peut le voir lors d'une simple comparaison des thermogrammes obtenus pour les différentes compositions (cf. figure 9 en annexes), l'évolution des différents paramètres (valeur de ΔC_p , étalement de la transition vitreuse et pente du saut de C_p) est moins régulière que pour les DSA obtenues par co-broyage. Il semble donc que le protocole d'obtention des mélanges par fusion/trempe soit moins reproductible que celui par co-broyage. Nous avons d'ailleurs observé que si les deux composants n'étaient pas mélangés avant la chauffe dans la capsule de DSC, le thermogramme obtenu au réchauffage du verre formé par fusion/trempe présentait deux sauts de C_p . Cela pourrait s'expliquer par une viscosité encore très élevée du PVP à hautes températures (température de fusion de la Terfénadine) qui rendrait difficile un mélange des deux liquides. Bien que se faisant à l'état solide, les chocs et cisaillement créés par les billes lors du broyage permettent un mélange à l'échelle moléculaire des deux composants plus efficace. Cependant, cela n'explique pas le désaccord entre les valeurs de transition vitreuse déterminées par DSC et celles extrapolées à partir de la dynamique du liquide.

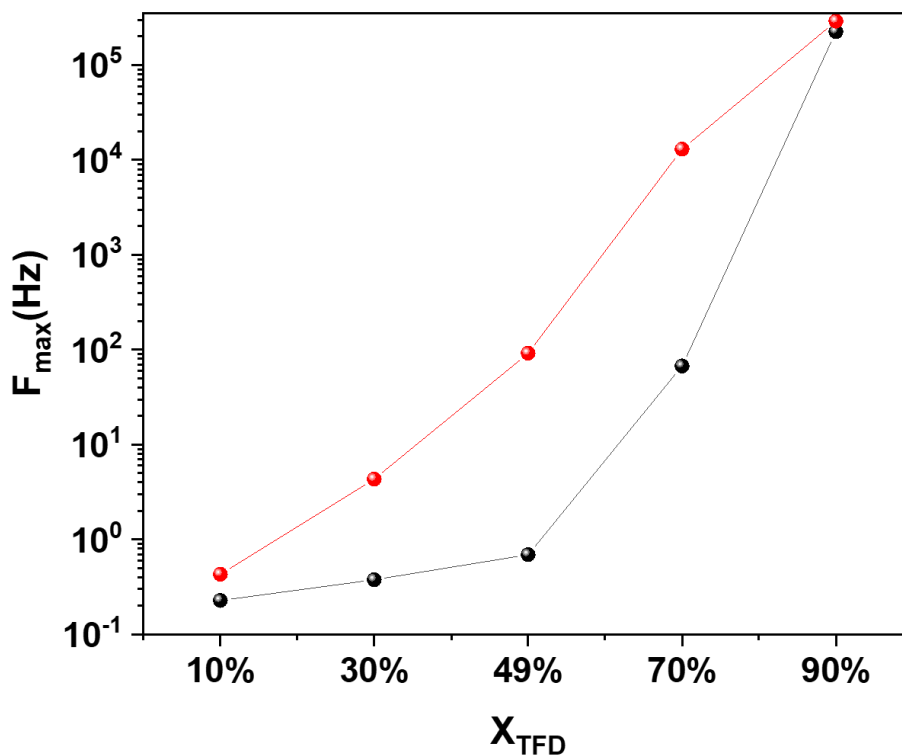


Figure 34 : Comparaison à 110°C de la position du maximum du mode α (ou α_2) des différents mélanges Terfénadine/PVP obtenus par co-broyage (en rouge) ou par trempage depuis l'état liquide (en noir).

4.5.4 Mobilité, stabilité et solubilité

L'étude par DSC des DSA a montré que, lors d'un réchauffage à 5°C/min, celle obtenue par co-broyage et contenant 90% w/w de Terfénadine recristallisait. Lors de l'étude par spectroscopie diélectrique le même phénomène est observé. La figure 35 montre les spectres ε''_{deriv} obtenus à partir de $\frac{\partial \varepsilon'(\omega)}{\partial \ln \omega}$ renormalisés par ε' pour des isothermes entre 70°C et 150°C. Sur cette figure, on observe le double mode de relaxation α qui est entièrement visible à partir de 80°C et qui se déplace vers les hautes fréquences au fur et à mesure que la température augmente. De 95°C à 120°C, l'amplitude du mode α_2 diminue brutalement, ce qui indique une recristallisation partielle de la Terfénadine. Dans le même temps, le maximum du mode se décale légèrement vers les basses fréquences contrairement au comportement attendu quand on augmente la température. Cela révèle une évolution de la composition du mélange : comme la Terfénadine recristallise, le mélange associé à α_2 s'appauvrit en Terfénadine entraînant un ralentissement de la dynamique. Le mode α_1 ne semble pas impacté ce qui indique que la Terfénadine présente dans la phase correspondante reste amorphe. A partir de 125°C et jusqu'à 150°C, le double mode se décale vers les hautes fréquences et sort de la fenêtre fréquentielle. A 150°C, la Terfénadine fond, ce qui se traduit sur $\varepsilon' = f(F)$ par une brutale augmentation de ε_S . Malheureusement, on ne peut pas vérifier si on retrouve le mode α_2 du mélange et non celui de la Terfénadine puisque les deux seraient hors de la fenêtre fréquentielle accessible mais le fait de retrouver, lors d'une deuxième série d'enregistrements, les mêmes spectres aux plus basses températures indique que le mélange s'est bien reformé tel qu'il était initialement. On note que lors de cette deuxième série d'isothermes, la DSA ne recristallise pas, comme celle directement obtenue par fusion/trempe, en accord avec les résultats DSC. On peut remarquer que, puisque sur les spectres obtenus aux plus basses températures (avant cristallisation) les modes α_1 et α_2 sont les mêmes quelle que soit la méthode d'obtention des DSA, ce n'est donc pas l'hétérogénéité structurale qui favorise la recristallisation du mélange obtenu par co-broyage.

Dans la partie 3.3, l'étude de la redissolution de la DSA partiellement recristallisée nous a permis de déterminer la limite de solubilité de la Terfénadine dans le PVP. Nous avons ainsi montré que pour un taux de Terfénadine de 90%, cette limite se situe très proche de la température de fusion de la Terfénadine (cf. figure 15) et, par conséquent, sous 150°C, le mélange est sur-saturé en Terfénadine. La DSA formée par co-broyage, quand elle est chauffée au-dessus de la zone de transition vitreuse (70°C) où la mobilité moléculaire est libérée, doit donc démixer et la Terfénadine doit recristalliser si la cinétique de nucléation de cette dernière est rapide comparée à la vitesse de chauffe. Or, comme établi au chapitre 2, ce n'est pas le cas. Cela explique que l'on n'observe pas de recristallisation pour la DSA formée par fusion/trempe et cela indique que la DSA formée par co-broyage contient déjà des noyaux, corroborant l'hypothèse de l'existence de noyaux résiduels laissés (ou formés) par le broyage.

De manière à mieux étudier les effets de la démixtion/cristallisation sur la dynamique, nous avons suivi l'évolution au cours du temps des spectres ε''_{deriv} enregistrés pour la DSA obtenue par co-broyage contenant 90% w/w de Terfénadine, lors d'une isotherme à 90°C (cf. figure 36). On observe assez rapidement une forte diminution de l'amplitude

de la composante α_2 qui indique une recristallisation de la Terfénadine, en même temps qu'un déplacement du maximum du mode vers les basses fréquences : la phase associée s'appauvrit en Terfénadine. Le mode α_1 suit les mêmes tendances mais est moins affecté, ce qui fait que les deux composantes se rapprochent. Après 2h, la diminution d'amplitude des modes se poursuit mais elle est moins importante et on observe surtout le déplacement continu des deux composantes vers les basses fréquences qui finissent par ne former plus qu'un seul mode. Au bout de 8h, on obtient un mode de relaxation, large, dont le maximum se situe à 23 Hz, ce qui correspond à $\log \tau = -2.16$. En reportant cette valeur sur le diagramme d'Arrhenius ($T = 90^\circ\text{C}$) (figure 25), on peut estimer que le mélange restant contient moins de 70% w/w de Terfénadine (entre 60% et 70% w/w de Terfénadine).

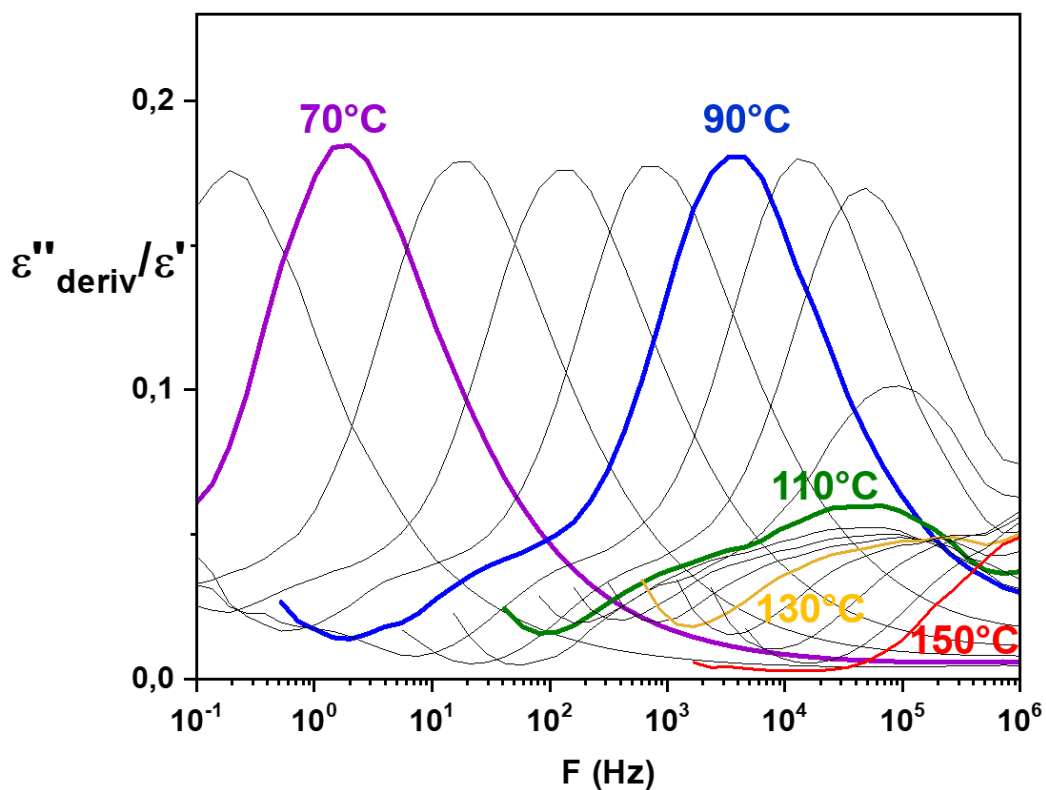


Figure 35 : Evolution fréquentielle entre 65°C et 150°C (pas de 5°C) de ε'' déterminée à partir de la dérivée de ε' et renormalisée par ε' dans le cas du mélange à 90% w/w de Terfénadine obtenu par un broyage de 10h, où l'on observe la recristallisation à partir de 100°C .

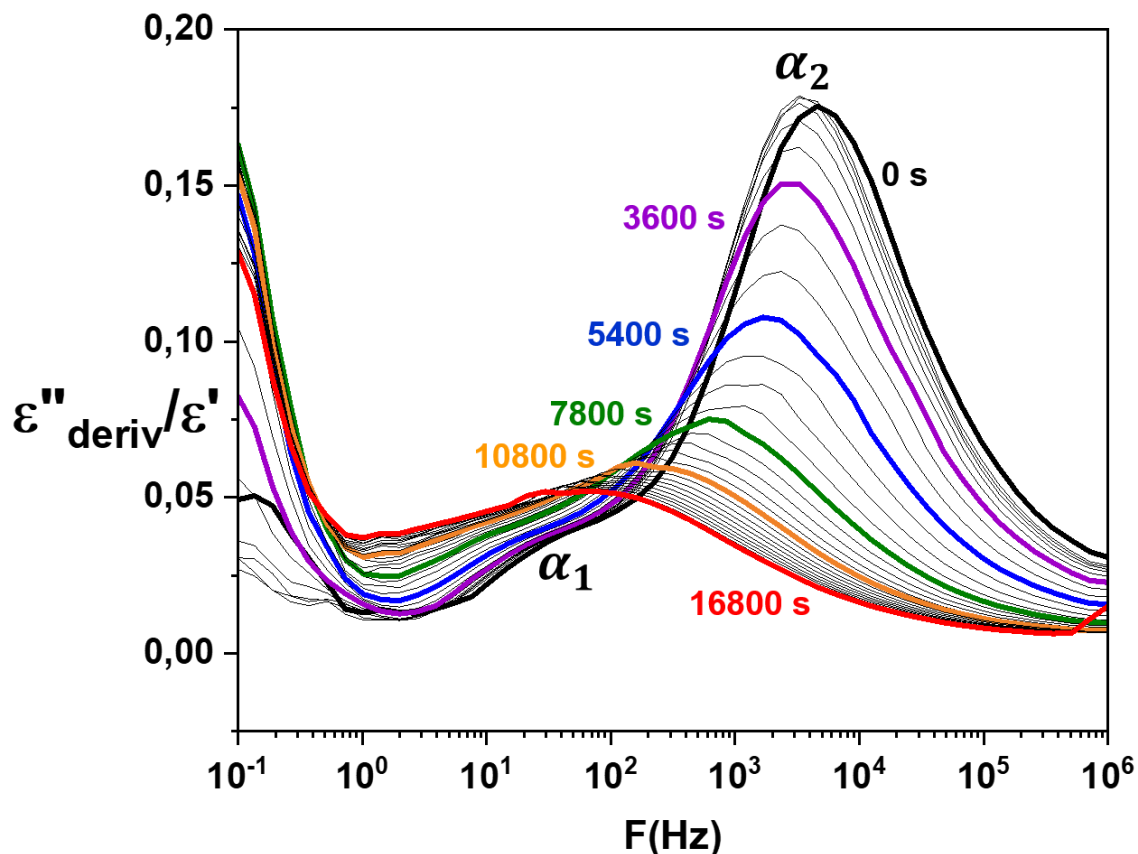


Figure 36 : Evolution fréquentielle de ε'' déterminée à partir de la dérivée de ε' , dans le cas du mélange à 90% w/w de Terfénadine obtenu après un cobroyage de 10h, lors d'un recuit à 90°C pour différents temps de recuit variant de 0s à 16800s par pas de 600s.

Il est intéressant de noter que lors de l'étude de la cinétique de recristallisation à 90°C effectuée en DSC, nous avons observé qu'après 15h la phase amorphe restante contenait 68% w/w de Terfénadine (cf. figure 10). Les résultats obtenus par spectroscopie diélectrique sont donc cohérents avec ceux obtenus par DSC. Lors d'une isotherme à 90°C, le mélange démixe et la Terfénadine recristallise jusqu'à ce que la phase amorphe restante contienne environ 70% w/w de Terfénadine.

