

Université de Lille

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

Univ. Lille, CNRS, INRAE, Centrale Lille, UMR 8207 - UMET – Unité Matériaux et Transformations

## THÈSE

Présentée par

Simon SAMSOEN

Pour obtenir le grade de :

Docteur en Sciences des Matériaux

Spécialité : Milieux denses, matériaux et composants

**Synthèses et caractérisations physiques de matrices polymères  
pour la formulation de dispersions solides amorphes  
curcumine/poly(*N*-vinylpyrrolidone)**

Soutenue le 24 janvier 2024 devant le jury :

Pr. Valérie DUPRAY	Université de Rouen	Rapporteuse
Pr. Roberto MACOVEZ	Universitat Politècnica de Catalunya	Rapporteur
Pr. Jean-Marie RAQUEZ	Université de Mons	Examineur (Président)
Pr. Maria Inês RÉ	École des Mines d'Albi-Carmaux	Examinatrice
Dr. David FOURNIER	Université de Lille	Co-encadrant de Thèse
Dr. Gaëlle LE FER	Université de Lille	Co-encadrante de Thèse
Dr. Émeline DUDOGNON	Université de Lille	Co-encadrante de Thèse
Pr. Frédéric AFFOUARD	Université de Lille	Directeur de thèse







Université de Lille

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

Univ. Lille, CNRS, INRAE, Centrale Lille, UMR 8207 - UMET – Unité Matériaux et Transformations

## THÈSE

Présentée par

Simon SAMSOEN

Pour obtenir le grade de :

Docteur en Sciences des Matériaux

Spécialité : Milieux denses, matériaux et composants

**Synthèses et caractérisations physiques de matrices polymères  
pour la formulation de dispersions solides amorphes  
curcumine/poly(*N*-vinylpyrrolidone)**

Soutenue le 24 janvier 2024 devant le jury :

Pr. Valérie DUPRAY	Université de Rouen	Rapporteuse
Pr. Roberto MACOVEZ	Universitat Politècnica de Catalunya	Rapporteur
Pr. Jean-Marie RAQUEZ	Université de Mons	Examineur (Président)
Pr. Maria Inês RÉ	École des Mines d'Albi-Carmaux	Examinatrice
Dr. David FOURNIER	Université de Lille	Co-encadrant de Thèse
Dr. Gaëlle LE FER	Université de Lille	Co-encadrante de Thèse
Dr. Émeline DUDOGNON	Université de Lille	Co-encadrante de Thèse
Pr. Frédéric AFFOUARD	Université de Lille	Directeur de thèse



# Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Pr. Patrice Woisel, directeur de l'UMET et qui a été un temps mon co-directeur de thèse.

Je souhaite adresser mes remerciements au Pr. Frédéric Affouard, mon directeur de thèse, pour sa gentillesse et sa bonne humeur et sans qui tout ce travail de thèse n'aurait pas pu être possible. Je tiens aussi à le remercier de m'avoir permis d'intégrer le projet Europe Interreg « site drug » qui m'a donné la possibilité de travailler en collaboration avec des chercheurs issus de domaines scientifiques variés et qui m'ont beaucoup appris.

Je tiens aussi à remercier tout particulièrement mes co-encadrants de thèse à commencer par la Dr. Émeline Dudognon pour sa justesse et sa rigueur scientifique ainsi que son analyse du détail qui ont pu me guider tout au long de cette thèse. Merci pour toutes tes remarques et commentaires sur mon travail, même si parfois je me remettait en question, elles m'ont surtout permis de m'améliorer. Dr. Gaëlle Le Fer et Dr. David Fournier à vous aussi un grand merci. Vous m'avez appris tout ce que je sais sur les polymères et vos connaissances m'ont beaucoup aidé à avancer. Je vous remercie tous les trois pour avoir toujours été disponibles quand j'avais des questions et pour m'avoir soutenu durant ces 40 mois de thèse. Grâce à vous, j'ai pu acquérir une rigueur scientifique même s'il est vrai que parfois, allier physique et chimie peut s'avérer quelque peu complexe.

Merci au Dr. Valérie Dupray et au Pr. Roberto Macovez d'avoir accepté d'être mes rapporteurs. De même, je remercie le Pr. Jean-Marie Raquez et la Pr. Maria Inês Ré d'avoir accepté d'être les examinateurs de ma thèse.

Je tiens aussi à remercier Florence Danède pour ton expertise concernant la DRX. Merci d'avoir accepté d'analyser mes dizaines et dizaines d'échantillons. Merci aussi à Aurélie Malfait pour ton expertise et ton aide pour les analyses SEC. Merci à Jean-Noël Staelens pour les discussions autour des analyses HPLC. Merci à Johan Sarazin pour le temps passer à m'expliquer le fonctionnement des analyses py-GC-MS. Et plus généralement, merci à tous les umetiens et umetiennes des équipes MMT et ISP pour leur bonne humeur qui a permis une bonne ambiance de travail.

Merci à Anthony Dupont, Basma Moutamenni, Charline Henaff, Nina Zupan, Hengli Zhao et Yevhenii Vaksler pour les parties de cartes animées le midi et les très bons moments de convivialité passés ensemble. Merci aussi à Pauline Salaun, Liam Ayaden, Hugo Bossu, Mélanie Girardot, Cédric Ribeiro, Maxence Epinat et Vincent Bouad pour les compétitions de fléchettes.

Merci à Valentin Delbecq pour notre traditionnel jeudi pizza pour décompresser.

Merci aussi à toute ma famille et mes amis qui m'ont toujours soutenu dans les bons moments comme les moins bons.

Enfin, un très grand merci à ma chère femme pour ta patience et tes mots de réconfort, pour tes conseils et ton soutien. Merci d'avoir toujours été là pour moi.

À tous, MERCI.







# TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations principales .....	5
Introduction générale.....	7
<b>Chapitre I État de l'art.....</b>	<b>15</b>
1. Stabilité physique des principes actifs vitreux .....	17
1.1. L'état cristallin et l'état vitreux .....	17
1.2. Cristallisation .....	18
1.2.1 Nucléation homogène .....	19
1.2.2 Croissance.....	22
1.3. L'état vitreux.....	23
2. Les dispersions solides amorphes .....	25
2.1. Les bénéfices des dispersions solides amorphes .....	25
2.2. Mécanismes de stabilisation des dispersions solides amorphes .....	26
2.3. Techniques de formulation des dispersions solides amorphes .....	28
2.3.1 Élimination de solvant .....	28
2.3.2 L'extrusion à chaud .....	29
2.3.3 Broyage et cryo-broyage .....	30
3. Propriétés et applications du poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone) et de la curcumine .....	31
3.1. Le poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone).....	31
3.2. Formes galéniques des dispersions solides amorphes à base de poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone) .....	32
3.2.1 Les films .....	32
3.2.2 Les fibres.....	32
3.2.3 Les comprimés.....	33
3.3. La curcumine .....	33
4. Miscibilité d'un principe actif dans un excipient polymère et stabilité physique des dispersions solides amorphes .....	36
4.1. Les diagrammes de phases et d'états .....	36
4.2. Solubilité d'un principe actif dans un excipient polymère .....	37
4.2.1 Notion de potentiel chimique .....	37
4.2.2 Solubilité d'un matériau A cristallin dans un matériau B liquide .....	39
4.2.3 Détermination expérimentale de la solubilité d'un principe actif dans un excipient polymère .....	40
4.3. Évolution de la température de transition vitreuse : Modèle de Gordon-Taylor .....	42
5. Conclusion .....	43
<b>Chapitre II Méthodes .....</b>	<b>57</b>
1. Techniques de formulation des mélanges curcumine/poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone) .....	58
1.1. Broyage à billes.....	58
1.1.1 Cryo-broyage .....	58
1.1.2 Broyage planétaire .....	59
1.2. Évaporation de solvant.....	60
2. Techniques d'analyses.....	61
2.1. Techniques d'analyses chimiques .....	62
2.1.1 Chromatographie d'exclusion stérique .....	62

2.1.2	Chromatographie en phase liquide à haute performance .....	63
2.1.3	Résonance magnétique nucléaire .....	65
2.2.	Techniques d'analyses physiques.....	65
2.2.1	Sorption dynamique de vapeur .....	65
2.2.2	Analyse thermogravimétrique.....	66
2.2.3	Analyse enthalpique différentielle à balayage .....	67
2.2.4	Diffraction des rayons X sur poudre .....	68
2.2.5	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier .....	69
<b>Chapitre III Synthèses et caractérisations du poly(<i>N</i>-vinylpyrrolidone).....</b>		<b>73</b>
1.	Généralités sur les polymérisations .....	74
1.1.	Définition et grandeurs caractéristiques des polymères .....	74
1.2.	Polymérisation radicalaire conventionnelle.....	75
1.3.	La polymérisation radicalaire par désactivation réversible (PRDR) .....	76
2.	Synthèse des agents de transfert de chaîne .....	79
2.1.	Synthèse du sel d' <i>O</i> -éthyle xanthogénate de potassium .....	79
2.2.	Synthèse des agents de transfert de chaîne possédant chacun un groupement différent .....	80
3.	Synthèses et caractérisations chimiques des poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone) d'intérêt .....	83
3.1.	Synthèse des poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone) .....	84
3.1.1	Étude cinétique de la polymérisation du <i>N</i> -vinylpyrrolidone .....	84
3.1.2	Synthèse des poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone) d'intérêt .....	87
3.2.	Caractérisation des poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone) d'intérêt par résonance magnétique nucléaire et chromatographie d'exclusion stérique .....	88
4.	Caractérisations physiques des poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone) d'intérêt.....	92
4.1.	Suivi de la dégradation par analyse thermogravimétrique .....	92
4.2.	Études calorimétriques par calorimétrie différentielle à balayage modulé .....	94
4.3.	Études de l'hygroscopie du poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone) .....	100
5.	Conclusion .....	105
<b>Chapitre IV Caractérisation de la curcumine.....</b>		<b>113</b>
1.	Stabilité chimique de la curcumine .....	114
1.1.	Étude de la dégradation thermique de la curcumine par analyse thermogravimétrique.....	114
1.2.	Influence du traitement thermique sur la température de transition vitreuse de verres de curcumine obtenus par refroidissement depuis l'état liquide.....	115
1.3.	Mise en évidence de la dégradation chimique de la curcumine par analyse chromatographique en phase liquide à haute performance .....	119
1.3.1	Mise en évidence de la dégradation de la curcumine lors de cycles de chauffe à 210 °C / refroidissement .....	119
1.3.2	Quantification de la dégradation de la curcumine lors de recuits par chromatographie en phase liquide à haute performance .....	121
2.	Stabilité physique de verres de curcumine obtenus par refroidissement depuis l'état liquide.....	124
2.1.	Stabilité à température ambiante .....	124
2.2.	Ensemencement des verres .....	125
3.	Amorphisation par broyage.....	128
3.1.	Broyage à température ambiante .....	128
3.2.	Cryo-broyage .....	132
4.	Conclusion .....	135

<b>Chapitre V</b>	<b>Stabilité des dispersions solides amorphes et solubilité de la curcumine dans le poly(<i>N</i>-vinylpyrrolidone)</b>	<b>139</b>
1.	Formulation des mélanges curcumine/poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone)	142
2.	Étude de la microstructure des mélanges curcumine/poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone) formulés	144
3.	Stabilité des dispersions solides amorphes	148
3.1.	Impact de l'excipient polymère sur la stabilité chimique des dispersions	148
3.1.1	Analyses thermogravimétriques	148
3.1.2	Chromatographie en phase liquide	151
3.2.	Stabilité physique des dispersions solides amorphes	152
3.2.1	Stabilité physique des dispersions solides amorphes à bases de PVP-XMe <sub>3,2k</sub> formulées par co-broyage	152
3.2.2	Impact de la méthode de formulation	156
3.2.3	Impact de la fonctionnalisation des extrémités de chaînes du poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone)	158
3.2.4	Impact de la masse molaire du poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone)	159
3.2.5	Conclusion partielle	160
4.	Évolution de la température de transition vitreuse des dispersions solides amorphes curcumine/poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone) : Application du modèle de Gordon-Taylor	161
4.1.	Impact du poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone) sur la transition vitreuse des dispersions solides amorphes	161
4.2.	Application du modèle de Gordon-Taylor aux systèmes curcumine/poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone)	162
4.3.	Comparaison avec les dispersions solides amorphes formulées avec un poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone) industriel (PVP kollidon® K12 PF)	165
4.4.	Conclusion partielle	168
5.	Détermination de la solubilité de la curcumine dans le poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone)	169
5.1.	Établissement du protocole expérimental	169
5.1.1	Détermination du temps de stockage sous atmosphère saturée en éthanol	170
5.1.2	Détermination du temps de recuit à haute température nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre à saturation	171
5.1.3	Protocole expérimental pour déterminer la limite de solubilité de la curcumine dans les différents poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone)	172
5.2.	Solubilité de la curcumine dans les matrices de PVP : Loi de Flory-Huggins	173
5.3.	Diagrammes de phases et d'états du mélange CUR/poly( <i>N</i> -vinylpyrrolidone)	175
6.	Conclusion	177
<b>Conclusion générale</b>		<b>183</b>
<b>Annexes</b>		<b>187</b>



# Liste des abréviations principales

**PA** : principe actif

**DSA** : dispersions solides amorphes

**PVP** : poly(*N*-vinylpyrrolidone)

**CTA** : agent de transfert de chaînes

**PVP-XMe<sub>n</sub>** : poly(*N*-vinylpyrrolidone) fonctionnalisé par le groupement méthyle (l'indice *n* représente la masse molaire)

**PVP-XAr<sub>n</sub>** : poly(*N*-vinylpyrrolidone) fonctionnalisé par le groupement aromatique (l'indice *n* représente la masse molaire)

**PVP-XCOOH<sub>n</sub>** : poly(*N*-vinylpyrrolidone) fonctionnalisé par la fonction acide carboxylique (l'indice *n* représente la masse molaire)

**CUR** : curcumine

**RMN H<sup>1</sup>** : résonance magnétique nucléaire du proton

**HPLC** : chromatographie en phase liquide à haute performance

**IRTF** : infrarouge par transformée de Fourier

**DRXP** : diffraction des rayons X sur poudre

**MDSC** : calorimétrie différentielle à balayage modulée

**ATG** : analyse thermogravimétrique

**SEC** : chromatographie d'exclusion stérique

**SVD** : sorption dynamique de vapeur

**DMF** : diméthylformamide

**EtOH** : éthanol

**MeOH** : méthanol

**DCM** : dichlorométhane

**T<sub>g</sub>** : température de transition vitreuse

**T<sub>f</sub>** : température de fusion

**T<sub>c</sub>** : température de cristallisation

**T<sub>r</sub>** : température de recuit

**t<sub>r</sub>** : temps de recuit





# Introduction générale

## Contexte

Les principes actifs pharmaceutiques (PA) sont généralement développés à l'état cristallin pour des raisons de stabilité. Cependant, cet état présente souvent une solubilité et/ou une vitesse de dissolution faible et donc une mauvaise biodisponibilité. En effet, leur complexité croissante rend les PA de moins en moins solubles dans l'eau. Une tendance à la diminution de la solubilité des PA est observée dans le domaine pharmaceutique puisque 40 % des principes actifs disponibles sur le marché sont insolubles ou présentent une faible solubilité (Savjani et al., 2012b) et ce chiffre monte à plus de 70 % concernant les PA en développement. Il est donc crucial de trouver de nouvelles stratégies pour améliorer la biodisponibilité des PA.

Pour améliorer la solubilité du PA en milieux aqueux, des approches très diverses sont donc mises en œuvre, telles que le développement d'un sel du PA (Serajuddin, 2007; Elder *et al.*, 2013), la formation de co-cristaux (Vishweshwar *et al.*, 2006; Shan & Zaworotko, 2008) avec une autre petite molécule plus soluble, l'utilisation de cyclodextrines pour former des complexes d'inclusion (Wen *et al.*, 2004; Cao *et al.*, 2005), de surfactants hydrophiles pour former des complexes supramoléculaires (Schneider, 2009), des micelles (Rasool *et al.*, 1991; Seedher & Kanojia, 2008; Savjani *et al.*, 2012a), ou le recours à des systèmes mésoporeux (Juère & Kleitz, 2018). Une autre voie consiste à jouer sur l'état physique du PA, en particulier, en utilisant la forme amorphe solide : l'état vitreux. L'état vitreux est intéressant car il permet d'obtenir des solutions sursaturées par rapport à la limite de solubilité de la forme cristalline et d'améliorer la biodisponibilité des PA. Cependant cet état est intrinsèquement instable, ce qui peut conduire à la recristallisation du PA. Dans le but d'améliorer la stabilité physique de l'état vitreux et donc de garder le gain de biodisponibilité de l'état vitreux, une nouvelle approche consiste à formuler des dispersions solides amorphes (DSA) du PA dans un excipient polymère. Cependant, l'utilisation de ces DSA nécessite de maîtriser leur stabilité physique (dans le temps ou en température) et donc connaître les facteurs qui l'influencent.

Les études qui portent sur la stabilité physique des DSA ont permis de mettre en lumière deux éléments clés à prendre en compte (Baghel *et al.*, 2016) : les interactions qui se développent entre PA et polymère (Taylor & Zografi, 1997; Van Den Mooter *et al.*, 1998; B. Li *et al.*, 2013) influencées par le type de polymère, et la modification de mobilité moléculaire (Van den Mooter *et al.*, 2001; Miyazaki *et al.*, 2004; Kothari *et al.*, 2014; Mohapatra *et al.*, 2017). Cependant, même si de nombreuses études

ont été réalisées pour déterminer plus précisément les paramètres contrôlant la stabilité des DSA, les résultats, en particulier ceux concernant l'impact de l'architecture du polymère, ne sont pas clairs et quelques fois contradictoires. Il faut souligner que ces études sont réalisées avec des excipients polymères industriels pour lesquels les différents paramètres définissant l'architecture macromoléculaire (degré de ramification, distribution de masses molaires, fonctionnalité des extrémités de chaînes) ne sont pas bien connus, ce qui ne permet pas de faire varier un seul paramètre à la fois et d'étudier son impact. Il serait donc intéressant de synthétiser des excipients polymères à l'architecture parfaitement connue puis d'étudier, un à un, l'effet de ces différents paramètres architecturaux sur la stabilité physique des DSA.

## Objectifs

Ce travail de thèse multidisciplinaire se situe à l'interface de la physique et de la chimie. Il a été réalisé au sein de l'UMET dans les équipes "Matériaux Moléculaires et Thérapeutiques" et "Ingénierie des Systèmes Polymères".

L'objectif général est de synthétiser à façon des polymères de manière à modifier et contrôler différents paramètres structuraux et d'étudier ensuite l'impact de ces paramètres sur la stabilité physique de dispersions solides amorphes formulées à base d'un PA modèle et de ce polymère.

Le choix du polymère s'est porté sur le poly(*N*-vinylpyrrolidone) (PVP) car c'est un polymère thermoplastique amorphe utilisé dans le domaine de la pharmacie (non toxique, biocompatible, soluble dans l'eau et dans une majorité de solvants organiques). Le premier objectif de ce travail est d'utiliser une technique particulière de polymérisation radicalaire contrôlée, la Reversible Addition Fragmentation chain Transfer / Macromolecular Design by Interchange of Xanthates (RAFT/MADIX), pour synthétiser de façon contrôlée le PVP. Le but est d'obtenir des polymères de PVP linéaires, de faible dispersité, de différentes masses molaires comparables à celles des PVP commerciaux Kollidon<sup>®</sup> et ayant différentes fonctionnalités d'extrémités de chaînes (groupement méthyle, aromatique ou fonction acide carboxylique). La caractérisation physico-chimique de ces PVP sera réalisée et leurs propriétés comparées aux polymères commerciaux.