Le même type d'étude a également été réalisé à 110°C pour une DSA obtenue par cobroyage contenant 70% w/w de Terfénadine. La figure 37 présente l'évolution au cours du temps des spectres $\varepsilon''_{deriv} = f(F)$. Comme précédemment, les spectres évoluent mais plus lentement. La composante α_2 se déplace continument vers les basses fréquences tandis que son amplitude diminue. Bien que moins marqué, le mode α_1 suit la même évolution. Ce comportement indique la recristallisation partielle de la Terfénadine et l'appauvrissement en Terfénadine du mélange amorphe restante (la recristallisation est établie par l'absence de développement du mode de relaxation α associée à la Terfénadine qui devrait apparaître à $F = 7 \cdot 10^5$ Hz et par une brutale augmentation de ε' à la température de fusion de la Terfénadine lors d'une chauffe

réalisée après l'isotherme). Un autre fait marquant est l'apparition et le développement simultané d'un nouveau pic à plus basses fréquences. Il est difficile, sans études plus approfondies en particulier de l'évolution en température, de savoir si c'est un nouveau mode de relaxation α associé à une nouvelle phase. Après 20h d'isotherme à 110°C, le maximum du mode α_2 se situe à $F = 2800$ Hz, celui de α_1 aux alentours de $F = 270$ Hz et celui du pic supplémentaire à $F = 5$ Hz, ce qui correspond respectivement à $\log \tau = -4.25$, $\log \tau = -3.25$ et $\log \tau = -1.5$. En reportant ces valeurs sur le diagramme d'Arrhenius ($T = 110^\circ\text{C}$), on peut estimer que le mélange restant contient majoritairement entre 50% et 60% w/w de Terfénadine (et un peu de mélange contenant 30% dans le cas où le pic supplémentaire serait un mode de relaxation α). Lors de la même expérience réalisée en DSC, la T_g du mélange (70% w/w de Terfénadine) passe de 72°C à 78°C, ce qui, reportée sur le diagramme de Gordon-Taylor (cf. figure 15), correspond à 55% w/w de Terfénadine.

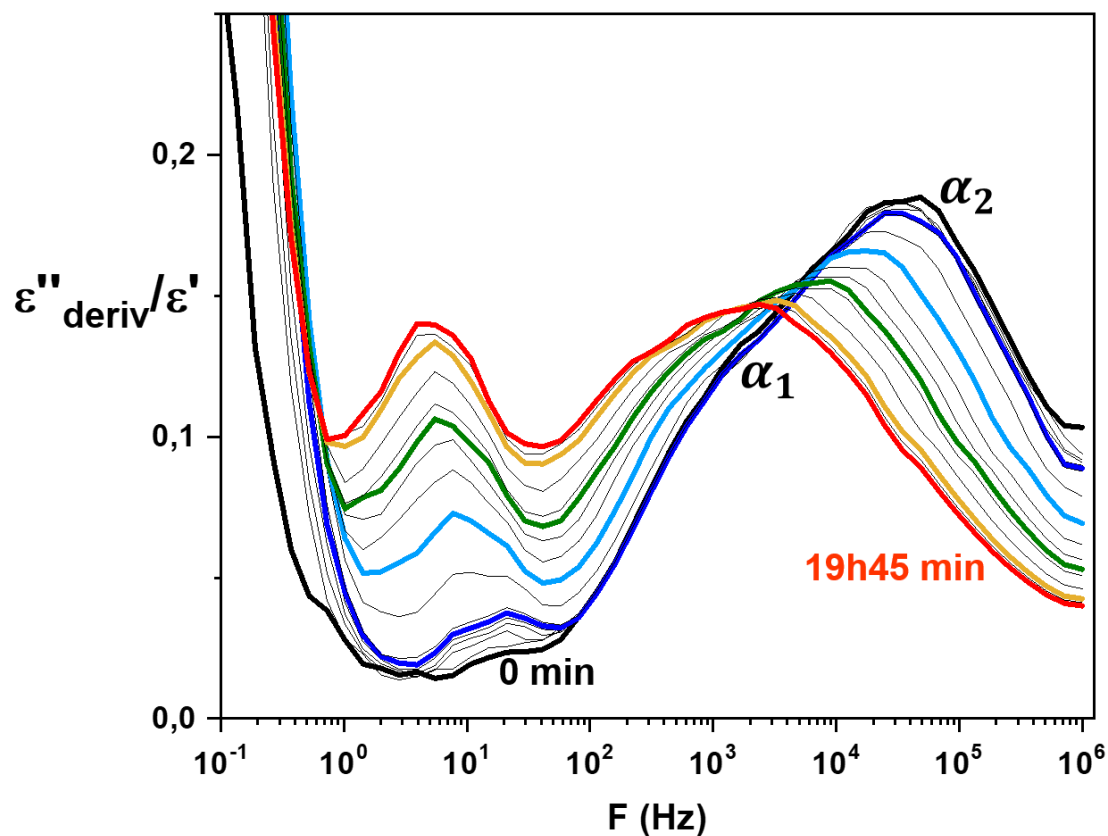


Figure 37 : Evolution fréquentielle de ε'' déterminée à partir de la dérivée de ε' , dans le cas du mélange à 70% w/w de Terfénadine obtenu après un cobroyage de 10h, lors d'un recuit à 110°C pour différents temps de recuit compris entre 0 min et 19h45 min.

Enfin une dernière étude en isotherme réalisée par spectroscopie diélectrique et DSC pour la DSA contenant 49% w/w de Terfénadine, également à 110°C, montre que dans ce cas, il n'y a aucune évolution pendant 36h.

Selon le diagramme de phase établi (cf. figure 15), la concentration d'équilibre de la Terfénadine dans le PVP est estimée, à 110°C, à 30% : les deux DSA contenant initialement 49% et 70% w/w de Terfénadine devraient donc, lors d'une isotherme à 110°C, démixer (et recristalliser) jusqu'à ce que le mélange atteigne une concentration en masse de Terfénadine égale à 30%. On constate donc que, lors des isothermes réalisées en SDD, dans les deux cas, les mélanges tendent vers une concentration égale à 50% qui est supérieure à la valeur attendue (on peut cependant remarquer que si le nouveau pic qui apparaît est bien un mode de relaxation α , il correspond bien à un mélange à 30% w/w de Terfénadine). A 90°C, la concentration d'équilibre de la Terfénadine dans le PVP est estimée à 15%. Néanmoins comme, au fur et à mesure que le taux de Terfénadine dans le mélange diminue, la température de transition vitreuse augmente, on s'attend à ce que le taux de Terfénadine ne devienne pas inférieur à 45% – 50% (concentration correspondant à $T_{g_{end}} = 90^{\circ}C$) car la mobilité (et donc la diffusion de la Terfénadine dans le PVP) sera bloquée. Là encore, on constate que la concentration obtenue lors de l'isotherme à 90°C est supérieure à cette valeur puisque l'on estime la concentration à 60% - 70% w/w de Terfénadine. Les dispersions solides amorphes forcées obtenues par co-broyage démixent donc moins que ce que prévoit la limite de solubilité, malgré des temps d'isothermes importants, et restent plus longtemps sur-saturées (en particulier celle à 50% qui n'évolue pas en 36h à 110°C). On peut penser que la démixtion est bloquée par une mobilité trop lente (en particulier des chaînes de PVP) aux températures testées, bien que supérieures de 25°C à 35°C à $T_{g_{end}}$. Il serait intéressant de compléter cette étude par des mesures de viscosité à ces températures. En effet, une étude réalisée sur des mélanges Indométacine/PVP avec des PVP de différentes masses molaires a montré que la viscosité semble être un facteur clé pour la stabilité des DSA [7]. Il serait intéressant de déterminer s'il existe une viscosité limite au-delà de laquelle la démixtion est bloquée.

4.6 Conclusion

Dans ce chapitre, les propriétés structurales, thermodynamiques et dynamiques des mélanges Terféladine/PVP ont été étudiées. Parallèlement, l'influence de la composition du mélange sur les dynamiques locale et principale ainsi que l'impact de la méthode de préparation des dispersions solides amorphes (trempe depuis l'état liquide et broyage mécanique) sur ces dernières ont également été étudiés. Ces travaux ont été menés à l'aide d'investigations croisées qui ont été réalisées principalement par diffraction des rayons X, analyse thermique (DSC, ATG, spectroscopie de chaleur spécifique) et spectroscopie de relaxation diélectrique.

Nous avons montré qu'il était possible d'obtenir des DSA Terféladine/PVP à toutes compositions aussi bien par trempe depuis l'état liquide que par broyage mécanique, le caractère amorphe de ces dernières étant mis en évidence en DSC par une transition vitreuse unique comprise entre celle des composés purs. Toutefois l'évolution des paramètres tels que le saut de C_p , la variation de son amplitude ainsi que sa largeur se sont avérés un peu plus erratiques dans le cas des DSA obtenues par trempe depuis l'état liquide. Quelle que soit la méthode d'obtention, ces DSA se sont révélées stables à température ambiante car aucune recristallisation n'a été observée. De même, l'absence de recristallisation observée au cours du réchauffage des DSA Terféladine/PVP obtenues par fusion/trempe ou de celles de teneur en Terféladine inférieure ou égale à 70% w/w obtenues par co-broyage, a mis en évidence l'effet stabilisant du PVP sur la Terféladine amorphe puisqu'il ralentit voire inhibe sa recristallisation. Une plus grande instabilité physique a néanmoins été observée pour la DSA à 90% w/w de Terféladine obtenue par co-broyage qui recristallise inévitablement à 110°C. Cependant nous avons montré que même dans ce cas, la recristallisation était moins rapide que celle de la Terféladine amorphisée par broyage.

Nous avons appliqué la méthode de re-dissolution, méthode mise en place dans le laboratoire d'accueil [9], pour déterminer la courbe de solubilité de la Terféladine dans la matrice de PVP. Dans notre cas, le challenge de l'utilisation de cette méthode résidait dans le polymorphisme mal connu de la Terféladine. Fort heureusement, l'utilisation d'un environnement saturé en éthanol nous a permis de recristalliser partiellement la Terféladine contenue dans une DSA vers la forme commerciale et ainsi, obtenir une dispersion de petits cristaux de Terféladine au sein d'un mélange Terféladine/PVP amorphe. Des états saturés d'équilibre ont ensuite été atteints à différentes températures par recuit de cette dispersion cristalline à ces températures. La fraction de Terféladine dissoute à chaque température de recuit a été déduite directement de la T_g des états saturés, en utilisant la courbe de Gordon-Taylor du mélange comme courbe d'étalonnage. L'ajustement de la courbe de solubilité par le modèle de Flory-Huggins nous a permis d'obtenir un paramètre $\chi = -2,3 \pm 0,1$, ce qui indique que des interactions se développent entre la Terféladine et le PVP mais que celles-ci sont faibles. Ce résultat a été corroboré par les analyses ATG.

Par ailleurs, les investigations menées sur la dynamique des mélanges Terfénadine/PVP de compositions variables ont révélé :

- Sous T_g , que la dynamique est indépendante de la méthode de préparation des DSA, hormis l'existence plus ou moins marquée de la dynamique localisée de molécules d'eau absorbées pendant le process.
- L'absence de nouvelles relaxations secondaires, ce qui semble en adéquation avec le fait que la Terfénadine et le PVP développent des interactions faibles.
- Une dynamique hétérogène dans la zone de T_g pour les mélanges fortement riches en Terfénadine laquelle est liée à une inhomogénéité structurale (hétérogénéité dans la composition de l'alliage final). Un fait marquant a été celui de constater que ces hétérogénéités dynamiques n'étaient point visibles en DSC.

Il a également été constaté que les mélanges Terfénadine/PVP obtenus par trempe depuis l'état liquide avaient des paramètres dynamiques et thermodynamiques très erratiques. Des études supplémentaires sur ces mélanges permettront de clarifier cet aspect.

Classiquement, la T_g calorimétrique est utilisée comme marqueur de la mobilité moléculaire, et une T_g unique quant à elle, est utilisée comme marqueur de l'homogénéité d'une DSA. L'étude de la dynamique des DSA Terfénadine/PVP réalisée dans ce chapitre a clairement mis en évidence les lacunes de cette approche et la nécessité d'utiliser des méthodes d'analyses plus fines comme la spectroscopie de relaxation diélectrique, grâce à laquelle nous avons démontré comment des fractions de PVP relativement faibles pouvaient causer des hétérogénéités dynamiques significatives dans la mobilité moléculaire des dispersions solides amorphes qui présentent une T_g unique en DSC.

Nous avons également mené des études de démixtion/recristallisation dans le cas des DSA contenant 90%, 70% et 49% w/w de Terfénadine, à l'aide d'investigations croisées qui ont été réalisées par DSC et par spectroscopie de relaxation diélectrique. Ces études ont été menées dans le but d'établir un lien entre la dynamique des DSA Terfénadine/PVP et leurs diagrammes d'état et de phase. Il a été mis en évidence que lors d'une isotherme à 110°C, la DSA contenant initialement 70% w/w de Terfénadine demixe (et recristallise) jusqu'à ce que le mélange atteigne une concentration en Terfénadine égale à 50% w/w, ce qui est supérieure à la valeur attendue (30%). Cela est également le cas de la DSA contenant 90% w/w de Terfénadine qui, lors d'une isotherme à 90°C, demixe (et recristallise) jusqu'à ce que le mélange atteigne une concentration en Terfénadine estimée à 60% - 70% en masse, ce qui est supérieure à la valeur attendue (15%). La DSA contenant 49% w/w de Terfénadine quant à elle, ne montre aucun signe de démixtion/recristallisation malgré un temps d'isotherme de 36h à 110°C. Ces résultats nous ont donc amené à penser que la démixtion des DSA Terfénadine/PVP est bloquée par une mobilité trop lente malgré le fait que les isothermes soient réalisées à des températures supérieures de 25°C à 35°C à $T_{g_{end}}$. Par conséquent, les DSA forcées obtenues par co-broyage restent plus longtemps saturés. Des études complémentaires par des mesures de viscosité nous permettront d'avoir une meilleure compréhension de ce phénomène.