Le deuxième objectif est de formuler des DSA à base de ces PVP et d'un matériau moléculaire modèle, la curcumine, qui présente un intérêt pharmaceutique grandissant (propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et faible toxicité). Les mélanges seront formulés par deux procédés différents, par co-broyage ou par évaporation de solvant, ce qui permettra de comparer l'efficacité de ces techniques pour produire une DSA. Une étude approfondie de ces mélanges couplant analyses structurales,

thermiques et thermodynamiques sera menée. Il s'agira, d'une part, de déterminer les conditions de miscibilité de la curcumine et du PVP et de stabilité des DSA curcumine/PVP. D'autre part, la confrontation des résultats obtenus pour les formulations à base des différents polymères de PVP synthétisés et celles à base de PVP commercial permettra de déterminer l'impact des différents paramètres architecturaux des PVP étudiés.

## **Organisation de la thèse**

Ce manuscrit est divisé en cinq chapitres :

Le chapitre I, intitulé « État de l'art », rappelle les notions nécessaires à la compréhension du travail. Elles concernent les états cristallin et vitreux des matériaux moléculaires et les dispersions solides amorphes ainsi que la façon de les obtenir. Ce chapitre présente également les matériaux étudiés, le PVP et la curcumine. Enfin, il fait le point sur la miscibilité des principes actifs dans les excipients polymères et la stabilité physique des DSA, basée sur l'établissement des diagrammes de phases et d'états.

Le chapitre II, intitulé « Méthodes », introduit rapidement les différentes techniques de formulation et de caractérisation des matériaux utilisées dans ce travail. Les protocoles mis en place y sont également détaillés.

Le chapitre III, intitulé « Synthèses et caractérisations du poly(*N*-vinylpyrrolidone) », présente dans une première partie la synthèse par RAFT/MADIX des PVP. La deuxième partie est dédiée à la caractérisation (caractérisation chimique, stabilité thermique, propriétés physico-chimiques et hygroscopique) des différents polymères de PVP synthétisés.

Le chapitre IV, intitulé « Caractérisation de la curcumine », aborde initialement le problème de stabilité chimique de la curcumine. La stabilité physique des verres de curcumine obtenus par fusion/refroidissement du liquide est ensuite étudiée. La dernière partie porte sur la description détaillée de l'amorphisation de la curcumine par broyage et la stabilité physique du verre obtenu est discutée.

Le chapitre V, intitulé « Stabilité des dispersions solides amorphes et solubilité de la curcumine dans le poly(*N*-vinylpyrrolidone) » concerne les mélanges curcumine/PVP formulés par broyage ou évaporation de solvant. Les résultats de la caractérisation physico-chimique poussée de ces mélanges sont présentés. Les diagrammes de phases et d'états Curcumine/PVP des DSA formulées à base des différents PVP synthétisés sont établis et comparés à celui de DSA formulées avec un PVP commercial.

L'influence des différents paramètres structuraux du PVP sur la stabilisation physique des DSA est discutée. Nous verrons, en particulier, que la dispersité apparait comme un paramètre clé.

Ce travail de thèse a été financé en partie par le projet Européen Interreg 2 Seas Mers Seeën «Site Drug 2S07-033» (01/22 – 10/23) visant à développer des composés pharmaceutiques innovants capables de contrôler la libération de principes actifs pharmaceutiques sur des sites ciblés spécifiques

## Références

- Baghel, S., Cathcart, H., & O'Reilly, N. J. (2016). Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *105*(9), 2527–2544. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.008>
- Cao, F., Guo, J., & Ping, Q. (2005). The Physicochemical Characteristics of Freeze-Dried Scutellarin-Cyclodextrin Tetracomponent Complexes. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *31*(8), 747–756. <https://doi.org/10.1080/03639040500216220>
- Elder, D. P., Holm, R., & Diego, H. L. de. (2013). Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. *International Journal of Pharmaceutics*, *453*(1), 88–100. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.11.028>
- Juère, E., & Kleitz, F. (2018). On the nanopore confinement of therapeutic drugs into mesoporous silica materials and its implications. *Microporous and Mesoporous Materials*, *270*, 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2018.04.031>
- Kothari, K., Ragoonanan, V., & Suryanarayanan, R. (2014). Influence of molecular mobility on the physical stability of amorphous pharmaceuticals in the supercooled and glassy states. *Molecular Pharmaceutics*, *11*(9), 3048–3055. <https://doi.org/10.1021/mp500229d>
- Li, B., Konecke, S., Wegiel, L. A., Taylor, L. S., & Edgar, K. J. (2013). Both solubility and chemical stability of curcumin are enhanced by solid dispersion in cellulose derivative matrices. *Carbohydrate Polymers*, *98*(1), 1108–1116. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.07.017>
- Miyazaki, T., Yoshioka, S., Aso, Y., & Kojima, S. (2004). Ability of polyvinylpyrrolidone and polyacrylic acid to inhibit the crystallization of amorphous acetaminophen. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *93*(11), 2710–2717. <https://doi.org/10.1002/jps.20182>
- Mohapatra, S., Samanta, S., Kothari, K., Mistry, P., & Suryanarayanan, R. (2017). Effect of Polymer Molecular Weight on the Crystallization Behavior of Indomethacin Amorphous Solid Dispersions. *Crystal Growth & Design*, *17*(6), 3142–3150. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b00096>
- Rasool, A. A., Hussain, A. A., & Dittert, L. W. (1991). Solubility enhancement of some water-insoluble drugs in the presence of nicotinamide and related compounds. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *80*(4), 387–393. <https://doi.org/10.1002/jps.2600800422>
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012a). Drug Solubility: Importance and Enhancement

- Techniques. *ISRN Pharmaceutics*, 2012(12), 1–10. <https://doi.org/10.5402/2012/195727>
- Schneider, H. J. (2009). Binding mechanisms in supramolecular complexes. *Angewandte Chemie - International Edition*, 48(22), 3924–3977. <https://doi.org/10.1002/anie.200802947>
- Seedher, N., & Kanojia, M. (2008). Micellar Solubilization of Some Poorly Soluble Antidiabetic Drugs: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech*, 9(2), 431–436. <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9057-5>
- Serajuddin, A. T. M. (2007). Salt formation to improve drug solubility. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), 603–616. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.010>
- Shan, N., & Zaworotko, M. J. (2008). The role of cocrystals in pharmaceutical science. *Drug Discovery Today*, 13(9–10), 440–446. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.03.004>
- Taylor, L. S., & Zograf, G. (1997). Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *Pharmaceutical Research*, 14(12), 1691–1698. <https://doi.org/10.1023/A:1012167410376>
- Van Den Mooter, G., Augustijns, P., Bleton, N., & Kinget, R. (1998). Physico-chemical characterization of solid dispersions of temazepam with polyethylene glycol 6000 and PVP K30. *International Journal of Pharmaceutics*, 164(1–2), 67–80. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)00401-8](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(97)00401-8)
- Van den Mooter, G., Wuyts, M., Bleton, N., Busson, R., Grobet, P., Augustijns, P., & Kinget, R. (2001). Physical stabilisation of amorphous ketoconazole in solid dispersions with polyvinylpyrrolidone K25. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(3), 261–269. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(00\)00173-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(00)00173-1)
- Vishweshwar, P., McMahon, J. A., Bis, J. A., & Zaworotko, M. J. (2006). Pharmaceutical Co-Crystals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95(3), 499–516. <https://doi.org/10.1002/jps.20578>
- Wen, X., Tan, F., Jing, Z., & Liu, Z. (2004). Preparation and study the 1:2 inclusion complex of carvedilol with  $\beta$ -cyclodextrin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 34(3), 517–523. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(03\)00576-4](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(03)00576-4)







# Chapitre I

## État de l'art

La solubilité d'un principe actif (PA) en milieu aqueux et sa perméabilité intestinale sont les deux facteurs prépondérants pour une bonne assimilation par l'organisme (Amidon *et al.*, 1995). Pour cette raison, un système de classification des molécules actives pharmaceutiques (Biopharmaceutics Classification System, BCS) a été élaboré afin de définir la capacité d'un PA à traverser les barrières biologiques selon leur solubilité et leur perméabilité. Quatre catégories de PA ont ainsi été établies (cf. Figure I. 1).

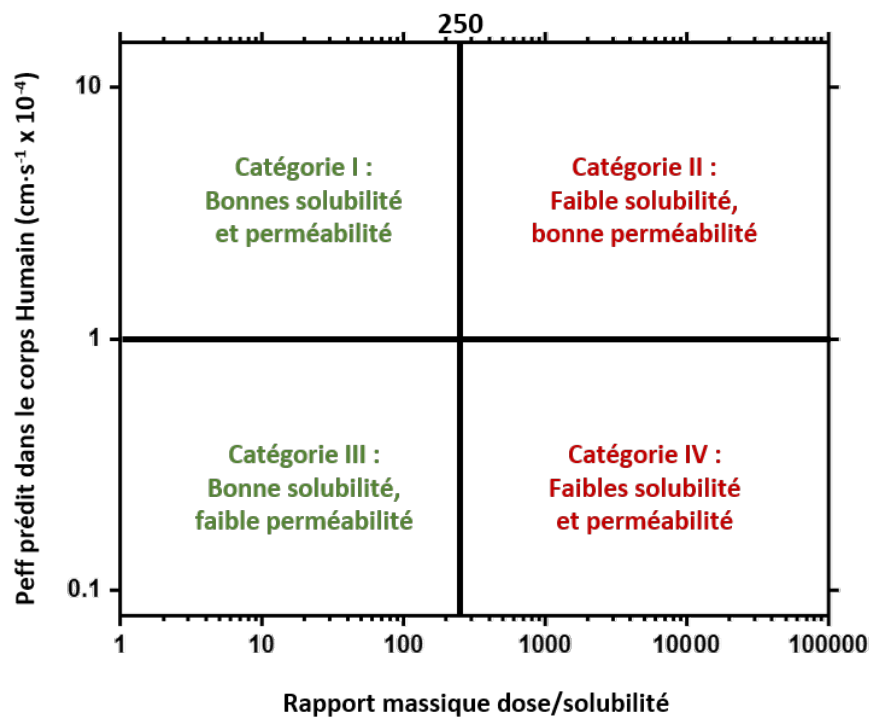


Figure I. 1 : Diagramme des quatre différentes catégories suivant lesquelles les PA peuvent être classés en fonction de leur perméabilité et de leur solubilité en milieu aqueux (solution tampon de pH = 7,4).  $P_{eff}$  = estimation de la perméabilité dans le jéjunum humain.

D'après le BCS, les catégories I et III correspondent aux PA dont la solubilité est importante. À l'inverse, les PA dont la solubilité est faible sont répertoriés dans les catégories II et IV. Ces deux dernières catégories représentent 40 % des PA disponibles sur le marché (Savjani *et al.*, 2012b). De plus, on estime que 70 % des PA nouvellement développés font partie des catégories II et IV en raison de la complexité croissante des molécules (masse molaire ( $M$ ) de plus en plus élevée et degré d'hydrophobie plus important). Le manque de solubilité de ces nouvelles molécules constitue un verrou technologique pour l'industrie pharmaceutique.

Dans ce chapitre, nous présenterons les différentes notions nécessaires à la compréhension de ce travail de thèse :

\* La première partie présentera la dualité entre les états physiques cristallin et vitreux des matériaux moléculaires et les processus d'obtention de chacun : les phénomènes de cristallisation et de vitrification.

\* La deuxième partie portera sur les dispersions solides amorphes. Nous présenterons les bénéfices de leur utilisation, les paramètres connus influençant leur stabilité et la limite de ces connaissances, ainsi que les techniques de formulation.

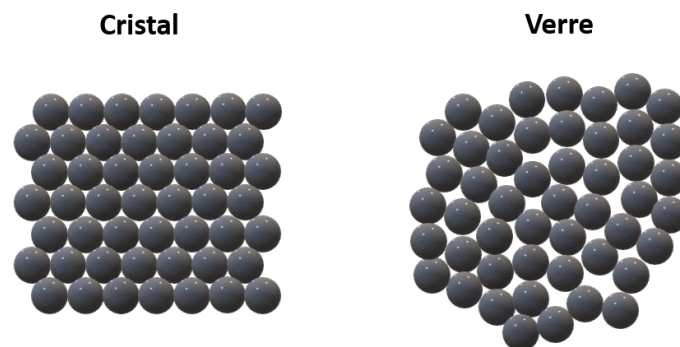
\* La troisième partie sera consacrée aux matériaux faisant l'objet de ce travail de thèse : le poly(*N*-vinylpyrrolidone) et la curcumine.

\* La quatrième partie présentera les conditions de miscibilité d'un PA et d'un excipient polymère, et de stabilité physique des DSA, basées sur l'établissement des diagrammes de phases et d'états du mélange.

## 1. Stabilité physique des principes actifs vitreux

### 1.1. L'état cristallin et l'état vitreux

À l'état solide, les matériaux moléculaires comme les principes actifs (PA) pharmaceutiques et certains excipients existent principalement sous deux états différents : l'état cristallin et l'état vitreux (amorphe solide), représentés sur la Figure I. 2.



*Figure I. 2 : Représentation de l'état cristallin à gauche et de l'état amorphe à droite.*

Le premier, l'état cristallin, est défini par une structure ordonnée sur une longue distance constituée par la répétition périodique de motifs moléculaires dans les trois directions de l'espace. À l'inverse, l'état vitreux est caractérisé par le manque d'ordre sur une longue distance suivant les trois directions de l'espace mais présente tout de même un certain ordre sur une courte distance concernant en général les deux premiers voisins (20 – 25 Å pour les petites molécules organiques (Fontana *et al.*,

2004)). Structurellement, il n'y a pas de différence entre un verre et un liquide, c'est un solide amorphe.

La Figure I. 3 représente le diagramme de Gibbs d'un composé cristallisable. La stabilité des différents états (liquide ou cristallin) est alors dictée par l'enthalpie libre  $G = H - TS$  avec  $H$  l'enthalpie,  $S$  l'entropie et  $T$  la température de la forme étudiée. Pour une température donnée, l'état le plus stable est celui dont l'enthalpie libre est la plus faible. Dans le cas où la température est supérieure à celle de la température de fusion ( $T_f$ ) du matériau, l'état liquide est plus stable que l'état cristallin. Lorsque la température est inférieure à  $T_f$ , l'enthalpie libre du cristal est inférieure à celle du liquide, la forme cristalline est la plus stable. Ainsi, quand un matériau est refroidi depuis l'état liquide sous  $T_f$ , il va donc tendre à cristalliser mais si cette cristallisation peut être évitée, il se transformera en verre.

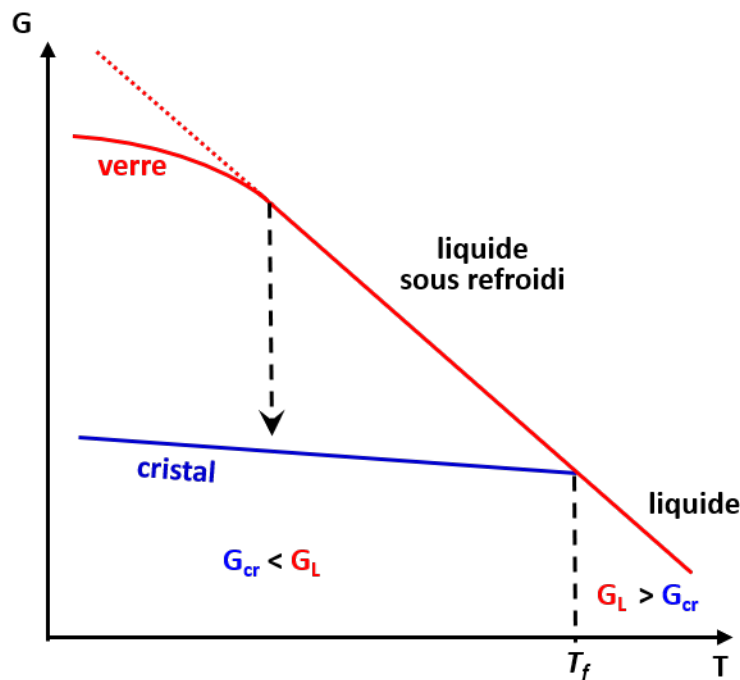


Figure I. 3 : Représentation du diagramme de Gibbs d'un matériau en fonction de la température.  $G_{cr}$  et  $G_L$  sont respectivement les énergies libres de Gibbs du cristal et du liquide,  $T_f$  est la température de fusion.

## 1.2. Cristallisation

Plusieurs théories ont été établies pour tenter d'expliquer les phénomènes intervenant au cours de la cristallisation. La plus généralement admise est la théorie classique de la nucléation/croissance (De Yoreo, 2003) qui se produit en deux étapes : une première étape de nucléation, lors de laquelle, des fluctuations locales et spontanées entraînent la formation de noyaux cristallins de taille suffisante pour être stables. Puis, une seconde étape de croissance a lieu, au cours de laquelle les noyaux vont

s'étendre dans les trois directions de l'espace. Seule la nucléation homogène, c'est-à-dire sans la présence de défauts (impuretés, surfaces, etc.), sera traitée par la suite.

### 1.2.1 Nucléation homogène

La formation d'un noyau cristallin au sein d'un liquide est accompagnée de la formation d'une interface liquide/cristal (cf. Figure I. 4). Il existe donc une compétition entre l'énergie nécessaire pour créer cette interface, qui est défavorable à la création du noyau, et l'énergie motrice de la transformation de phase liquide-cristal liée à la différence d'enthalpies libres (ou énergies libres de Gibbs) entre les deux phases.

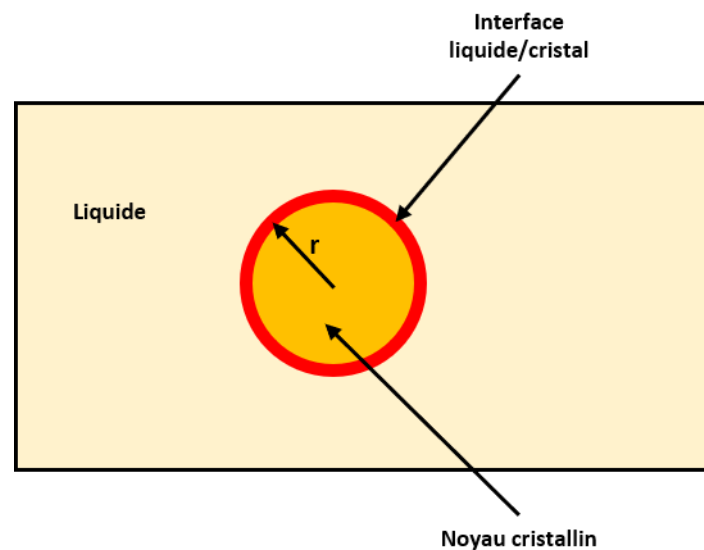


Figure I. 4 : Schéma de la formation d'un noyau cristallin de rayon  $r$  depuis l'état liquide.