4.7 Références

- [1]. Rumondor, A. C. F.; Ivanisevic, I.; Bates, S.; Alonzo, D. E.; Taylor, L. S. Evaluation of drug-polymer miscibility in amorphous solid dispersion systems. *Pharm. Res.* **2009**, *26*, 2523-2534.
- [2]. Marsac, P. J.; Konno, H.; Rumondor, A. C. F.; Taylor, L. S. Recrystallization of Nifedipine and Felodipine from Amorphous Molecular Level Solid Dispersions Containing Poly(vinylpyrrolidone) and Sorbed Water. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 647-656.
- [3]. Konno, H.; Taylor, L. S. Influence of Different Polymers on the Crystallization Tendency of Molecularly Dispersed Amorphous Felodipine. *J. Pharm. Sci.* **2006**, *95*, 2692-2705.
- [4]. Gordon, J. M.; Rouse, G. B.; Gibbs, J. H.; Risen, W. M. The composition dependence of glass transition properties. *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 4971-4976.
- [5]. Couchman, P. R.; Karasz, F. E. A Classical Thermodynamic Discussion of the Effect of Composition on Glass-Transition Temperatures. *Macromolecules.* **1978**, *11*, 117-119.
- [6]. Gupta, P.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A. K.; Bansal, A. K. Role of molecular interaction in stability of celecoxib-PVP amorphous systems. *Mol. Pharm.* **2005**, *2*, 384.
- [7]. Mohapatra, S.; Samanta, S.; Kothari, K.; Mistry, P.; Suryanarayanan, R. Effect of Polymer Molecular Weight on the Crystallization Behavior of Indomethacin Amorphous Solid Dispersions. *Crystal Growth & Design.* **2017**, *17*, 3142-3150.
- [8]. Willart, J. F.; Descamps, M. Solid State Amorphization of Pharmaceuticals. *Mol. Pharm.* **2008**, *5*, 905-920.
- [9]. Latreche, M.; Willart, J. F.; Guerin, M.; Danède, F.; Hédoux, A. Interest of molecular/crystalline dispersions for the determination of solubility curves of drugs into polymers. *Int. J. Pharm.* **2019**, *570*.
- [10]. Lindvig, T.; Michelsen, M. L.; Kontogeorgis, G. M. A Flory-Huggins model based on the Hansen solubility parameters. *Fluid Phase Equilibria.* **2002**, *203*, 247-260.
- [11]. Sun, Y.; Tao, J.; Zhang, G. G. Z.; Yu, L. Solubilities of crystalline drugs in polymers: An improved analytical method and comparison of solubilities of indomethacin and nifedipine in PVP, PVP/VA, and PVAc. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 4023-4031.
- [12]. Mahieu, A.; willart, J. F.; Dudognon, E.; Danede, F.; Descamps, M. A new protocol to determine the solubility of drugs into polymer matrixes. *Mol. Pharm.* **2013**, *10*, 560-566.
- [13]. Matsumoto, T.; Zografi, G. Physical properties of solid molecular dispersions of indomethacin with poly (vinylpyrrolidone) and poly (vinylpyrrolidone-co-vinyl-acetate) in relation to indomethacin crystallization. *Pharm. Res.* **1999**, *16*, 1722-1728.
- [14]. Wübbenhorst, M.; van Turnhout, J. Analysis of complex dielectric spectra. I. One-dimensional derivative techniques and three-dimensional modelling. *J. Non-Cryst. Solids.* **2002**, *305*, 40-49.
- [15]. Vogel, H. The law of the relation between the viscosity of liquids and the temperature. *Phys. Z.* **1921**, *22*, 645-646.
- [16]. Tammann, G. H., W. Die Abhängigkeit der Viskosität von der Temperatur bei Unterkühlten Flüssigkeiten. *ZAAC.* **1926**, *156*, 245-257.
- [17]. Fulcher, G. S. Analysis of Recent Measurements of the Viscosity of Glasses. *J. Am. Ceram. Soc.* **1925**, *8*, 339-355.
- [18]. Carpentier, L.; Bustin, O.; Descamps, M. Temperature-modulated differential scanning calorimetry as a specific heat spectroscopy. *Journal of Physics D: Applied Physics.* **2002**, *35*, 402.
- [19]. Romanini, M.; Lorente, M.; Schammé, B.; Delbreilh, L.; Dupray, V.; Coquerel, G.; Tamarit, J. L.; Macovez, R. Enhancement of the Physical and Chemical Stability of Amorphous Drug-Polymer Mixtures via Cryogenic Comilling. *Macromolecules.* **2018**, *51*, 9382-9392.
- [20]. Kothari, K.; Ragoonanan, V.; Suryanarayanan, R. The role of polymer concentration on the molecular mobility and physical stability of nifedipine solid dispersions. *Mol. Pharm.* **2015**, *12*, 1477.
- [21]. Busselez, R.; Arbe, A.; Alvarez, F.; Colmenero, J.; Frick, B. Study of the structure and dynamics of poly(vinyl pyrrolidone) by molecular dynamics simulations validated by quasielastic neutron scattering and x-ray diffraction experiments. *J. Chem. Phys.* **2011**, *134*.

- [22]. Angell, C. A. Entropy and fragility in supercooling liquids. *J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol.* **1997**, *102*, 171.
- [23]. Roland, C.; Santangelo, P.; Ngai, K. The application of the energy landscape model to polymers. *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 5593-5598.
- [24]. Wang, L.-M.; Velikov, V.; Angell, C. Direct determination of kinetic fragility indices of glassforming liquids by differential scanning calorimetry: Kinetic versus thermodynamic fragilities. *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 10184-10192.
- [25]. Moynihan, C. T. Correlation between the width of the glass transition region and the temperature dependence of the viscosity of high-T_g glasses. *J. Am. Ceram. Soc.* **1993**, *76*, 1081-1087.
- [26]. Chen, Z.; Zhao, L.; Tu, W.; Li, Z.; Gao, Y.; Wang, L.-M. Dependence of calorimetric glass transition profiles on relaxation dynamics in non-polymeric glass formers. *J. Non-Cryst. Solids.* **2016**, *433*, 20-27.
- [27]. Pikal, M. J.; Chang, L. L.; Tang, X. C. Evaluation of glassy-state dynamics from the width of the glass transition: Results from theoretical simulation of differential scanning calorimetry and comparisons with experiment. *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93*, 981-994.
- [28]. Kremer, F.; Schönhals, A., *Broadband dielectric spectroscopy*. Springer Science & Business Media: 2002.

Conclusion générale et perspectives

Dans ce travail de thèse, nous avons pu obtenir une compréhension fondamentale approfondie des dispersions solides amorphes (DSA) d'intérêt pharmaceutique dans lesquelles une substance active hydrophobe sous forme amorphe est dispersée au niveau moléculaire dans une matrice polymère afin d'inhiber sa recristallisation et augmenter sa biodisponibilité. Nous nous sommes particulièrement intéressés au lien entre la stabilité des DSA et leur dynamique moléculaire complexe et notamment leur possible hétérogénéité. Ces études ont été menées à l'aide d'investigations expérimentales croisées combinant la spectroscopie diélectrique dynamique (SDD), l'analyse thermique (DSC/ATG) et la diffraction des rayons X. Les travaux ont porté sur des mélanges de Terfénaire (TFD) dispersée dans une matrice polymère de polyvinylpyrrolidone (PVP K12).

Composés purs Terfénaire et PVP

L'étude par spectroscopie diélectrique de la Terfénaire amorphe pure, a permis de décrire l'évolution en fonction de la température de sa relaxation principale α mettant en évidence la nature fragile ($m = 112$) de ce liquide formateur de verre. Cette valeur élevée de la fragilité renforce l'idée selon laquelle la capacité d'un liquide à vitrifier et sa fragilité ne sont pas clairement corrélées. Nous avons également établi l'existence d'une relaxation secondaire γ de type intramoléculaire, particulièrement large du fait de la flexibilité de la partie centrale de la molécule de Terfénaire. De plus, bien que la Terfénaire soit assez fragile, aucune relaxation β_{JG} n'a pu être clairement mise en évidence. Cependant, certains signes tels que l'accord entre T_B et le T_β prédit suggère que son amplitude est trop faible et qu'elle est probablement cachée sous le recouvrement des deux autres relaxations.

La comparaison de la mobilité moléculaire de la Terfénaire amorphe obtenue par fusion/trempe et par broyage mécanique, montre que le comportement dynamique est faiblement impacté, même pour des temps de broyage longs. Toutefois, le verre obtenu par broyage mécanique présente une grande instabilité physique contrairement à celui obtenu par fusion/trempe. Cette instabilité physique se caractérise au chauffage par une recristallisation inévitable, qui peut s'avérer très complexe (unimodale pour des temps de broyage courts : inférieurs à 2h30 et bimodale pour des temps de broyage longs : supérieures à 2h30) et implique un mélange de formes polymorphiques dont la proportion semble aussi dépendre du temps de broyage. L'affinement de nos interprétations nécessitera qu'une étude plus approfondie soit menée pour mettre en évidence l'influence du temps de broyage sur les différentes transformations polymorphiques qui ont lieu au chauffage de la Terfénaire broyée. La différence la plus frappante entre la Terfénaire amorphe

obtenue par fusion / trempe et celle obtenue par broyage mécanique est que, dans le cas de la Terfénadine amorphisée par broyage, la recristallisation n'est pas complète et 1-2% de l'échantillon reste amorphe. Ce faible taux d'amorphe a une mobilité accrue conduisant à une diminution de 9°C de la T_g . Ce comportement remarquable peut s'expliquer par un effet de confinement de cette phase amorphe résiduelle dans les interstices constitués par les cristallites environnantes. Toutefois, des expériences complémentaires sont nécessaires afin de déterminer l'origine réelle de cet effet « d'auto-confinement ».

L'étude du verre recuit obtenu par fusion/trempe a révélé une relaxation secondaire supplémentaire (relaxation S) par rapport au verre obtenu par broyage mécanique. Cette relaxation a été reliée à la dynamique de l'eau résiduelle fortement liée à la matrice vitreuse de Terfénadine. Sa proportion a été estimée à environ 1 à 2 %. Ce résultat souligne une différence importante de l'état amorphe avec le caractère hydrophobe de la Terfénadine cristalline. Une étude approfondie des caractéristiques de cette relaxation supplémentaire, couplée à des simulations de dynamique moléculaire a montré l'existence d'une petite fraction de molécules d'eau très fortement liées par des liaisons hydrogènes aux molécules de Terfénadine via les deux sites polaires délimitant la partie centrale flexible des molécules. De plus, il a été montré que l'eau absorbée par les échantillons broyés partait à la première chauffe à 50°C ce qui suggère que cette eau est aussi peu liée à la matrice de Terfénadine broyée contrairement aux verres recuits dans lesquels, les molécules d'eau (ou une partie d'entre elles au moins) semblent très liées. Ces résultats soulèvent la question du lien entre la manière dont l'eau se lie à la matrice amorphe de Terfénadine et la nature exacte de l'état amorphe produit par broyage et par fusion/trempe. Des études supplémentaires sont donc nécessaires, afin d'étudier plus en détail l'influence de la méthode d'amorphisation de la Terfénadine, sur son affinité avec l'eau.

L'étude du PVP K12 quant à elle, a révélé que la méthode de préparation de l'amorphe n'a aucune influence sur ses propriétés dynamiques et thermodynamiques. L'étude par spectroscopie diélectrique du PVP pur et l'analyse des données expérimentales par la méthode de la dérivée proposée par Wübbenhorst et van Turnhout, a permis de décrire pour une première fois, l'évolution en fonction de la température de sa relaxation principale α mettant en évidence le fait que c'est un formateur de verre intermédiaire ($m = 70$).

DSA Terfénadine/PVP

Les investigations réalisées par analyse thermique, nous ont permis de déterminer l'évolution de deux paramètres clés en fonction de la composition du mélange : i) la température de transition vitreuse T_g du mélange et ii) la température correspondant à la limite de solubilité de la substance active dans le polymère. Les domaines délimités par ces courbes permettent de localiser les domaines mono- et bi-phasiques qui diffèrent par leur structure et leur dynamique. Les résultats obtenus montrent systématiquement une transition vitreuse unique qui constitue généralement le critère

d'homogénéité d'un mélange. L'ajustement de la variation de T_g et de la solubilité respectivement par la loi de Gordon-Taylor et de Flory-Huggins suggère des interactions relativement faibles entre la Terfénadine et le PVP. Elles sont aussi confirmées d'une part, par les résultats d'ATG relatifs aux températures de dégradation et, d'autre part, par la mise en évidence par spectroscopie diélectrique des mêmes modes de relaxation secondaires dans les mélanges et dans les composés purs. Toutefois, des investigations complémentaires menées par spectroscopie Raman et infrarouge seraient pertinentes et permettraient d'avoir une meilleure compréhension de la nature des interactions entre ces deux composés.

A l'opposé de ces résultats, l'étude de la mobilité moléculaire par spectroscopie diélectrique au-dessus de T_g montre de manière très originale et reproductible que pour des concentrations en TFD supérieures à 70% w/w, les mélanges sont hétérogènes et sont constitués de deux phases amorphes de compositions différentes ayant chacune une dynamique principale propre (α_1 et α_2). Nos travaux ont donc mis en évidence les limites de l'approche classique par la calorimétrie différentielle à balayage qui est largement utilisée pour caractériser les produits pharmaceutiques amorphes et la T_g calorimétrique employée comme marqueur de la mobilité moléculaire. La nécessité d'utiliser des méthodes plus fines pour sonder la mobilité moléculaire comme la spectroscopie de relaxation diélectrique est clairement démontrée. Plusieurs hypothèses sont proposées dans le manuscrit de thèse pour expliquer les différences observées entre résultats dynamiques et thermodynamiques.

Ce travail a permis d'établir un lien entre la dynamique des DSA Terfénadine/PVP et leur diagramme d'état et de phase. Pour cela, des études de démixtion/recristallisation ont été réalisées pour certains mélanges. Nous avons mis en évidence le fait que la démixtion des DSA Terfénadine/PVP est bloquée par une mobilité trop lente malgré le fait que ces études soient réalisées à des températures supérieures de 25°C à 35°C à T_g . Cela nous a permis de conclure que les DSA forcées obtenues par co-broyage restent plus longtemps saturés. Des études complémentaires par des mesures de viscosité permettront cependant d'avoir une meilleure compréhension de ce phénomène.

ANNEXES

1 Annexes du chapitre 1 : Le broyage mécanique

1.1 L'approche thermodynamique : Théorie de Fecht

La théorie de Fecht [1, 2], est basée sur l'augmentation de l'énergie du cristal due à une augmentation de la densité des défauts engendrés par le broyage. Lorsque l'enthalpie libre du cristal G_{cri} devient égale à celle du liquide G_{liq} , la fusion se produit pour un cristal parfait.

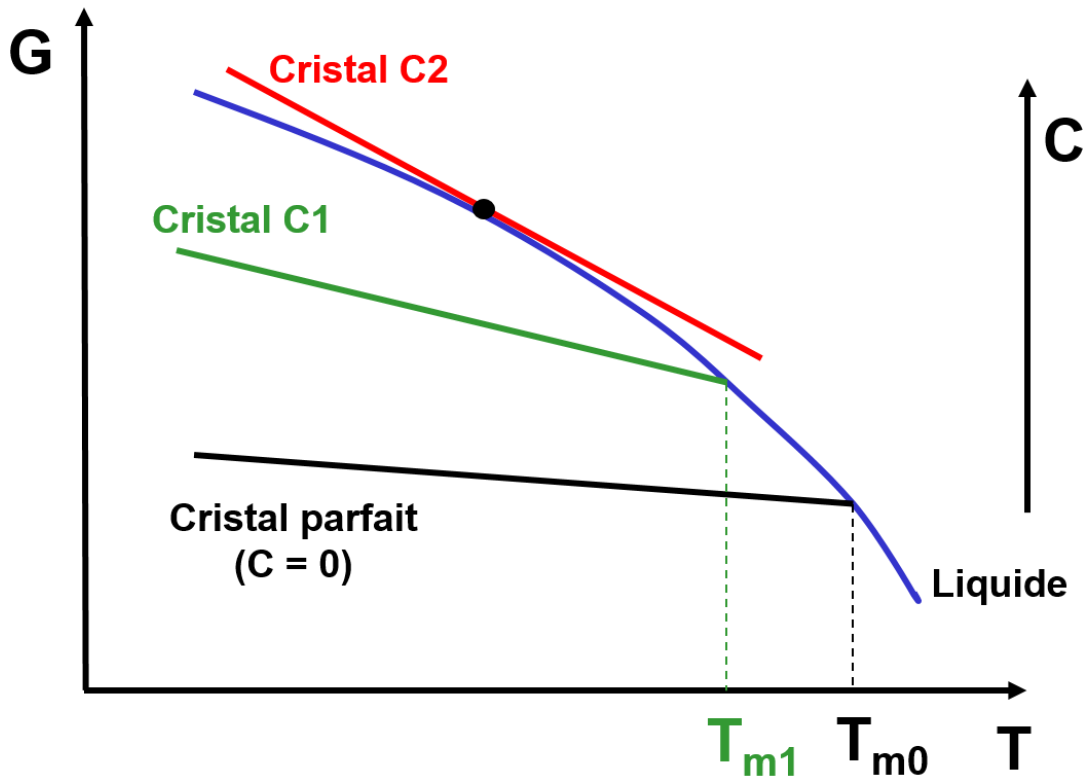


Figure 1 : Représentation schématique du diagramme de Gibbs pour un cristal parfait ($C=0$), un cristal contenant une concentration de défaut $C1$ et un cristal contenant une concentration $C2$ ($C2 \geq C1$) de défauts selon la théorie de Fecht.

En présence des défauts la différence d'enthalpie libre ΔG^* à la fusion entre le liquide et le cristal peut s'écrire,

$$\Delta G^* = \Delta G - \Delta G^d = 0 \quad (1)$$

Où

$$\Delta G = G_{liq} - G_{cri} \quad (2)$$

et

$$\Delta G^d = C[\Delta H^d - T\Delta S^d] + KT[C\ln C + (1 - C)\ln(1 - C)] \quad (3)$$

avec

ΔG^d : Variation de l'enthalpie libre liée à la présence des défauts

C : La concentration des défauts

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

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

Cette dernière équation montre que plus la concentration de défauts est grande, plus grande est l'enthalpie libre du cristal et plus la température de transition cristal – liquide est basse. La figure 1 montre que pour une concentration limite de défauts (C_2), l'enthalpie libre du cristal devient tangente à celle du liquide. Le cristal fortement défectueux se trouve dans un état thermodynamique hors équilibre ce qui le pousse à basculer vers la phase liquide. En ce point, la transition est sans chaleur latente et isentropique : c'est une transition cristal - verre à l'état solide.

1.2 L'approche hors équilibre : Théorie des alliages forcés

La théorie dite des « alliages forcés » a été proposée par Martin et Bellon [3]. Il s'agit d'une approche hors équilibre dont le but est de prédire le comportement d'un matériau sous broyage mécanique. En effet, un système explore son espace de configurations au moyen des sauts thermiquement activés des atomes, pour des conditions thermodynamiques standards et en l'absence de toute sollicitation extérieure. La configuration la plus stable est bien évidemment celle qui est la plus fréquemment visitée et est telle que l'énergie du système soit minimale.

Lorsque ce même système est soumis à un broyage mécanique, il explore le même espace de configurations mais en suivant une règle totalement différente. En effet, la fréquence des sauts atomiques résulte dans ce cas de l'existence de deux mécanismes agissant en parallèle : d'une part les sauts atomiques thermiquement activés et d'autre part, des sauts balistiques générés par le broyage mécanique [3]. Contrairement aux « sauts thermiques », les « sauts balistiques » sont corrélés dans l'espace et le temps. En ce qui concerne le broyage mécanique, les déformations répétées induisent les déplacements atomiques le long des plans de glissement ou suivant les lignes de dislocations. Ce modèle permet donc de rendre compte aussi bien des transformations polymorphiques, que des amorphisations à l'état solide. Toutefois, l'intensité du broyage est un paramètre qui doit être bien définie pour un type de broyeur donné car la notion de fréquences de chocs est dans ce cas indispensable.

2 Annexes du chapitre 2

2.1 Techniques d'analyses et de préparation des échantillons

2.1.1 Techniques de préparation des échantillons

2.1.1.1 Le broyeur planétaire à billes

Le broyage est une opération qui a en général pour objectif de diviser une masse solide en fragments de plus petites tailles sous l'action de contraintes mécaniques qui peuvent être des compressions ou des cisaillements.

Les opérations de broyage et de co-broyage réalisées dans le cadre de cette thèse ont été effectuées à l'aide d'un broyeur planétaire à billes de haute énergie de type "Pulverisette 7" commercialisé par « Fritsch » et représenté sur la figure 2. Ce broyeur est constitué d'une roue porteuse appelée "roue solaire" sur laquelle deux jarres de broyage d'une contenance de 45 ml sont fixées excentriquement sur des supports permettant la rotation des jarres. Chaque jarre contient 7 billes de broyage de 15 mm de diamètre. Les jarres et les billes de broyage sont en oxyde de zirconium. Ce matériau, très résistant aux chocs et à l'usure, permet des broyages très longs sans risque de contamination des échantillons.



Figure 2 : Broyeur Planétaire à billes "pulverisette 7" et Illustration d'une jarre de broyage de 45 ml équipée de 7 billes de 15 mm.

Le principe du broyage est schématisé sur la figure 3. La roue solaire tourne dans le sens contraire à celui de la rotation des jarres de broyage de façon à générer des forces centrifuges antagonistes qui entraînent des chocs violents et incessants des billes et sont à l'origine de la pulvérisation de l'échantillon.

En pratique, les opérations de broyage faites dans le cadre de nos investigations ont été réalisées à température ambiante avec une vitesse de rotation du plateau solaire de 400 tours / min. La quantité de matière broyée a été fixée à 1,1 g (quantité minimum pour éviter l'usure des jarres et des billes). De plus, des périodes de broyage de 10 minutes ont été alternées avec des pauses de 5 minutes pour éviter l'échauffement excessif des échantillons.

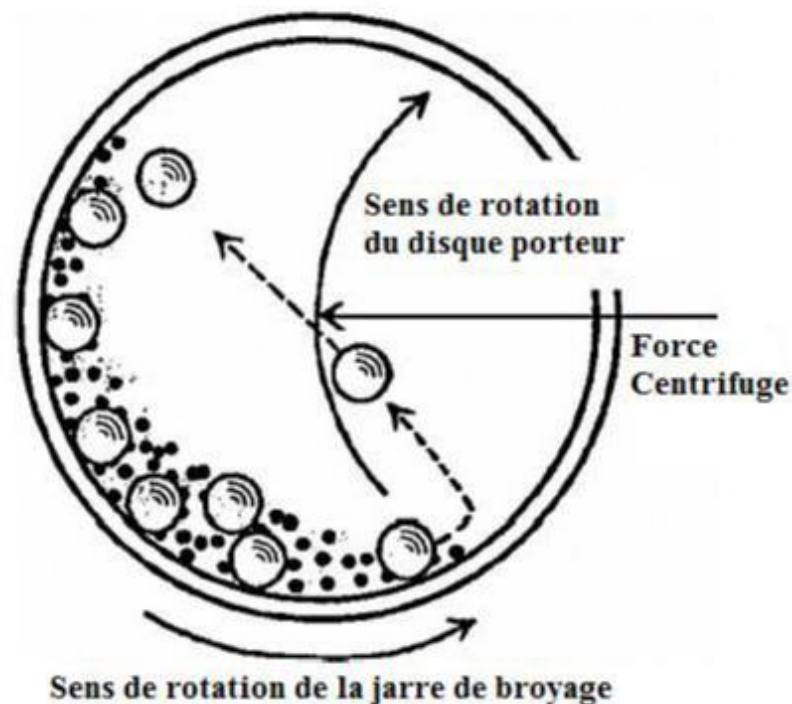


Figure 3 : Illustration du mouvement relatif de la roue solaire et des jarres au cours du broyage. Le sens de la force centrifuge résultante ainsi que le mouvement des billes sont également représentés.

2.1.1.2 Le vibro-broyeur

Le vibro-broyeur que nous avons utilisé est le MM400 de chez « Fritsch » représenté sur la figure 4. Il est constitué de deux bras vibrants qui portent deux jarres de broyage d'un volume interne de 10 ml. Chaque jarre peut contenir jusqu'à 0,6 g de matière. Le broyage est assuré par une bille de 10 mm de diamètre qui est introduite à l'intérieur de chaque jarre en présence de l'échantillon. Les jarres et les billes de broyage sont en oxyde de zirconium. Les bras porteurs de jarres produisent une vibration en forme d'arc de cercle avec une vitesse modulable entre 3 Hz et 30 Hz.

L'échantillon présent entre la bille et les parois de la jarre subit donc des chocs mécaniques très violents quand la bille percute les parois ce qui entraîne la pulvérisation de l'échantillon.

En pratique, durant cette thèse le vibro-broyeur a été utilisé dans le cadre de l'étude des mélanges non pas pour réaliser des opérations de broyage, mais pour homogénéiser le mélange physique. Ceci avec les paramètres suivants :

- 0,6 g de poudre ont été placés pour chaque opération de mélange dans la jarre en l'absence de la bille car le but n'était pas d'amorphiser mais d'homogénéiser le mélange des deux composés.
- La fréquence a été fixée à 30 Hz
- Le temps de mélange a été fixé à 1 min
- Toutes les opérations de mélange ont été réalisées à température ambiante.

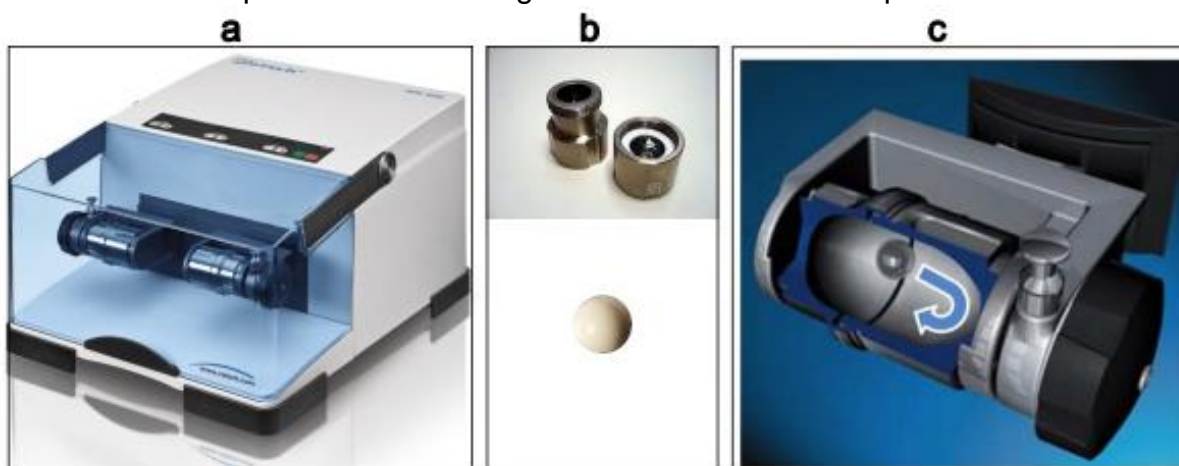


Figure 4 : (a) Vibro-broyeur MM400 de chez « Fritsch », (b) jarre de broyage de 10 ml contenant une bille de 10 mm de diamètre, (c) illustration du mouvement de la bille dans la jarre.

2.2 Techniques d'analyses des échantillons

2.2.1 Analyse Thermogravimétrique (ATG)

L'analyse thermogravimétrique est une technique d'analyse thermique qui permet de suivre l'évolution de la masse d'un échantillon en fonction de la température ou en fonction du temps au cours de traitements isothermes.

La perte de masse observée au cours de la chauffe peut avoir plusieurs origines à savoir :

- La décomposition de l'échantillon
- La perte d'eau ou de solvant par l'échantillon
- La sublimation
- Désolvatation (départ d'eau ou de solvant structural)

Cette technique détecte des déshydratations potentielles de l'échantillon et ainsi, elle permet une meilleure interprétation des thermogrammes DSC. Dans certains cas, on

peut aussi observer un gain de masse de l'échantillon qui peut être lié à une oxydation ou à une absorption de solvant.

L'analyseur thermogravimétrique utilisé dans cette thèse est le modèle Q500 de TA *instruments*. La température de l'appareil est calibrée en utilisant le point de curie de l'alumel et du nickel fournis par le constructeur. Le chauffage de l'échantillon peut se faire de la température ambiante jusqu'à 1000°C avec une vitesse de chauffe comprise entre 0,1 et 100°C/min.

Lors de nos expériences, un échantillon de quelques milligrammes (environ 5 mg) est placé dans une capsule ouverte en aluminium posée sur la thermobalance. L'échantillon et la thermobalance sont balayés par un flux d'azote sec (50ml/min). L'échantillon est ensuite chauffé à 5°C/min jusqu'à la température voulue.

2.2.2 Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

La DSC est une technique thermo analytique utilisée pour caractériser les propriétés thermodynamiques caractéristiques d'un échantillon, d'identifier les transitions de phases (fusion, transition vitreuse, transitions solide-solide, etc...) et mesurer les enthalpies associées à ces phénomènes, en fonction de la température et du temps.

Deux techniques DSC ont été utilisées dans ce travail de recherche :

- La DSC standard

Deux creusets, l'un vide (la référence) et l'autre contenant l'échantillon de masse connue, sont soumis à la même rampe de chauffage linéaire dans le même four. La différence de flux thermique entre les deux creusets est mesurée avec le support de thermocouples et est proportionnelle à la quantité de chaleur absorbée ou libérée par l'échantillon par unité de temps. Les variations de chaleur sont enregistrées pour fournir un thermogramme. L'analyse du thermogramme fournit les températures et les enthalpies des événements thermodynamiques se produisant pendant le traitement thermique.

- La DSC à modulation de température (MDSC)

Dans cette technique, une modulation sinusoïdale de la température vient se superposer à la rampe linéaire de température utilisée en DSC standard afin que la température à tout moment, t , soit donnée par :

$$T(t) = T_i + qt + A\sin(\omega t) \quad (4)$$

Avec

T_i : température initiale

q : vitesse de balayage linéaire

A : amplitude de la modulation

ω : la fréquence angulaire de la modulation de température (la période d'oscillation, $P = \frac{2\pi}{\omega}$)

De ce fait, le flux de chaleur résultant est, lui aussi, modulé. Il peut alors être déconvolué en deux signaux qui permettent de distinguer les phénomènes réversibles dépendant du changement de chaleur spécifique (transition vitreuse par exemple) des phénomènes non réversibles dépendant des transformations physiques (recristallisation, relaxation des verres, déshydratation). La DSC modulée permet donc d'une part, une meilleure interprétation des thermogrammes DSC, mais aussi un accroissement de la résolution et de la sensibilité d'autre part. Toutefois, le principal problème de cette méthode est de trouver le compromis entre ses trois paramètres clés qui sont :

- La période de la modulation
- L'amplitude de la modulation
- La vitesse de chauffe

Dans toutes les expériences réalisées, nous avons appliqué une modulation de $0,531^\circ\text{C}/40\text{s}$ à la vitesse de chauffe de $5^\circ\text{C}/\text{min}$.