L'enthalpie libre de formation d'un noyau supposé sphérique et de rayon  $r$  est donc donnée par l'expression suivante :

$$\Delta G = -\frac{4}{3}\pi r^3 \Delta G_v + 4\pi r^2 \sigma \quad (\text{équation I. 1})$$

Avec  $\sigma$  l'enthalpie libre par unité de surface de l'interface liquide/cristal et  $\Delta G_v$  la différence d'énergie libre de Gibbs entre l'état liquide et l'état cristallin par unité de volume. Comme le montre la Figure I. 5,  $\Delta G$  présente donc un maximum d'énergie  $\Delta G^*$  défini pour une valeur critique  $r^*$  :

$$r^* = \frac{2\sigma}{\Delta G_v} \quad (\text{équation I. 2})$$

Et,

$$\Delta G^* = \frac{16\pi\sigma^3}{3\Delta G_v^2} \quad (\text{équation I. 3})$$

Seuls les noyaux de rayon  $r > r^*$  sont stables et peuvent se développer. Leur formation nécessite de franchir la barrière énergétique  $\Delta G^*$ . La force motrice de transformation  $\Delta G_v$  est définie par :

$$\Delta G_v = G_L - G_{Cr} = \Delta H - T\Delta S \quad (\text{équation I.4})$$

Pour une faible surfusion, on peut considérer que  $\Delta H$  et  $\Delta S$  ne dépendent pas de la température. À la température de fusion, l'enthalpie libre du cristal est égale à celle du liquide :

$$\Delta H_f = T_f \Delta S_f \quad (\text{équation I.5})$$

$$\Delta S_f = \frac{\Delta H_f}{T_f} \quad (\text{équation I.6})$$

En utilisant les équations (I.4) et (I.6), on obtient la valeur de  $\Delta G_v$  :

$$\Delta G_v = \Delta H_f - \frac{T\Delta H_f}{T_f} = \frac{\Delta H_f \Delta T}{T_f} \quad (\text{équation I.7})$$

La force motrice de cristallisation augmente à mesure que la surfusion  $\Delta T$  augmente. En remplaçant la nouvelle expression de  $\Delta G_v$  dans les équations (I.2) et (I.3), on exprime les rayon et barrière d'énergie critiques :

$$r^* = \frac{2\sigma T_f}{\Delta H_f \Delta T} \quad \text{et} \quad \Delta G^* = \frac{16\pi\sigma^3 T_f^2}{3\Delta H_f^2 \Delta T^2} \quad (\text{équation I.8})$$

Comme l'indique ces expressions, la barrière d'énergie libre  $\Delta G^*$  s'abaisse et le rayon critique diminue lorsque la surfusion augmente ce qui favorise le processus de nucléation.

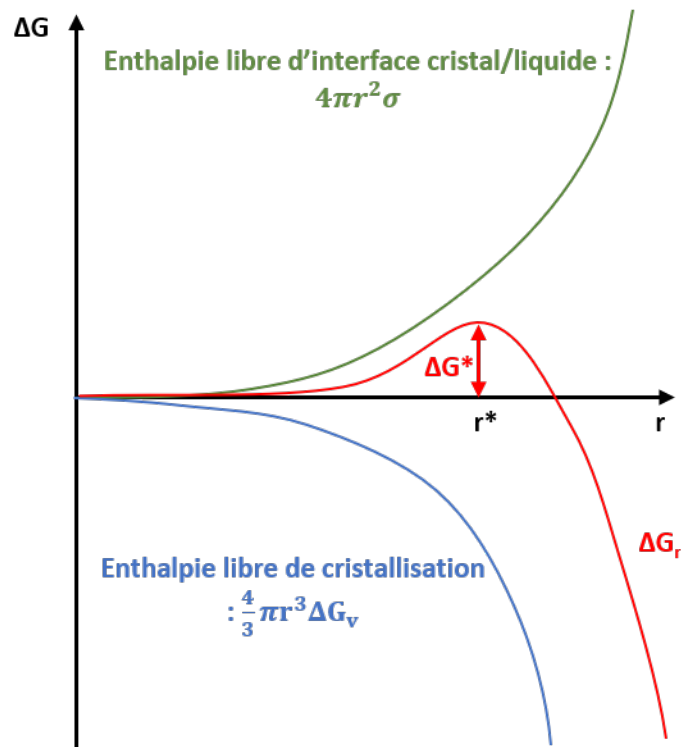


Figure I. 5 : Évolution de l'enthalpie libre de formation d'un noyau cristallin (rouge) résultant de la compétition entre la variation d'enthalpie libre associée à la création de l'interface liquide/cristal (en vert) et de la variation d'enthalpie libre associée à la cristallisation (en bleu).

Après avoir atteint le régime stationnaire, si l'on suppose que le nombre de noyaux suit une statistique de Boltzmann, la vitesse de nucléation  $V_{nuc}(T)$  dépend du nombre de molécules dans le milieu par unité de volume  $c_0$  et de la fréquence d'addition  $f_0$  des molécules au noyau de taille critique formé. La vitesse de nucléation est donc proportionnelle à :

$$V_{nuc}(T) \propto c_0 f_0 \exp\left(-\frac{\Delta G^*}{kT}\right) \quad (\text{équation I. 9})$$

Avec  $k$  la constante de Boltzmann. La vitesse de nucléation dépend donc de la mobilité des molécules jusqu'à l'interface liquide/cristal. Lorsque la température baisse, la mobilité des molécules chute fortement en particulier au voisinage de la température de transition vitreuse, ce qui entraîne une diminution de la vitesse de nucléation même si la barrière énergétique  $\Delta G^*$  diminue. Il apparaît que la vitesse de nucléation passe par un maximum et se produit donc dans un domaine préférentiel de températures (Figure I. 6).

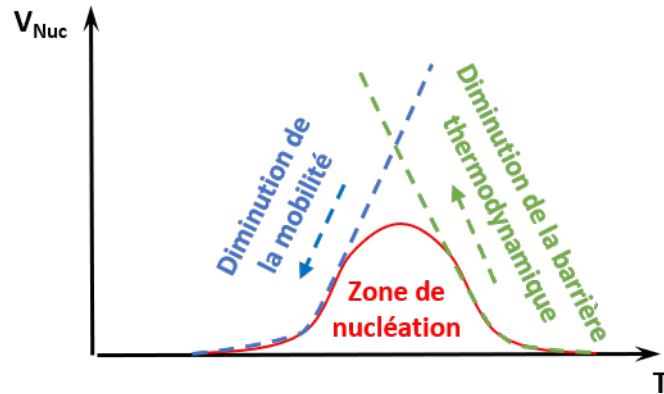


Figure I. 6 : Évolution de la vitesse de nucléation en fonction de la température.

### 1.2.2 Croissance

Dès lors que des noyaux de rayon  $r > r^*$  se forment, l'étape de croissance vient poursuivre le processus, par addition de nouvelles molécules, jusqu'à l'obtention du cristal massif. La vitesse de croissance  $C(T)$  a été définie par David Turnbull (Turnbull, 1956). Elle résulte du bilan entre l'addition des molécules du liquide au cristal et celles qui quittent le cristal :

$$C(T) \propto c_0 \exp\left(-\frac{A}{kT}\right) \left(1 - \exp\left(-\frac{V\Delta G_v}{kT}\right)\right) \quad (\text{équation I. 10})$$

Avec  $A$  l'énergie d'activation des processus de diffusion des molécules vers l'interface liquide/cristal et  $V$  le volume molaire. Tout comme pour la nucléation, la croissance passe aussi par un maximum pour des températures inférieures à  $T_f$ , limitée à basses températures par la diffusion et à hautes températures par  $\Delta G_v$ . L'énergie interfaciale n'intervenant plus, ce maximum n'est pas forcément confondu avec le maximum de nucléation comme montré sur la Figure I. 7. Sur cette figure, est représentée en rose la zone de cristallisation qui est la zone dans laquelle la probabilité qu'il y ait cristallisation est la plus importante puisque la nucléation et la croissance se produisent en même temps. Si les domaines préférentiels de températures de nucléation et de croissance sont très différents ou s'il est possible d'appliquer au liquide une vitesse de refroidissement suffisamment élevée, la cristallisation peut être évitée et le liquide se transforme alors en verre.



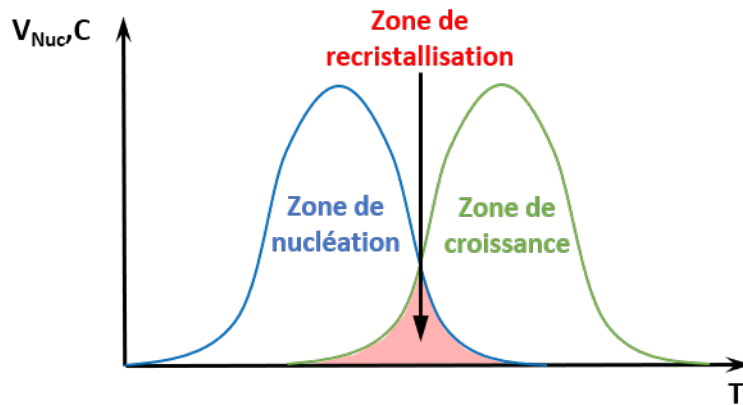


Figure I. 7 : Schéma de l'évolution des vitesses de nucléation (en bleu) et de croissance (en vert), en fonction de la température. L'aire rose représente la zone où la cristallisation est la plus susceptible de se produire.