En pratique, dans ce travail de recherche, nous avons utilisé une DSC Q200 de chez *TA instrument*. Elle est équipée d'un système de refroidissement (RCS 90 : Refrigerated Cooling System) qui permet de contrôler la température de -90°C à 550°C . Le four comporte deux plateformes sur lesquelles les capsules en aluminium de l'échantillon et de la référence sont posées (voir figure 5). L'échantillon et la référence sont placés dans les mêmes conditions, c'est-à-dire dans des capsules en aluminium balayés par un gaz neutre : l'azote sec pour améliorer la conductivité thermique. L'appareil est calibré en température et en enthalpie avec un échantillon standard d'indium, auquel on applique la même vitesse de chauffage que pour les échantillons. La plupart des expériences en température ont été effectuées à la vitesse de $5^\circ\text{C}/\text{min}$. Les expériences ont été réalisées sous un balayage continu d'azote sec ($50\text{ ml}/\text{min}$). La masse des échantillons utilisés est d'environ 5 mg .

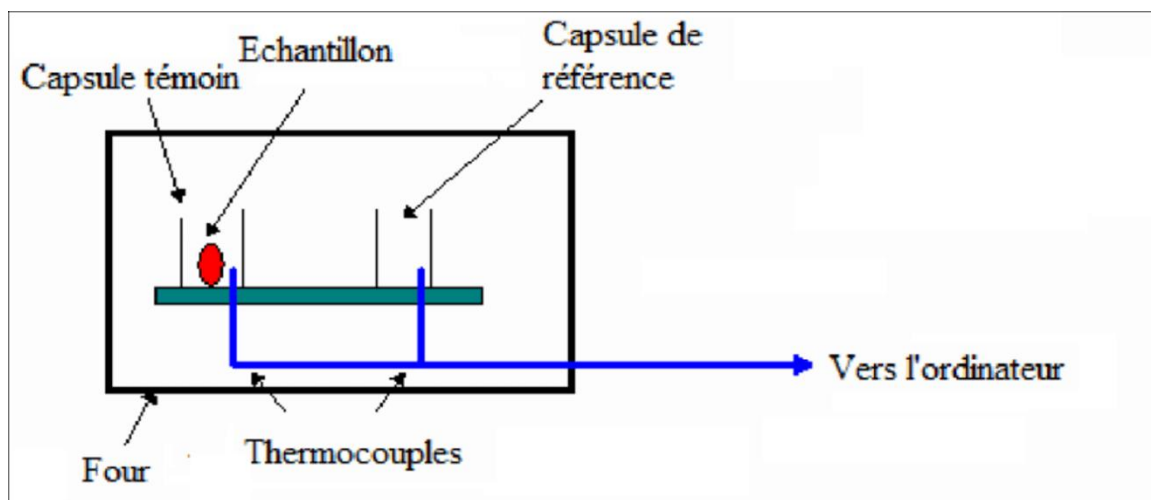


Figure 5 : Schéma de l'intérieur d'un four DSC.

2.2.3 La diffraction des rayons X (DRX)

Le principe de la diffraction des rayons X est représenté sur la figure 6. Il consiste à irradier un matériau par un rayonnement électromagnétique de longueur d'onde λ et à mesurer l'intensité des rayons X diffusés par un détecteur.

Lors d'une expérience RX sur un matériau cristallin, le faisceau de rayons X est dans ce cas diffracté si et seulement si l'angle θ entre le faisceau incident et les plans atomiques du cristal satisfait la loi de Bragg, donnant donc naissance à un pic de diffraction. Cette loi est telle que [4] :

$$n\lambda = 2d_{hkl}\sin(\theta_{hkl}) \quad (5)$$

Dans cette expression λ est la longueur d'onde du faisceau incident, θ l'angle d'incidence avec les plans réticulaires d'indices h, k et l (indices de Miller) et d_{hkl} est la distance entre deux plans réticulaires. Dans un matériau amorphe, les atomes/molécules étant arrangés de façon désordonnée, les rayons X diffusés donnent naissance à un halo de diffusion [5].

Durant ce travail de recherche, les expériences de diffraction des rayons X ont été réalisées à température ambiante et au cours de traitements isothermes, avec un diffractomètre *PanAlytical X'PERT PRO MPD*, provenant de chez *Almelo*. Celui-ci est équipé d'un tube anticathode de cuivre qui permet de produire un faisceau de rayons X de longueur d'onde $\lambda_1 = 1,5405 \text{ \AA}$ et $\lambda_2 = 1,544 \text{ \AA}$ et d'un détecteur *Xcelerator*. Les échantillons ont été placés dans des capillaires en verre de Lindemann de 0,7 mm de diamètre de manière à limiter les effets d'orientations préférentielles. Lors des expériences, le capillaire est animé d'un mouvement de rotation autour de lui-même, ce qui permet de réduire les effets d'orientations préférentielles des cristallites mais, permet aussi de placer le plus grand nombre de grains en condition de diffraction.

Pour chaque série d'analyses, le diffractomètre est calibré avec le NAC. Cette calibration sert principalement à l'analyse microstructurale, les raies de NAC étant considérées refléter la résolution instrumentale sur un très grand domaine angulaire (12-102° en échelle 2θ).

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

- Caractériser la structure cristalline des échantillons
- Suivre l'évolution microstructurale des cristallites durant le processus de broyage
- Déceler l'apparition de nouvelles phases cristallines au cours des traitements mécaniques et thermiques.

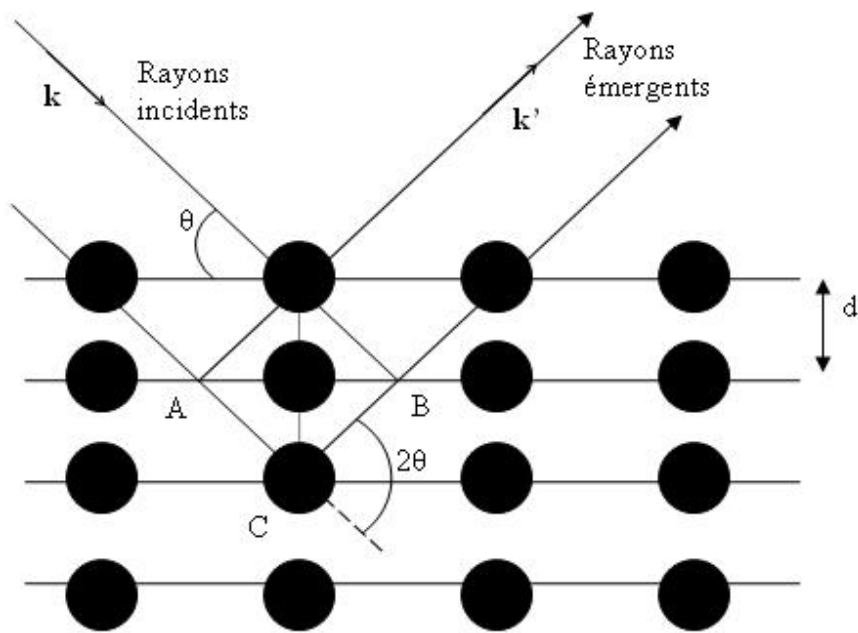


Figure 6 : Principe de la diffraction des rayons X.

2.2.4 Spectroscopie diélectrique dynamique (SDD)

Principe de la technique

Le principe de la spectroscopie diélectrique dynamique est de soumettre un matériau à un champ électrique dynamique et d'enregistrer sa réponse à cette stimulation, la polarisation, à travers l'étude de la permittivité. Un des principaux intérêts est que la fréquence de champ appliqué peut varier sur une large gamme (de 10^{-2} Hz à 10^6 Hz voire 10^9 Hz), ce qui permet de détecter les mouvements de réorientation dipolaires et donc les mouvements des molécules (ou partie de molécules) portant ces dipôles.

En effet, quand un matériau est soumis à un champ électrique, cela provoque une redistribution des charges : le matériau se polarise. Cette polarisation \vec{P} peut avoir plusieurs origines, chacune d'entre elle s'établissant avec un temps caractéristique [6]. La polarisation électronique correspond à la déformation du nuage électronique et son temps caractéristique est de l'ordre de 10^{-15} s. La polarisation ionique est due au déplacement des atomes ou des ions par rapport à leur position d'équilibre et s'établit sur une échelle de temps de 10^{-12} à 10^{-11} s. Ces deux types de polarisation contribuent à la polarisation induite P_{ind} qui s'établit donc sur une échelle de temps très courte (établissement instantané).

Si le matériau possède des dipôles permanents, ceux-ci vont se réorienter sous l'effet du champ électrique : il y a polarisation d'orientation dipolaire P_{or} . La figure 7 illustre le comportement des dipôles dans un matériau diélectrique en l'absence et en présence

d'un champ électrique externe. Cette polarisation met plus de temps à s'établir et son temps caractéristique varie de 10^{-9} à 10^5 s.

Il peut également y avoir un déplacement de porteurs de charges (électrons ou ions) sur une échelle de temps plus grande, supérieure à 10^3 s. Cela se traduit par l'apparition d'un front de conductivité. Si le matériau est hétérogène, il peut alors y avoir une accumulation de charges aux interfaces (polarisation interfaciale ou effets Maxwell-Wagner-Sillars). Enfin, il peut y avoir un phénomène de polarisation d'électrode dû à l'accumulation de charges au niveau des électrodes permettant d'appliquer le champ.

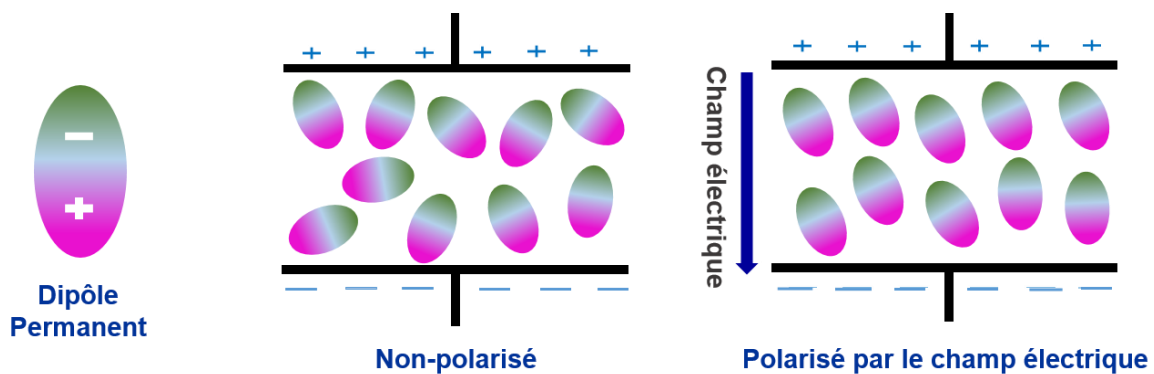


Figure 7 : Orientations dipolaires d'un matériau diélectrique en l'absence et en présence d'une perturbation externe, un champ électrique E .

Sous l'effet de l'application d'un champ électrique statique \vec{E} modéré, la polarisation totale \vec{P} est donnée par :

$$\vec{P} = (\epsilon_r - 1)\epsilon_0\vec{E} \quad (6)$$

où ϵ_0 et ϵ_r sont respectivement la permittivité du vide et la permittivité relative du matériau.

Lorsque le matériau est soumis à un champ électrique dynamique $\vec{E}(\omega)$ d'amplitude E_0 et de pulsation ω (auquel on associe le champ complexe $E^*(\omega) = E_0 e^{i\omega t}$), les relations de Maxwell permettent de relier la polarisation (complexe) au champ électrique appliqué suivant la relation [7] :

$$P^*(\omega) = (\epsilon^* - 1)\epsilon_0 E^*(\omega) = P_{ind}^* + P_{or}^* \quad (7)$$

où ϵ^* est la permittivité diélectrique relative complexe du matériau.

La polarisation d'orientation dipolaire est donnée par :

$$P_{or}^* = (\epsilon_s - \epsilon_\infty)\epsilon_0 E^* \quad (8)$$

où ε_S et ε_∞ sont respectivement les valeurs de la permittivité relative à basse fréquence (valeur atteinte après établissement de P_{or}) et fréquence infinie (valeur atteinte après établissement de P_{ind}). Elle ne s'établit pas instantanément et il y a donc un déphasage δ entre l'application de la contrainte (le champ électrique) et la réponse du matériau (l'établissement de la polarisation).

$\varepsilon^*(\omega)$ caractérise donc la réponse du système à l'application du champ électrique :

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon'(\omega) - i\varepsilon''(\omega) \quad (9)$$

La partie réelle ε' est caractéristique de l'énergie stockée de manière réversible dans le matériau (composante conservative). La partie imaginaire ε'' est proportionnelle à l'énergie dissipée de façon irréversible dans le matériau (composante dissipative). Les parties réelles et imaginaires de la permittivité relative diélectrique complexe sont reliées par les relations de Kramers et Krönig [8-10] :

$$\varepsilon'(\omega_0) - \varepsilon_\infty = \frac{2}{\pi} \int_0^\infty \frac{\omega \varepsilon''(\omega)}{\omega^2 - \omega_0^2} d\omega \quad (10)$$

$$\varepsilon''(\omega_0) = \frac{2}{\pi} \int_0^\infty \frac{\varepsilon'(\omega)\omega_0}{\omega^2 - \omega_0^2} d\omega \quad (11)$$

En considérant un mouvement dipolaire caractérisé par un temps de relaxation τ , on peut avoir trois cas de figures représentés sur la figure 8 :

- Si la fréquence du champ alternatif appliqué est suffisamment basse pour que $\omega\tau \ll 1$, les dipôles vont s'orienter suivant la direction du champ électrique de sorte que la partie réelle de la permittivité relative $\varepsilon'(\omega)$ est égale à la permittivité relative statique, ε_S . De plus, comme la polarisation totale est en phase avec le champ électrique, la partie imaginaire de la permittivité relative $\varepsilon''(\omega)$ est nulle.
- Si la fréquence du champ est suffisamment élevée de telle sorte que $\omega\tau \gg 1$, les dipôles n'ont pas suffisamment de temps pour s'orienter et on observe uniquement la constante diélectrique ε_∞ due aux effets induits. Comme dans le cas précédent, $\varepsilon''(\omega)$ est également nulle car la polarisation induite est en phase avec le champ polarisant.
- Enfin, lorsque $\omega\tau \cong 1$ (à savoir la zone de dispersion), la majorité des dipôles sont orientés suivant la direction du champ électrique. On observe une augmentation de la partie réelle $\varepsilon'(\omega)$ de ε_∞ à ε_S . En même temps, $\varepsilon''(\omega)$ affichera des valeurs différentes de zéro car une partie de la polarisation est déphasée par rapport au champ [11] (voir figure 8).

En faisant varier la fréquence du champ électrique, on peut donc détecter les mouvements d'orientations dipolaires, et donc les mouvements des molécules ou parties de molécules portant ces dipôles, qui se traduisent par un saut sur $\varepsilon'(\omega)$ et un pic sur $\varepsilon''(\omega)$. Le temps caractéristique du mouvement relaxationnel peut alors être déduit à partir de la fréquence à laquelle le processus a lieu.

Dans une expérience de spectroscopie diélectrique dynamique l'échantillon est placé entre deux électrodes entre lesquelles est appliquée une tension sinusoïdale $U(t)$ (U^* en notation complexe) de faible amplitude U_0 et de pulsation ω définie telle que :

$$U^*(\omega) = U_0 e^{i\omega t} \quad (12)$$

L'hypothèse est faite que l'ensemble électrode/échantillon constitue un condensateur plan. Le courant sinusoïdal induit $I(t)$ (I^* en notation complexe) est mesuré. Il possède la même pulsation que $U(t)$ mais il est déphasé de δ . On a donc :

$$I^*(\omega) = I_0 e^{i(\omega t - \delta)} \quad (13)$$

L'impédance complexe $Z^*(\omega)$ du condensateur formé est définie par :

$$Z^*(\omega) = \frac{U^*(\omega)}{I^*(\omega)} \quad (14)$$

La permittivité diélectrique complexe $\varepsilon^*(\omega)$ du matériau diélectrique étudié s'obtient alors grâce à la relation [7] :

$$\varepsilon^*(\omega) = \frac{1}{i\omega C_0 Z^*(\omega)} \quad (15)$$

où C_0 est la capacité du condensateur plan vide.

Conditions expérimentales

Au cours de ce travail de recherche, les mesures diélectriques ont été effectuées à l'aide d'un analyseur *alpha* fourni par *Novocontrol Technologies GmbH* qui permet d'appliquer des champs électriques de fréquence comprise entre 10^{-2} et 10^6 Hz. La température est contrôlée par le Quatro Cryosystem (fourni par *Novocontrol Technologies*) dans une gamme allant de -180°C à plus de 300°C en utilisant un cryostat à l'azote gazeux. Les échantillons ont été placés entre deux électrodes recouvertes d'or (diamètre de 10 mm ou 20 mm) et des « espaceurs » en quartz inertes (50 μm d'épaisseur) ont été ajoutées pour éviter les courts circuits à l'état liquide. La permittivité complexe $\varepsilon^*(\omega)$ a été enregistrée alors que les échantillons étaient soumis à un champ électrique sinusoïdal d'une amplitude de 1V avec une fréquence qui varie de 10^6 à 10^{-2} Hz. Des spectres diélectriques ont été collectés pendant des isothermes allant de -100°C à 180°C avec une condition de stabilité de $0,5^\circ\text{C}$.

Quelques mesures ont également été effectuées en utilisant un réflectomètre à ligne coaxiale basé sur l'analyseur d'impédance *HP4191* de *Novocontrol Technologies GmbH* qui permet d'appliquer un champ électrique de fréquence de champ variant de 10^9 à 10^6 Hz. Les mesures ont été effectuées juste après l'étalonnage de la ligne et de la cellule d'échantillon. Des électrodes rondes recouvertes d'or (diamètre de 5 mm) séparées par des « espaceurs » en quartz inertes (50 μm d'épaisseur) ont été utilisées.

Dans ce cas, les spectres diélectriques ont été enregistrés pendant des isothermes allant de 180°C à 25°C avec une condition de stabilité de 0,2°C.

Analyse des spectres

L'analyse des processus de relaxations diélectriques se fait via des fonctions mathématiques particulières. Le modèle basique est celui de Debye dans lequel on considère que tous les dipôles ont le même temps de relaxation τ_D (un mouvement dipolaire unique) et n'interagissent pas entre eux (cas de la figure 8). Dans ce modèle, la permittivité diélectrique complexe est donnée par :

$$\varepsilon_D^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\Delta\varepsilon}{1 + i\omega\tau_D} \quad (16)$$

où $\Delta\varepsilon = \varepsilon_S - \varepsilon_\infty$ est l'amplitude de la relaxation (cf. figure 8)

Les parties réelle et imaginaire correspondantes sont alors :

$$\varepsilon'(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\Delta\varepsilon}{1 + \omega^2\tau_D^2} \quad (17)$$

$$\varepsilon''(\omega) = \frac{\omega\tau_D\Delta\varepsilon}{1 + \omega^2\tau_D^2} \quad (18)$$

Le temps de relaxation τ_D correspond à la fréquence du maximum du mode F_{max} (cf. figure 8) :

$$\tau_D = \frac{1}{2\pi F_{max}} = \tau_{max} \quad (19)$$

Le modèle de Debye convient généralement aux liquides polaires simples mais devient rapidement inapproprié dans les systèmes plus complexes. Pour ces derniers, les fonctions diélectriques sont plus larges et plus asymétriques qu'une fonction Debye. On considère que cet élargissement est dû non pas à un seul mouvement dipolaire mais à une distribution résultant d'hétérogénéités locales. Les mouvements moléculaires peuvent être considérés comme une distribution de plusieurs processus de type Debye caractérisés, chacun, par un temps de relaxation différent [11, 12]. Le modèle le plus général qui tient compte de la complexité des mouvements dipolaires est celui d'Havriliak et Negami (HN) [13] qui est donné par la relation suivante :

$$\varepsilon_{HN}^*(\omega) = \varepsilon_\infty + \frac{\Delta\varepsilon}{(1 + (i\omega\tau_{HN})^{\alpha_{HN}})^{\beta_{HN}}} \quad (20)$$

τ_{HN} peut être considéré comme le temps de relaxation moyen de la distribution. Les paramètres α_{HN} et β_{HN} , compris entre 0 et 1, rendent compte respectivement de l'élargissement et de l'asymétrie du mode de relaxation. Pour $\alpha_{HN} = 1$, on retrouve le modèle de Cole-Davidson [14], pour $\beta_{HN} = 1$, on retrouve le modèle de Cole-Cole [15] et pour $\alpha_{HN} = \beta_{HN} = 1$, on retrouve celui de Debye.

Si plusieurs processus de relaxation se produisent à la même température sur la plage de fréquences étudiée, les données expérimentales peuvent être ajustées par une somme de fonctions HN, chaque fonction étant associée à un processus de relaxation donné.

Le temps de relaxation associé à la fréquence du maximum du mode F_{max} peut être obtenu à partir de τ_{HN} et des paramètres de forme α_{HN} et β_{HN} obtenus suite à l'ajustement par la fonction HN via l'équation [8] :

$$\tau_{max} = \tau_{HN} \left(\sin \frac{\pi \alpha_{HN}}{2 + 2\beta_{HN}} \right)^{-\left(\frac{1}{\alpha_{HN}}\right)} \left(\sin \frac{\pi \alpha_{HN} \beta_{HN}}{2 + 2\beta_{HN}} \right)^{\left(\frac{1}{\alpha_{HN}}\right)} \quad (21)$$

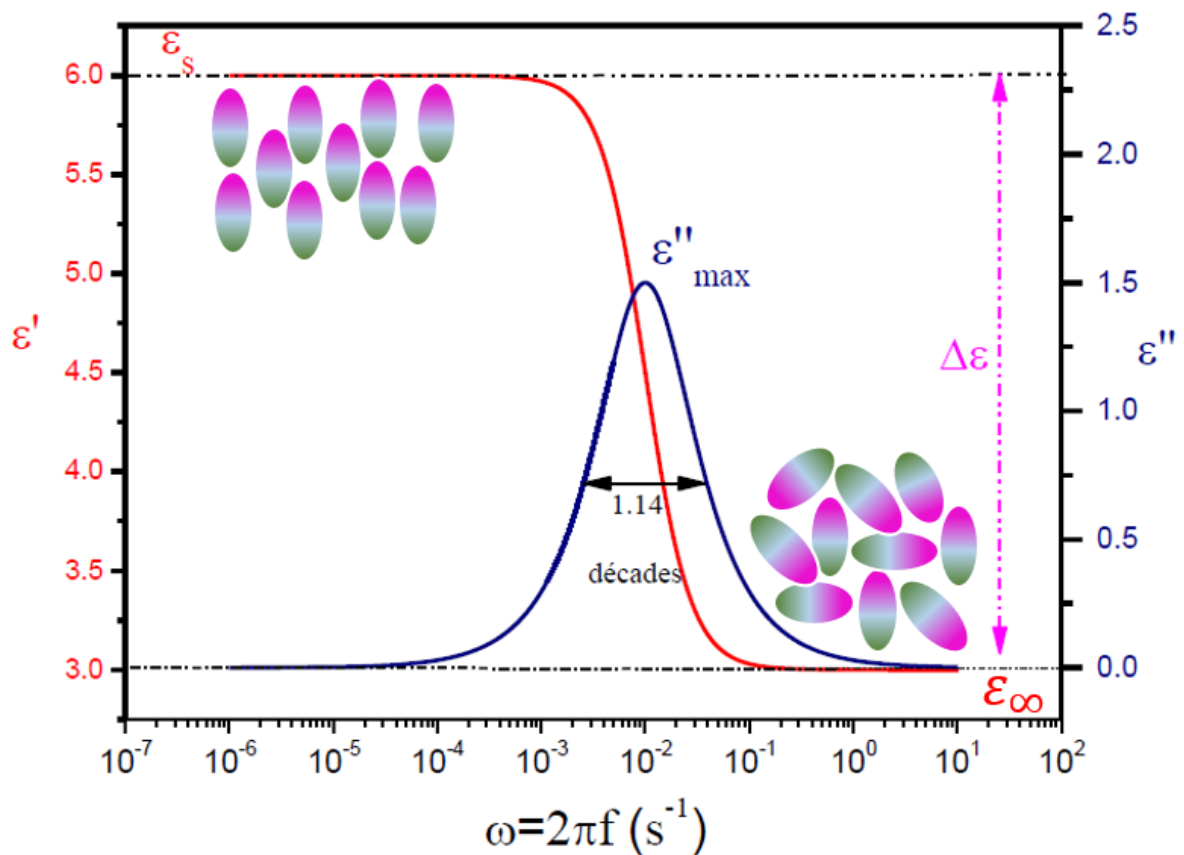


Figure 8 : Evolution schématique en fréquence, des permittivités imaginaire ε'' et réelle ε' pour une relaxation de Debye. $\omega_D = 1,14$ est la largeur à mi-hauteur du pic de perte diélectrique.

3 Annexes du chapitre 4

3.1 Evolution de la T_g des mélanges obtenus par fusion / trempe

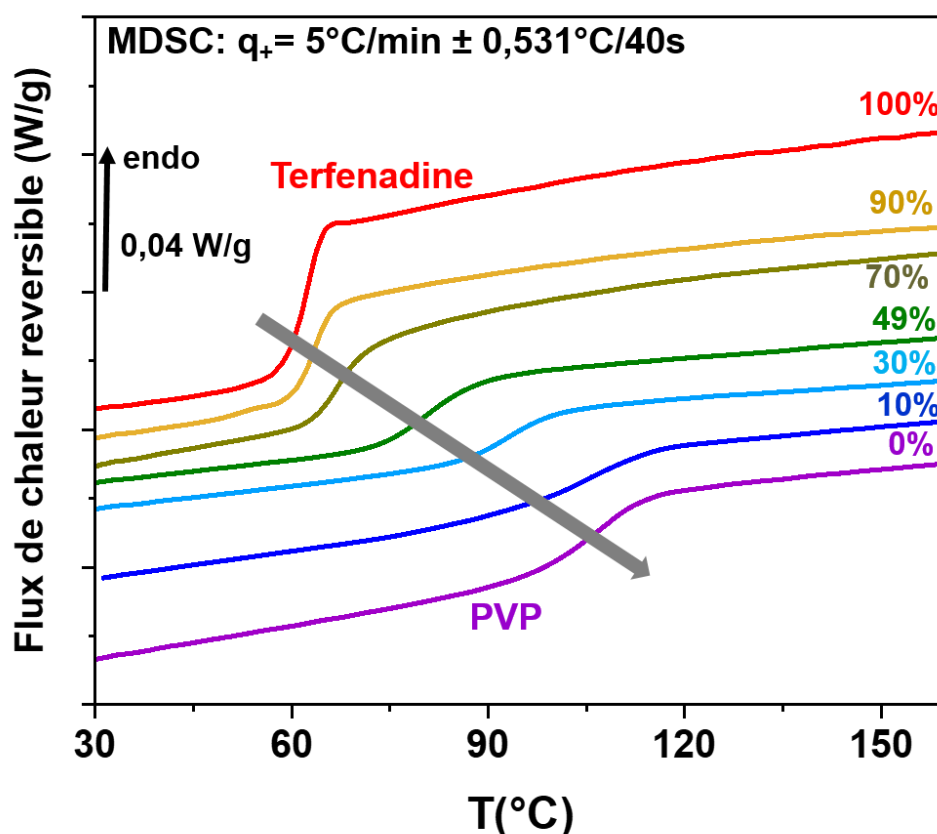


Figure 9 : Thermogrammes de DSC Modulée enregistrés au réchauffage à 5°C/min \pm 0,531°C/40s des mélanges Terfénadine/PVP de compositions variables obtenus par fusion-trempe après un séchage préalable de 11h à 100°C (par cycle de 3h).

X_{TFD}	$T_{g_{onset}}$ (°C \pm 1)	$T_{g_{middle}}$ (°C \pm 1)	$T_{g_{end}}$ (°C \pm 1)	ΔC_p (J/g°C)
0%	96	106	114	0,34 \pm 0,02
10%	92	104	114	0,25 \pm 0,01
30%	86	93	100	0,20 \pm 0,01
49%	74	81	89	0,26 \pm 0,01
70%	63	67	72	0,34 \pm 0,01
90%	60	63	66	0,38 \pm 0,01
100%	58	60	63	0,56 \pm 0,01

Tableau 1 : Récapitulatif des valeurs de T_g correspondants aux différents mélanges Terfénadine/PVP de compositions variables obtenus par fusion-trempe ainsi que l'amplitude des sauts de chaleur spécifique associés.