### 1.3. L'état vitreux

La méthode la plus commune pour former un verre est la trempe du liquide. Si l'on est capable en refroidissant rapidement le liquide sous  $T_f$ , d'éviter la recristallisation, le matériau reste à l'état liquide métastable (liquide surfondu). Plus la température diminue, plus le matériau se condense et plus les mouvements rotationnels et translationnels des molécules ralentissent. À chaque changement de température, la réorganisation structurale pour atteindre l'état d'équilibre thermodynamique devient de plus en plus lente jusqu'à ce qu'elle soit impossible aux échelles de temps imposées par la vitesse de refroidissement. Le système bascule dans un état hors équilibre, l'état vitreux, caractérisé par une enthalpie, une entropie et un volume supérieurs à ceux du liquide métastable. C'est la transition vitreuse, les mouvements de grandes amplitudes sont gelés et cette perte de degrés de liberté se traduit par une diminution abrupte de la chaleur spécifique ( $C_p$ ) observée en calorimétrie et du coefficient de dilatation ( $\alpha$ ) (cf. Figure I. 8) définis comme suit :

$$C_p = \left( \frac{\partial H}{\partial T} \right)_p \quad \text{et} \quad \alpha = \frac{1}{V} \left( \frac{\partial H}{\partial T} \right)_p \quad (\text{équation I. 11})$$

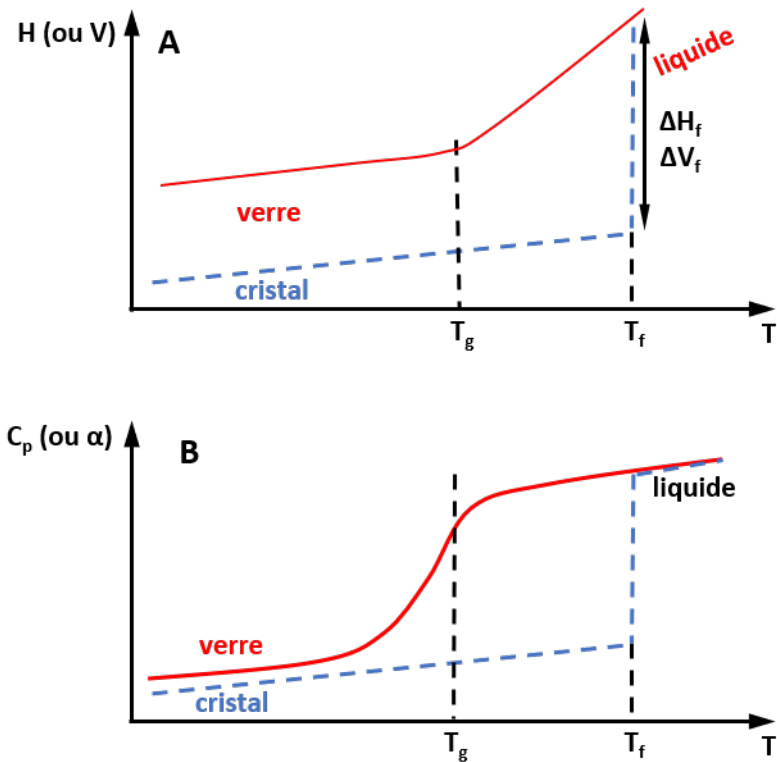


Figure 1.8 : Évolution schématique en fonction de la température de (A) l'enthalpie (H) ou du volume molaire (V) et de (B) la chaleur spécifique ( $C_p$ ) ou du coefficient de dilatation ( $\alpha$ ).  $T_g$  et  $T_f$  indiquent, respectivement, les températures de transition vitreuse et de fusion.

Le passage de l'état liquide à l'état vitreux lors de la transition vitreuse se fait pour des valeurs de viscosité et de temps de relaxation respectivement de l'ordre de  $10^{13}$  poises ( $10^{12}$  Pa·s) et 100 secondes. La transition vitreuse n'est donc pas une vraie transition de phase mais c'est un phénomène cinétique qui résulte de la compétition entre le temps nécessaire au système pour atteindre l'état d'équilibre et l'échelle de temps imposée par l'expérimentateur. Plus la vitesse de refroidissement est élevée, plus la transition vitreuse se produit à haute température et plus l'enthalpie, l'entropie et le volume du verre obtenu sont élevés. Cet état étant hors équilibre, il est intrinsèquement instable et le système évolue au cours du temps vers son état d'équilibre. Si, historiquement, la méthode la plus connue pour obtenir un verre est la trempe du liquide, il existe désormais un large panel de voies pour obtenir cet état vitreux. Ces méthodes sont regroupées dans le Tableau I. 1 en fonction de l'état physique initial du matériau : cristallin, liquide, gazeux ou en solution.

Tableau I. 1 : Méthodes d'obtention de l'état vitreux en fonction de l'état physique initial du matériau.

Cristal	Liquide/fondu	Gaz	Solution
Broyage	Trempe du liquide	Dépôt de couches minces	Lyophilisation
Application de pression			Atomisation
Irradiation	Extrusion à chaud		Granulation humide
Déshydratation d'hydrate			

Par exemple, le broyage permet d'obtenir des verres par applications de contraintes mécaniques et évite en général la dégradation thermique qui peut être induite lors des techniques de trempe de liquide ou d'extrusion à chaud. Lors du dépôt de couches minces, le principe actif est dans un premier temps vaporisé sous vide sous forme d'un gaz, puis la vapeur est condensée sur une surface (Unni *et al.*, 2022) ce qui permet d'obtenir des films d'épaisseur de l'ordre du nanomètre.

## 2. Les dispersions solides amorphes

### 2.1. Les bénéfices des dispersions solides amorphes

Depuis les débuts de la synthèse des PA, leur forme cristalline a souvent été privilégiée pour sa plus grande stabilité, facilitant leur stockage. Plus récemment, une nouvelle approche consiste à formuler les PA sous leur état vitreux. L'énergie libre de Gibbs plus élevée de l'état vitreux (*cf.* Figure I. 3) confère aux PA une augmentation de leur biodisponibilité et une dissolution apparente en milieux aqueux plus importante (Dunitz, 1995; Hancock & Parks, 2000).

La nature intrinsèquement instable de l'état vitreux favorise aussi sa transformation potentielle en une forme cristalline qui, comme cela a été vu dans la section précédente, présente une énergie plus faible, ce qui la rend plus stable mais ce qui réduit le gain de biodisponibilité. De plus, l'exposition d'un PA amorphe à la chaleur (Zhu *et al.*, 2016), à l'humidité (les molécules d'eau augmentant la mobilité moléculaire et réduisant la température de transition vitreuse ( $T_g$ )) (Zhu *et al.*, 2016; Newman & Zografis, 2019; Patel & Serajuddin, 2022) ou encore à la lumière peut fortement accroître le risque de recristallisation et même le dégrader chimiquement (Newman & Zografis, 2019; Tong & Zografis, 2004). Dans le but d'améliorer la stabilité physique de l'état solide amorphe des PA et donc de garder le gain de biodisponibilité de l'état vitreux, des excipients polymères peuvent être utilisés pour formuler des dispersions solides amorphes (DSA). Les DSA sont des mélanges de PA dispersés à l'échelle moléculaire

dans une matrice inerte. Le but de la formulation des DSA est double (Baghel *et al.*, 2016). D'une part le mélange avec l'excipient a pour but de stabiliser le PA à l'état amorphe lors du stockage. Dans le cas des DSA formulées avec un excipient polymère, la  $T_g$  généralement élevée du polymère permet d'obtenir des DSA ayant des  $T_g$  supérieures à celle du PA seul et plus élevée que la température de stockage. Ainsi, ces systèmes possèdent une biodisponibilité accrue par rapport au PA cristallin et une stabilité physique supérieure à celle du PA vitreux seul. D'autre part, le mélange étant vitreux, si le PA et le polymère sont miscibles en toutes proportions, il n'y a pas de limite de solubilité une fois mis en solution et celle-ci peut être sursaturée en PA, en comparaison de la limite de solubilité de la forme cristalline. Le deuxième rôle du polymère est alors d'empêcher ou retarder la re-précipitation du PA (Taylor & Zhang, 2016). L'intérêt des DSA ne s'arrête pas là : elles permettent en plus d'utiliser les propriétés physico-chimiques des excipients pour protéger le PA des contraintes extérieures comme la variation de température (Alvarenga *et al.*, 2022) ou d'humidité (Bley *et al.*, 2009). Différents excipients polymères comme des dérivés de la cellulose ( Li *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2017;) tels que l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), l'amidon (Kaewkroek *et al.*, 2022) ou encore des polymères de synthèse comme le polyéthylène glycol (PEG) (Meng *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2017) et le poly(*N*-vinylpyrrolidone) (PVP) (Khougaz & Clas, 2000; Tobyn *et al.*, 2009, Li *et al.*, 2013; Wegiel *et al.*, 2014) sont très répandus dans l'industrie pharmaceutique et utilisés pour formuler des DSA avec une grande variété de PA depuis les années 1985 (Zhang *et al.*, 2023). Les DSA présentent donc de très nombreux avantages et peuvent être formulées par de nombreuses techniques.

## **2.2. Mécanismes de stabilisation des dispersions solides amorphes**

La stabilité physique des DSA repose en grande partie sur deux facteurs clés (Baghel *et al.*, 2016) : les interactions qui se développent entre PA et polymère (Taylor & Zografi, 1997; Van Den Mooter *et al.*, 1998; B. Li *et al.*, 2013) influencées par le type de polymère et la mobilité moléculaire (Van den Mooter *et al.*, 2001; Miyazaki *et al.*, 2004; Kothari *et al.*, 2014).

Wegiel *et al.* (Wegiel *et al.*, 2014) ont étudié des DSA à base de curcumine formulées avec différents polymères et ont montré que les interactions ioniques développées avec l'Eudragit (polymères dérivés des esters méthacryliques) étaient plus fortes que les liaisons Hydrogène développées avec le PVP (à cause des liaisons intramoléculaires de la curcumine), ce qui rendait plus efficace la stabilisation de la DSA par l'Eudragit E100. Le PVP est fréquemment utilisé dans les études sur l'impact des interactions entre PA et polymère dans les DSA. En effet, les atomes d'oxygène fortement électronégatifs dans les cycles du PVP sont de bons accepteurs de liaisons Hydrogène ce qui lui permet de former des interactions avec les PA contenant des donneurs de liaisons Hydrogène. Ces liaisons Hydrogène

peuvent être observées par différentes techniques comme la spectroscopie Infrarouge (Taylor & Zografi, 1997) ou la résonance magnétique nucléaire (RMN) du solide (Li *et al.*, 2013). Yuan *et al.* (Yuan *et al.*, 2015), dans leur étude par RMN du solide des DSA indométacine/PVP, ont montré qu'un moyen d'expliquer le mécanisme de stabilisation de l'indométacine vitreuse par le PVP était le développement d'interactions intermoléculaires entre le groupement  $-NH_2$  du PVP et  $-C=O$  de l'indométacine au détriment des interactions indométacine-indométacine.