3.2 Carte de relaxations des mélanges TFD / PVP obtenus par fusion / trempe

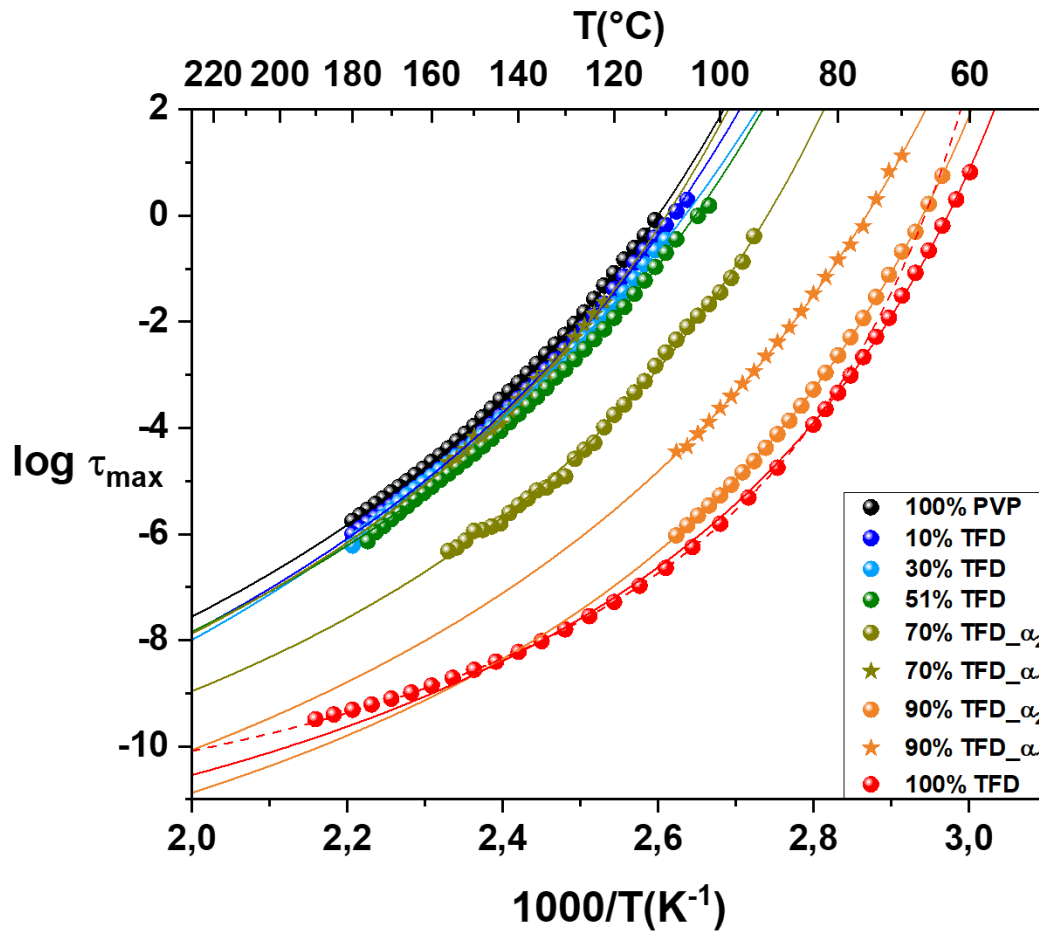


Figure 10 : Carte de relaxations des mélanges Terfénadine/PVP obtenus par trempe depuis l'état liquide montrant l'évolution du temps de relaxation de la relaxation principale α . Les lignes représentent les ajustements par une loi VTFH correspondants.

X_{TFD}	$\text{Log } \tau_0$	T_0 (K)	B (K)	D	T_{gDSC} ($^{\circ}\text{C} \pm 1$)	T_{gSDD} ($^{\circ}\text{C}$)	Fragilité m
0%	- 13,88	288	3087	10,72	106	100	70
10%	- 14,67	279	3461	12,41	104	96	68
30%	- 15,65	264	4156	15,74	93	94	62
49%	- 14	282	3099	10,99	81	93	70
70%	- 14	292	2934	10,05	67	99 (α_1)	74
	- 13,98	289	2439	8,44		83 (α_2)	84
90%	15,24	271	2732	10,08	63	66 (α_1)	87
	- 15,05	279	2126	7,62		59 (α_2)	109
100%	- 14	283	1727	6,1	60	57	112

Tableau 2 : Récapitulatif des paramètres d'ajustement VTFH pour décrire le comportement de la relaxation principale α pour les différents mélanges Terfénadine/PVP obtenus par fusion/trempe de compositions variables.

3.3 Mouvements de grandes amplitudes des mélanges obtenus par broyage mécanique

Il convient de noter que les spectres présentés sur les figures 11, 12 et 13 ont été enregistrés après l'acquisition d'une première série de spectres jusqu'à 150°C, ce qui permet de minimiser les effets dus à la coalescence des grains de poudre. Mais nous avons vérifié que les spectres de $\varepsilon''_{deriv} = f(F)$ étaient identiques pour les deux séries d'enregistrements.

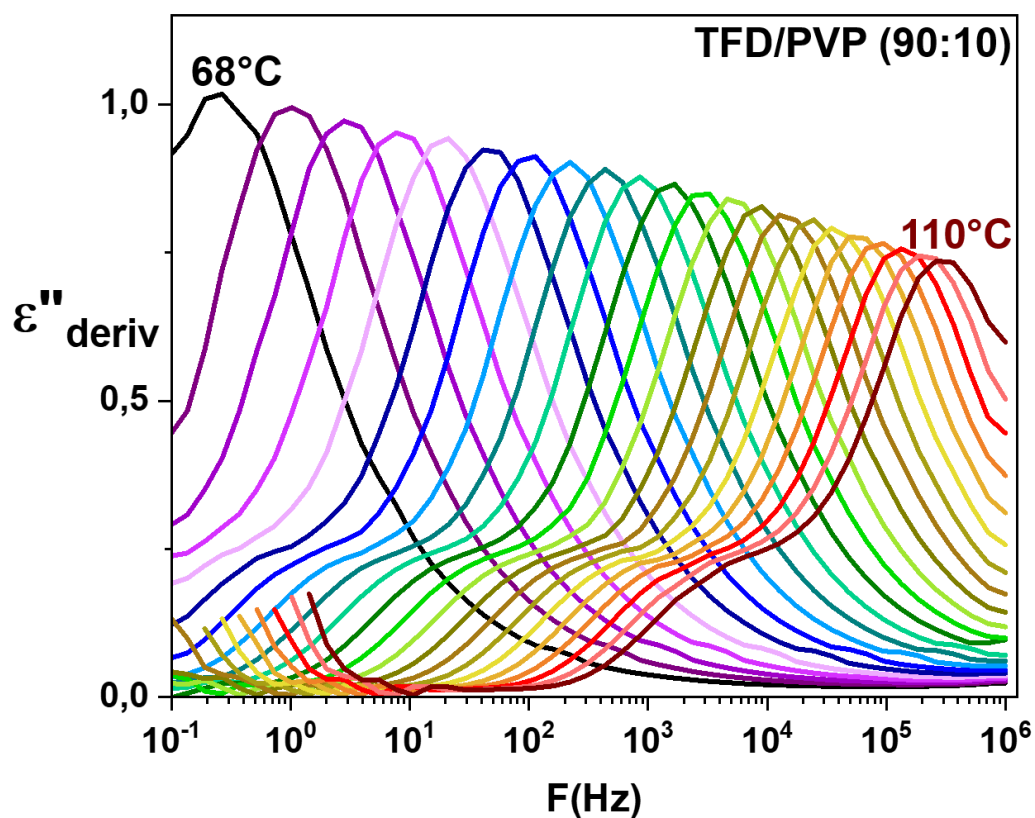


Figure 11 : Evolution fréquentielle entre 68°C et 110°C (par pas de 2°C), de ε'' calculée à partir de la dérivée de ε' (cf. texte) dans le cas du mélange à 90% w/w de Terfénadine obtenu par co-broyage. Pour plus de clarté, la contribution due à la polarisation d'électrodes apparaissant à basses fréquences a été coupée.

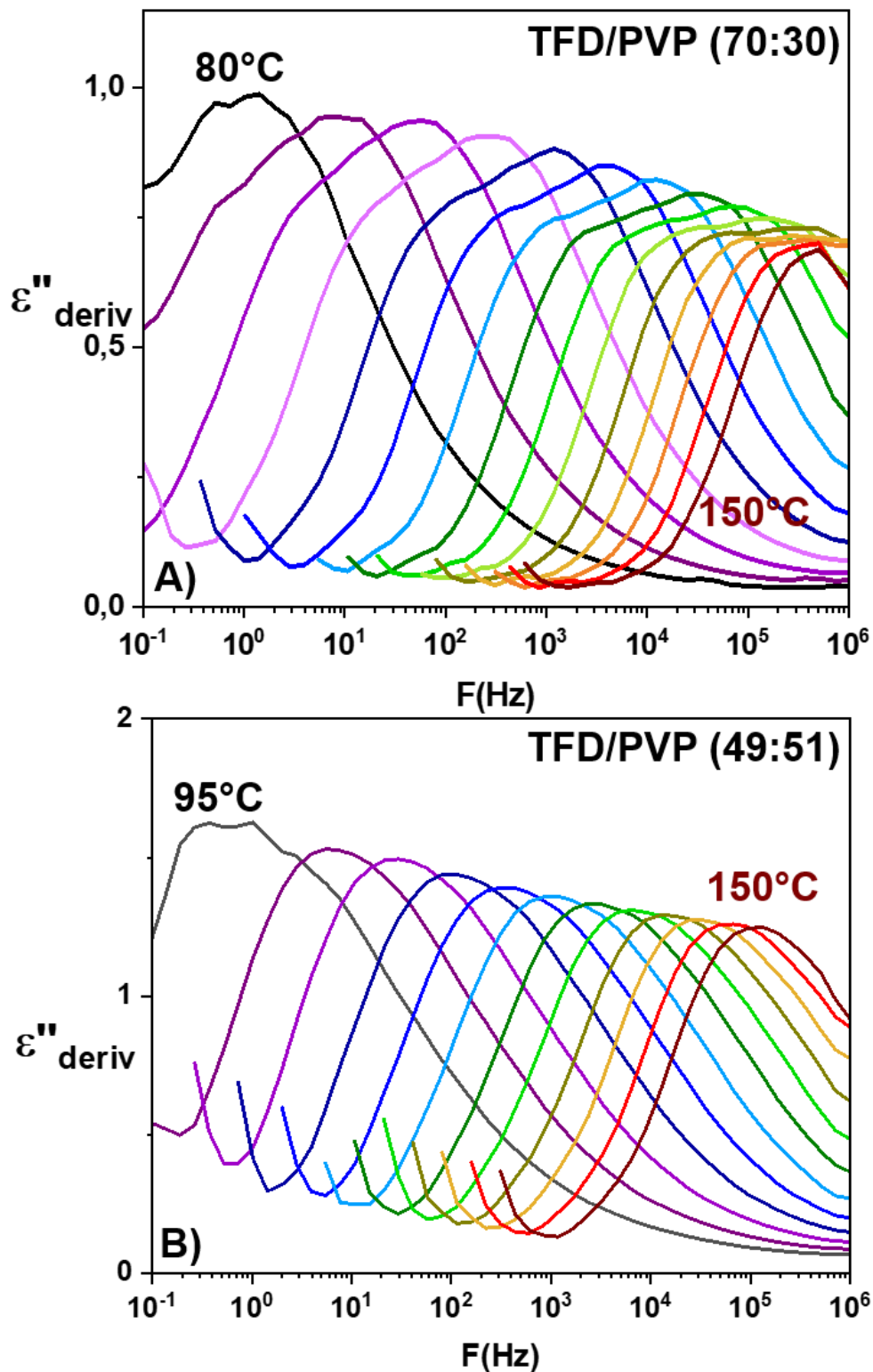


Figure 12 : Evolution de ϵ'' calculée à partir de la dérivée de ϵ' (cf. texte) lors d'isothermes dans la zone de T_g (par pas de 5°C) dans le cas des mélanges obtenus par co-broyage contenant : **A)** 70% w/w de Terfénadine et **B)** 49% w/w de Terfénadine. Pour plus de clarté, la contribution due à la polarisation d'électrodes apparaissant à basses fréquences a été coupée.

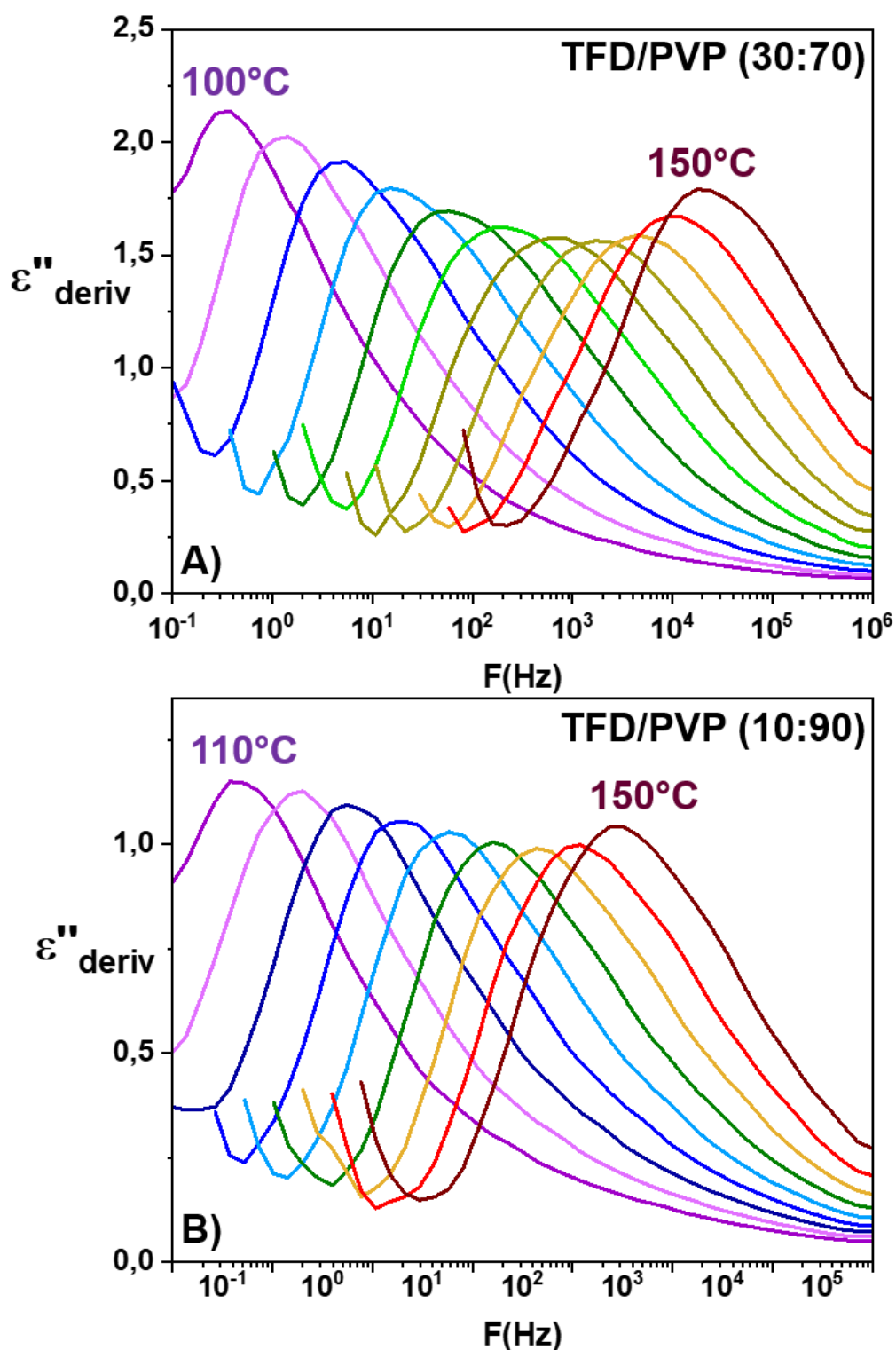


Figure 13 : Evolution de ϵ'' calculée à partir de la dérivée de ϵ' (cf. texte) lors d'isothermes dans la zone de T_g (par pas de 5°C) dans le cas des mélanges obtenus par co-broyage contenant : **A)** 30% w/w de Terfénadine et **B)** 10% w/w de Terfénadine. Pour plus de clarté, la contribution due à la polarisation d'électrodes apparaissant à basses fréquences a été coupée.

3.4 Mouvements de grandes amplitudes du mélange TFD / PVP (90 : 10)
préparé par broyage et placé entre des électrodes en acier inoxydable

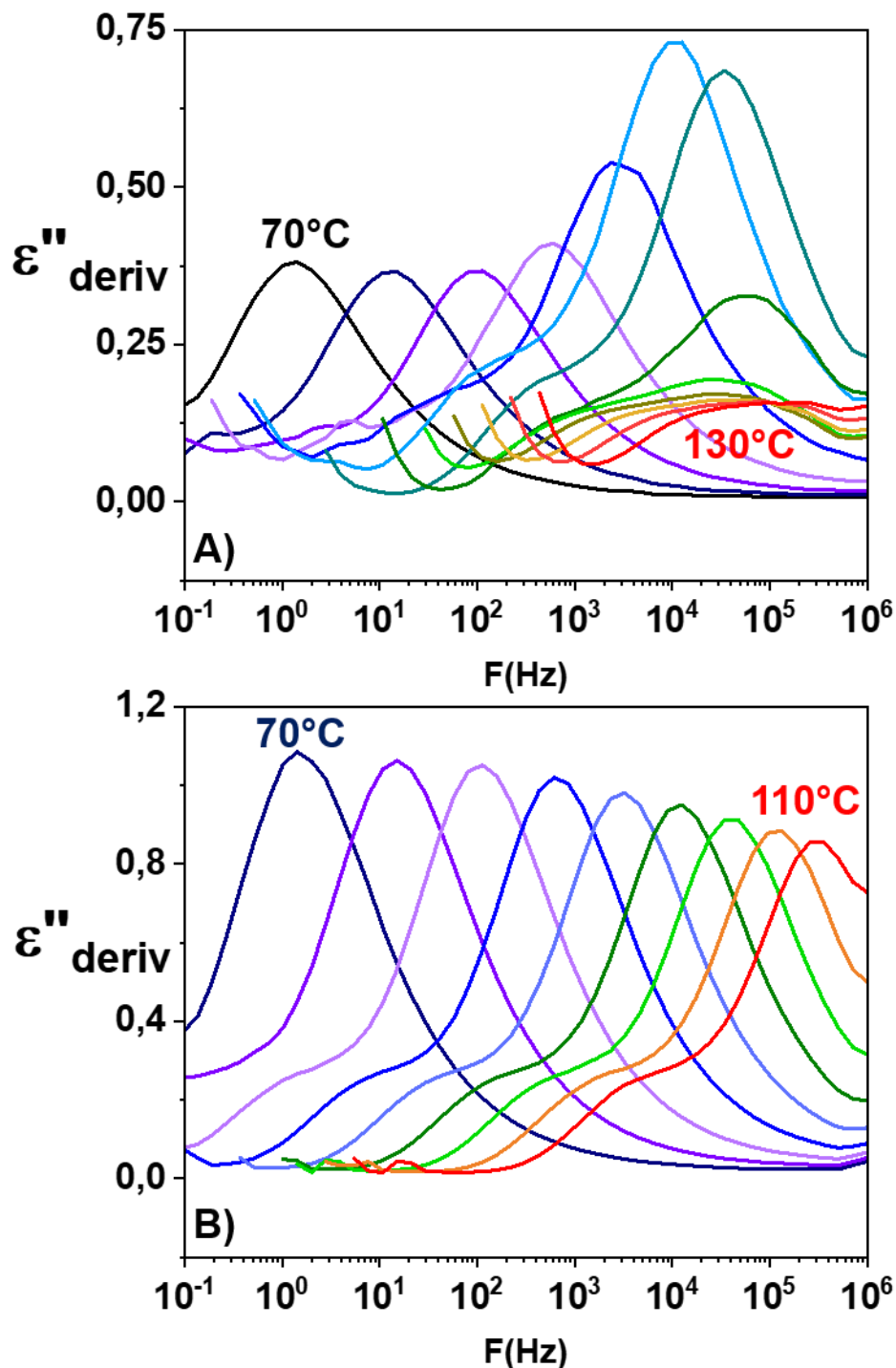


Figure 14 : Evolution fréquentielle de ϵ'' déterminée à partir de la dérivée de ϵ' dans le cas du mélange à 90% w/w de Terfénadine obtenu par un broyage de 10h et placé entre des électrodes en acier inoxydable. **A)** Spectres obtenus lors d'une première chauffe entre -100°C et 150°C où l'on observe la recristallisation à partir de 100°C . **B)** Spectres obtenus lors d'une deuxième chauffe entre -100°C et 110°C .

4 Références

- [1]. Fecht. Intrinsic instability and entropy stabilization of grain boundaries. *Phy. Rev. Lett.* **1990**, *65*, 610.
- [2]. Fecht, H. J. Synthesis and properties of nanocrystalline metals and alloys prepared by mechanical attrition. *Nanostructured Materials.* **1992**, *1*, 125-130.
- [3]. Martin, G.; Bellon, P., "*Driven alloys*" in *solid state physics*. Academic press: 1996; p 189-331.
- [4]. Elton, L. R. B.; Jackson, D. F. X-Ray Diffraction and the Bragg Law. *Am. J. Phys.* **1966**, *34*, 1036-1038.
- [5]. Warren, B. E. X-ray determination of the structure of liquids and glass *Journal of Applied Physics.* **1937**, *8*, 645-654.
- [6]. Chevalier, M. Vieillissement hygrothermique d'assemblages structuraux polyepoxy : analyse de la mobilité moléculaire par spectroscopie diélectrique dynamique. Thèse, Université de Toulouse, **2008**.
- [7]. Descamps, M., *Disordered pharmaceuticals materials*. Wiley: 2016.
- [8]. Kremer, F.; Schönhals, A., *Broadband dielectric spectroscopy*. Springer Science & Business Media: 2002.
- [9]. Schönhals, A. Dielectric Spectroscopy on the Dynamics of Amorphous Polymeric Systems. **1998**, *1*.
- [10]. Steeman, P.; Turnhout, J. A numerical Kramers-Kronig transform for the calculation of dielectric relaxation losses free from Ohmic conduction losses. *Colloid and Polymer Science.* **1997**, *275*, 106-115.
- [11]. Dionísio, M. S.; Diogo, H. P.; Farinha, J.; Moura-Ramos, J. J. Rotational mobility in a crystal studied by dielectric relaxation spectroscopy. an experiment for the physical chemistry laboratory. *J. Chem. Educ.* **2005**, *82*, 1355.
- [12]. Grzybowska, K.; Adrjanowicz, K.; Paluch, M. Application of Broadband Dielectric Spectroscopy to Study Molecular Mobility in Pharmaceutical Systems. *Disordered Pharmaceutical Materials.* **2016**, 301.
- [13]. Havriliak, S.; Negami, S. A complex plane analysis of α -dispersions in some polymer systems. *J. Polym. Sci., Part C: Polym. Symp.* **1966**, *14*, 99-117.
- [14]. Davidson, D. W.; Cole, R. H. Dielectric Relaxation in Glycerol, Propylene Glycol, and n -Propanol. *J. Chem. Phys.* **1951**, *19*, 1484-1490.
- [15]. Cole, K. S.; Cole, R. H. Dispersion and Absorption in Dielectrics I. Alternating Current Characteristics. *J. Chem. Phys.* **1941**, *9*, 341-351.

Résumé

L'objectif général de cette thèse est d'obtenir une compréhension fondamentale approfondie des dispersions solides amorphes (DSA) d'intérêt pharmaceutique dans lesquelles une substance active hydrophobe sous forme amorphe est dispersée au niveau moléculaire dans une matrice polymère afin d'inhiber sa recristallisation et augmenter sa biodisponibilité. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés au lien entre la stabilité des DSA et leur dynamique moléculaire complexe et notamment leur possible hétérogénéité. Ces études ont été menées à l'aide d'investigations expérimentales croisées combinant la spectroscopie diélectrique dynamique (SDD), l'analyse thermique (DSC/ATG) et la diffraction des rayons X. Les travaux ont porté sur des mélanges de Terfénaire (TFD) dispersée dans une matrice polymère de polyvinylpyrrolidone (PVP K12).

Une première partie de ce travail a été consacrée à l'étude des composés purs et à l'impact de la méthode d'obtention (fusion-trempe ou broyage) de l'état amorphe, en particulier pour la TFD. Nous avons pu montrer que ces deux méthodes n'engendraient pas de différences majeures sur les amorphes élaborés bien que le verre de TFD obtenu par broyage présente une plus grande instabilité physique. La sensibilité de la spectroscopie diélectrique a cependant permis de mettre en évidence deux différences au niveau des dynamiques. Pour la TFD amorphisée par broyage, une recristallisation incomplète est détectée : 1-2% de l'échantillon reste dans un état amorphe et présente une mobilité accrue (diminution de 9 °C de la T_g). Ce comportement remarquable peut s'expliquer par un effet original "d'auto-confinement" de cette phase amorphe résiduelle dans les interstices constitués par les cristallites environnantes. Dans le verre obtenu par fusion/trempe et recuit, une relaxation secondaire supplémentaire est observée. Celle-ci a été reliée à la dynamique d'une fraction résiduelle d'eau (1 à 2 %) très fortement piégée dans la TFD amorphe qui nécessite un traitement thermique spécifique pour être éliminée. Une étude poussée de la dynamique a été aussi menée sur le PVP K12 qui a permis pour la première fois de caractériser le mode α de ce polymère.

Une seconde partie du travail de thèse a porté sur l'étude des DSA et sur leur nature physique (homogène ou hétérogène) et le lien avec la recristallisation. Des investigations réalisées par analyse thermique, nous ont permis de déterminer l'évolution de deux paramètres clés en fonction de la composition du mélange : i) la température de transition vitreuse T_g du mélange et ii) la température correspondant à la limite de solubilité de la substance active dans le polymère. Les domaines délimités par ces courbes permettent de localiser les domaines mono- et bi-phases qui diffèrent par leur structure et leur dynamique. Les résultats obtenus montrent systématiquement une transition vitreuse unique qui constitue généralement le critère d'homogénéité d'un mélange. L'ajustement de la variation de T_g et de la solubilité respectivement par la loi de Gordon-Taylor et de Flory-Huggins suggère des interactions relativement faibles entre TFD et PVP. Elles sont aussi confirmées d'une part, par les résultats d'ATG relatifs aux températures de dégradation et, d'autre part,

par la mise en évidence par SDD des mêmes modes de relaxation secondaires dans les mélanges et dans les composés purs. A l'opposé de ces résultats, l'étude de la mobilité moléculaire au-dessus de T_g montre de manière très originale et reproductible que pour des concentrations en TFD supérieures à 70%, les mélanges sont hétérogènes et sont constitués de deux phases amorphes de compositions différentes ayant chacune une dynamique principale propre (α_1 et α_2). Plusieurs hypothèses sont proposées dans le manuscrit de thèse pour expliquer les différences observées entre résultats dynamiques et thermodynamiques. L'évolution dans le temps de ces dynamiques a également été étudiée et discutée en lien avec la stabilité des DSA.

Abstract

The main objective of this thesis is to acquire a thorough fundamental understanding of amorphous solid dispersions (ASD) of pharmaceutical interest in which a hydrophobic active substance in amorphous form is dispersed at the molecular scale in a polymeric matrix in order to inhibit its recrystallization and increase its bioavailability. In this work, we were interested in the link between the stability of ASD and their complex molecular dynamics, and especially their possible heterogeneity. These studies were carried out by means of crossed experimental investigations combining dielectric relaxation spectroscopy (DRS), thermal analysis (DSC/TGA) and X-ray powder diffraction. The work focused on mixtures of Terfenadine (TFD) dispersed in a polyvinylpyrrolidone polymeric matrix (PVP K12).

A first part of this work was devoted to the study of pure compounds and the impact of the amorphisation process (melt-quenching or milling), in particular for TFD. We evidenced that these two methods did not generate major difference in the as-processed amorphous state, although the TFD glass obtained by milling shows a higher physical instability. However, the sensitivity of the dielectric spectroscopy allowed us to highlight two differences concerning the dynamics. For the TFD amorphised by milling, an incomplete recrystallization is detected: 1-2% of the sample remains in the amorphous state and shows an increased mobility (the T_g is depressed by 9°C). This remarkable behaviour can be explained by an original "self-confinement" effect of this residual amorphous phase into the interstices formed by the surrounding crystallites. For the glass obtained by melt/quenching and annealed several days at room temperature, an additional secondary relaxation is observed. This relaxation has been linked to the dynamic of a residual water fraction (1 to 2%) very strongly trapped in the amorphous TFD that requires a specific thermal treatment to be removed. An in-depth study of the dynamics was also conducted on PVP K12 which allowed for the first time to characterise the α -mode of this polymer.

A second part of the thesis work focused on the study of ASD and their physical nature (homogeneous or heterogeneous) and the link with recrystallization. Investigations carried out by thermal analysis allowed us to determine the evolution of two key parameters as a function of the mixture composition: i) the glass transition temperature T_g of the mixture and ii) the temperature corresponding to the solubility limit of the active ingredient in the polymer. The domains delimited by these curves enable to locate the mono- and bi-phasic domains which differ by their structure and their dynamics. The obtained results systematically reveal a single glass transition, which generally constitutes the criterion of a mixture homogeneity. The fitting of the T_g evolution and the solubility respectively by the Gordon-Taylor and Flory-Huggins law suggests weak interactions between TFD and PVP. This result is also confirmed, on the one hand, by the TGA results related to the degradation temperatures and, on the other hand, by the evidence by DRS of the same secondary relaxation modes in mixtures and pure compounds. In contrast to these results, the study of the molecular mobility above T_g reveals in a very original and reproducible way that, for TFD

concentrations higher than 70%, the mixtures are heterogeneous and consist of two amorphous phases of different compositions, each with its own main dynamic (α_1 and α_2). Several hypotheses are proposed in the thesis manuscript to explain the observed differences between dynamic and thermodynamic results. The time evolution of these dynamics has also been investigated and discussed in connection with the stability of ASD.