Ueda *et al.* (Ueda *et al.*, 2014) ont fonctionnalisé de l'HPMCAS à l'aide de groupements plus ou moins hydrophiles pour observer l'effet de ces groupements sur la stabilité physique de la DSA après formulation avec de la carbamazépine. Ils ont ainsi pu montrer que la fonctionnalisation du polymère contribuait fortement à l'inhibition de la recristallisation du PA une fois la DSA mise en solution probablement en raison de la formation de liaisons intermoléculaires supplémentaires. Mais peu d'études ont été réalisées sur l'impact de la fonctionnalisation du polymère sur la stabilité de la DSA.

La mobilité (mouvements de grandes amplitudes) est un paramètre important à prendre en compte pour entraver le mécanisme de recristallisation : pour que le PA recristallise au sein de la DSA, il faut une mobilité moléculaire suffisante. La diminution de mobilité ou l'augmentation du temps de relaxation de la dynamique principale peut également se traduire par une augmentation de la viscosité ou une augmentation de  $T_g$ . Des études sont donc réalisées pour déterminer les paramètres gouvernant la stabilité à travers la modification de la mobilité. Ainsi Kothari *et al.* (Kothari *et al.*, 2015) ont étudié la stabilité physique de DSA formulées avec de la nifédipine et différents polymères, tels que le PVP, l'hydroxypropylméthylcellulose acétate succinate (HPMCAS) ou encore l'acide polyacrylique. Parmi ces trois DSA, celle formulée avec le PVP montrait la plus grande stabilité physique mais aussi le temps de relaxation le plus lent (la plus faible mobilité). Cette stabilité physique accrue, par rapport aux DSA formulées avec les autres polymères, a été attribuée au développement d'un plus grand nombre de liaisons Hydrogène entre PVP et PA. Cependant, les autres paramètres modifiés par le changement de polymère (par exemple la masse molaire) n'ont pas été pris en compte. Kothari *et al.* (Kothari *et al.*, 2015) ont aussi pu montrer qu'une augmentation de la concentration du PVP au sein de la DSA permettait de diminuer la mobilité moléculaire.

Mohapatra *et al.* (2017) ont établi qu'une augmentation significative de la viscosité de DSA à base d'indométacine et de PVP de différents grades (PVP K12, K17, K30) induisait un ralentissement de la fraction d'indométacine recristallisée au cours d'un stockage à 80 °C. Ils en ont conclu que la masse molaire du PVP était un paramètre contrôlant la stabilité des DSA. Cependant l'impact de la masse molaire du polymère sur la stabilité de la DSA reste controversé. En effet, lors de la formulation de DSA contenant 90 % de bicalutamide avec ces PVP de différentes masses molaires (PVP K10, K30 et K90),

Pacult et al. (Pacult *et al.*, 2018) ont constaté que le PVP K90 était le moins efficace pour ralentir la cinétique de recristallisation du PA. De plus, ils ont montré que la dynamique principale n'était pas impactée mais que le volume libre l'était et que le facteur régissant la stabilité devait plutôt être un arrangement spatial des chaînes polymères.

Ainsi, même si des études ont été réalisées pour déterminer les paramètres contrôlant la stabilité des DSA, les résultats, en particulier ceux concernant l'impact de l'architecture du polymère, ne sont pas clairs et quelques fois contradictoires. Il faut souligner que ces études sont réalisées avec des excipients polymères industriels pour lesquels les différents paramètres définissant l'architecture macromoléculaire (degré de ramification, masse molaire, distribution de masses molaires (dispersité), fonctionnalité des extrémités de chaînes) ne sont pas bien connus, ce qui ne permet pas de faire varier un seul paramètre à la fois et d'étudier son impact.

### **2.3. Techniques de formulation des dispersions solides amorphes**

Il existe de très nombreux procédés de formulation des DSA pouvant être regroupés suivant trois principales méthodes :

- l'élimination de solvant,
- l'extrusion à chaud,
- le broyage/le cryo-broyage.

Le principe de fonctionnement ainsi que les avantages et inconvénients de chacune de ces méthodes sont rapidement décrits ci-dessous.

#### **2.3.1 Élimination de solvant**

La formulation de DSA par élimination de solvant consiste à solubiliser le PA et l'excipient dans un solvant commun puis d'éliminer rapidement le solvant pour figer le système sous son état vitreux. Cette technique de formulation ne requiert pas obligatoirement de chauffer l'échantillon ce qui évite une potentielle dégradation thermique des principes actifs. Un solvant commun au PA et à l'excipient peut être difficile à trouver pour solubiliser par exemple un PA hydrophobe et un excipient hydrophile, un mélange de solvants est donc souvent utilisé (Luebbert *et al.*, 2018).

L'étape d'élimination est cruciale pour la formation de DSA stables. En effet, si l'élimination du solvant n'est pas totale, les molécules résiduelles de solvant peuvent induire une séparation de phase ou la recristallisation du PA. Les processus d'évaporation de solvant présentent en plus l'inconvénient

majeur d'utiliser des solvants organiques ce qui produit des déchets potentiellement toxiques pour l'environnement ou dangereux pour la santé des manipulateurs et engendre ainsi des surcoûts liés à la prévention de ces risques (Leuner & Dressman, 2000; Vo *et al.*, 2013; Genina *et al.*, 2018).

Différents procédés d'élimination de solvants existent. Le plus basique a recours à un évaporateur rotatif pour évaporer les solvants, mais n'est pas industrialisable (Leuner & Dressman, 2000). La lyophilisation peut être employée pour formuler des DSA dans un processus industriel. Lors de la lyophilisation, le PA et l'excipient sont dissous dans l'eau puis la solution est gelée et l'eau est ensuite sublimée sous vide poussé et à froid (environ -50 °C) (Paudel *et al.*, 2013). D'autres méthodes plus complexes comme l'enduction centrifuge (ou spin-coating) (Yang *et al.*, 2014), l'atomisation (ou spray-drying) (Paudel *et al.*, 2013) et l'électrofilage (ou electrospinning) (Araujo *et al.*, 2013; X. Z. Sun *et al.*, 2013) existent. L'enduction centrifuge consiste à déposer le mélange PA/excipient en solution sur un disque tournant. La goutte s'étale rapidement et la grande surface entre la solution et l'air permet au solvant de s'évaporer rapidement. Des DSA sous forme de films minces uniformes sont alors produites (Tyona, 2013). Lors de l'atomisation, le mélange PA/excipient/solvants est pulvérisé à l'aide d'une buse dans un courant d'air chaud. L'évaporation rapide du solvant par ce flux d'air permet la formation de fines particules de DSA en quelques secondes (Srinarong *et al.*, 2011). Enfin l'électrofilage consiste à placer la solution d'excipient et de PA dans une microseringue et d'appliquer une forte tension électrique (5 – 30 kV) à l'extrémité de la seringue pour induire une charge à la surface de la solution (Wang *et al.*, 2017). Un potentiel électrique est aussi appliqué entre l'extrémité de l'aiguille et un collecteur. Lorsque la force électrique surpasse la tension de surface de la solution à l'interface avec l'air, un jet de solution est éjecté suivant une spirale. Le jet sèche en vol et des fibres de DSA sont récupérées sur le collecteur.

### **2.3.2 L'extrusion à chaud**

La formulation des DSA peut être réalisée par extrusion à chaud qui est un procédé thermomécanique industriel très répandu pour les opérations pharmaceutiques de mise en œuvre. Elle ne requiert pas l'utilisation de solvant et c'est un procédé continu. Les PA et les excipients sont introduits à l'état solide par le biais d'une trémie d'alimentation puis passent dans un ensemble visse/fourreau (*cf.* Figure I. 9) (Crowley *et al.*, 2007; Genina *et al.*, 2018). La température lors de l'extrusion à chaud n'est pas nécessairement supérieure à la température de fusion du PA ce qui peut permettre d'éviter sa dégradation thermique.

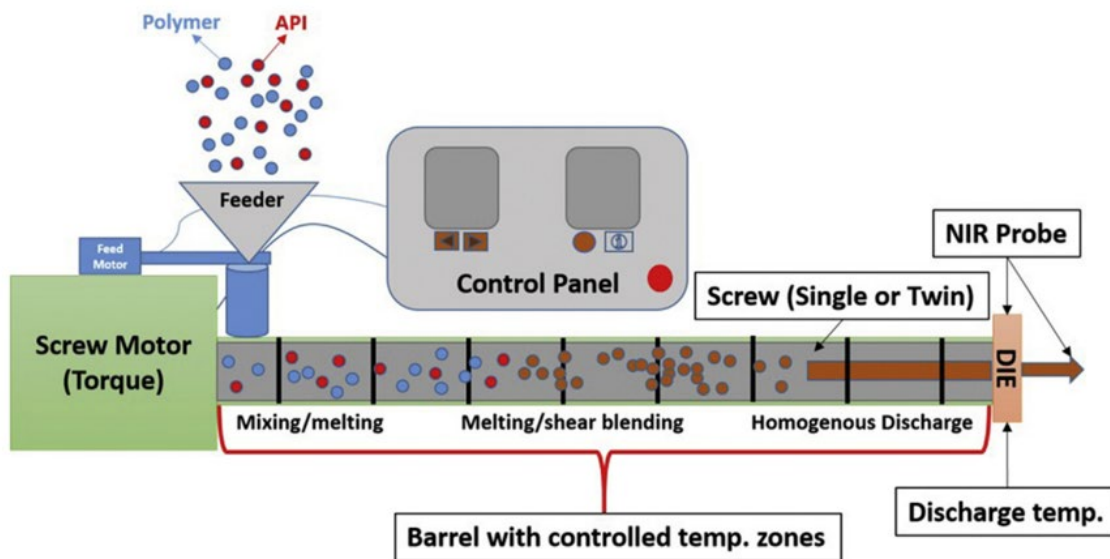


Figure 1. 9 : Schéma d'une extrudeuse issu de Chaudhari & Dugar (2017).

### 2.3.3 Broyage et cryo-broyage

Le broyage de haute énergie est un procédé qui consiste à réduire un échantillon massif à l'état de poudre par application de contraintes mécaniques. Il ne requiert pas l'utilisation de solvant. Dans le cas des PA purs, le broyage mécanique peut être utilisé pour modifier l'état physique des matériaux : il peut y avoir amorphisation (Descamps *et al.*, 2007; Willart *et al.*, 2007), ou transformation polymorphique (Dupont *et al.*, 2020) selon la température à laquelle est réalisé le broyage par rapport à la  $T_g$  du matériau. Même si les mécanismes qui rentrent en jeu lors du broyage d'un échantillon ne sont pas encore parfaitement établis, Martin et Bellon (Martin & Bellon, 1994) émettent l'hypothèse que, sous broyage à la température de broyage considérée, le matériau atteint l'état physique qu'il aurait en absence de broyage à une température effective qui dépend de l'intensité et de la température de broyage.

On peut aussi co-broyer en même temps le PA et l'excipient polymère pour former des DSA ce qui offre la capacité d'amorphiser des composés qui ne le seraient pas s'ils étaient broyés individuellement, tout en permettant de forcer la miscibilité du PA et de l'excipient. Il est ainsi possible de formuler des DSA en toutes proportions. Dans le cas de DSA d'une petite molécule dans un polymère, le broyage peut être plus efficace que la formulation par trempe du liquide qui peut engendrer une dégradation thermique et produire des mélanges amorphes non homogènes (Bama, 2021). Cependant, les contraintes mécaniques induites par le broyage sont localement très importantes et peuvent casser les liaisons covalentes des macromolécules de polymère (Smith *et al.*, 2000; Schmidt-Naake *et al.*, 2001; Peterson *et al.*, 2020). Les DSA, et plus généralement, tous les échantillons vitreux obtenus par

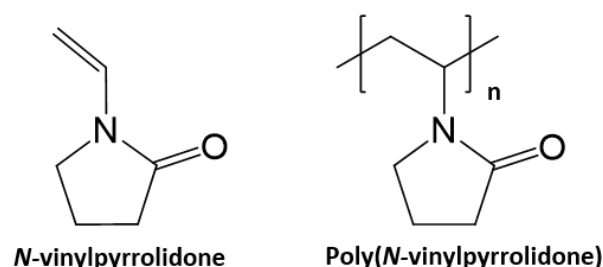


broyage sont souvent moins stables que s'ils avaient été obtenus par évaporation de solvant ou par trempe du liquide. En effet, des germes cristallins résiduels peuvent persister après le broyage et servir de sites de nucléation lors du stockage du système (Willart & Descamps, 2008).

### 3. Propriétés et applications du poly(*N*-vinylpyrrolidone) et de la curcumine

#### 3.1. Le poly(*N*-vinylpyrrolidone)

Le poly(*N*-vinylpyrrolidone) (PVP) est un polymère linéaire et thermoplastique qui est le résultat de la polymérisation du *N*-vinylpyrrolidone (NVP) (cf. Schéma I. 1).



*Schéma I. 1 : Structures chimiques du monomère, le *N*-vinylpyrrolidone et du polymère correspondant, le poly(*N*-vinylpyrrolidone).*

Le PVP possède une chaîne principale apolaire et des cycles fortement polaires ce qui lui confère la propriété d'être soluble dans l'eau et dans une grande variété de solvants organiques. Les cycles présents sur ses motifs, du fait de la présence des atomes d'azote et d'oxygène fortement électronégatifs, sont aussi capables, comme mentionné dans la section 2, de former des interactions intermoléculaires faibles (de type liaison Hydrogène) avec les principes actifs (Senogles & Thomas, 1978). Le PVP est un polymère amorphe, non-toxique et biocompatible (Nair, 1998) qui est couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour la fabrication d'implant (Hong *et al.*, 1996; Tunney & Gorman, 2002). Il est également utilisé pour ses propriétés d'adhésion (Kristinsson, 1989) ou encore sa capacité à former des films et membranes (Higuchi *et al.*, 2002). Il faut noter que, lors de la synthèse, l'étape de purification et d'isolation du PVP est très importante puisque le monomère est toxique. Elle peut être réalisée par précipitation ou par dialyse pour séparer le monomère (de faible masse molaire) du PVP (de masse molaire plus élevée). Les PVP sont le plus souvent classés suivant leur grade (K12, K17, K25, K30 ou K90) en fonction de leurs masse molaire moyenne (cf. Tableau I. 1). La  $T_g$  du PVP varie elle aussi sur une large gamme de températures en fonction de sa masse molaire moyenne.

Tableau I. 2 : Masses molaires et températures de transition vitreuse des PVP industriels correspondants.

Polymère	$\overline{M}_w$ <sup>a)</sup> (g·mol <sup>-1</sup> )	$T_g$ <sup>b)</sup> (°C)
K12	2000-3000	99
K17	7000-11000	136
K30	44000-54000	156
K90	900000-1200000	172

<sup>a)</sup>Données issues du fournisseur (BASF).

<sup>b)</sup>Valeurs tirées de Matsumoto & Zografi (1999) obtenues en DSC à 10 °C·min<sup>-1</sup> et données à ± 1 °C.

### 3.2. Formes galéniques des dispersions solides amorphes à base de poly(*N*-vinylpyrrolidone)

Cette partie est centrée sur l'utilisation de DSA à base de PVP pour l'élaboration de systèmes d'administration de PA en fonction de la forme galénique de ces systèmes d'administration. La formulation de films, de fibres et de comprimés sera discutée et les avantages/inconvénients et applications seront rapidement décrits.

#### 3.2.1 Les films

Le PA et le PVP sont dissous dans un solvant commun puis la solution est coulée sur un support, le solvant s'évapore et des films se forment. Les films ont le très grand avantage d'être d'excellents dispositifs pour la libération ciblée de PA (Karki *et al.*, 2016). Pour qu'un film puisse avoir une application intéressante, il doit pouvoir être chargé suffisamment en PA, être stable et pouvoir rester suffisamment longtemps sur le site d'administration. Les films à base de PVP présentent justement ces caractéristiques puisque le PVP montre d'excellentes propriétés mécaniques et d'adhésion sur les muqueuses (Anders & Merkle, 1989). L'utilisation du PVP permet en plus de synthétiser des films capables de stabiliser le PA sous son état vitreux sur des périodes de temps importantes (Suknuntha *et al.*, 2012).

#### 3.2.2 Les fibres

Les fibres sont principalement utilisées dans le traitement des lésions de la peau, par exemple en pansement, à cause de leur faible résistance à l'humidité. Le PA est dissous avec le PVP dans un solvant ou mélange de solvants puis les fibres sont produites par électrofilage (*cf.* partie 1.2.1). La surface spécifique très importante des fibres et leur porosité couplées à l'état vitreux du PA permettent

d'améliorer la biodisponibilité des PA dans les milieux aqueux. L'utilisation de DSA à base de PVP permet de contrôler la libération de PA. En effet, en faisant varier la quantité de PA chargée dans les fibres de PVP, il est possible de ralentir la vitesse de libération du PA (Rasekh *et al.*, 2014). Des fibres de type cœur/coquille peuvent aussi être formulées, par exemple, en les enrobant avec un second excipient (ou mélange d'excipients) pour améliorer le contrôle de la libération du PA (Li *et al.*, 2013). Il est même possible de charger en PA l'excipient utilisé dans l'enrobage pour ainsi obtenir différents profils de libération (Li *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2017). Cependant, l'électrofilage ne permet pas de produire des quantités industrielles de fibres.

### **3.2.3 Les comprimés**

Lors de la fabrication conventionnelle de comprimés, la DSA est broyée (si besoin) sous forme de poudre et subie une première étape de granulation qui consiste à agglomérer la poudre pour former de petits granules. Ensuite, les granules sont compressées dans une presse pour former les comprimés. L'étape de granulation sert principalement à faciliter l'étape de compression. L'architecture du comprimé, sa composition et le principe de libération sur lequel il est conçu permettent de contrôler la libération du PA. En effet, lors de travaux réalisés sur des comprimés à base de PVP (Leane *et al.*, 2013), le PVP a permis de formuler des comprimés physiquement stables pendant le stockage, qui se dissolvent rapidement et qui libèrent des quantités importantes de PA (Pandya *et al.*, 2009; Démuth *et al.*, 2015). Plus récemment, l'impression 3D est devenue un outil novateur. En adaptant le traitement en fonction de l'individu il est possible de limiter la quantité de PA administrée, les effets secondaires et les surcoûts. Le PVP s'est montré être un polymère de choix pour la formulation de ces comprimés personnalisés (Okwuosa *et al.*, 2016; Kempin *et al.*, 2018) puisque la faible  $T_g$  du PVP rend possible l'élaboration de comprimés à des températures inférieures à 110 °C (généralement, les températures sont plus élevées  $\approx 200$  °C (Skowrya *et al.*, 2015)) ce qui limite l'éventuelle dégradation thermique du PA et permet d'augmenter les taux de chargement en PA dans la matrice polymère.

### **3.3. La curcumine**

La curcumine (CUR) est une molécule aromatique hydrophobe présente à l'état naturel dans le rhizome de la plante *curcuma longa* et utilisée comme PA modèle dans ce travail de thèse. La curcumine est le principal constituant (60-70%) (Nelson *et al.*, 2017; Sanphui & Bolla, 2018) du safran des indes (*curcuma*) et lui donne sa couleur orangée. D'autres curcuminoïdes comme la déméthoxycurcumine (20-27%), la bisdéméthoxycurcumine (10-15 %) et la cyclocurcumine (1-2%) sont identifiés dans le *curcuma* (Hatchera *et al.*, 2008) (*cf.* Schéma I. 2).

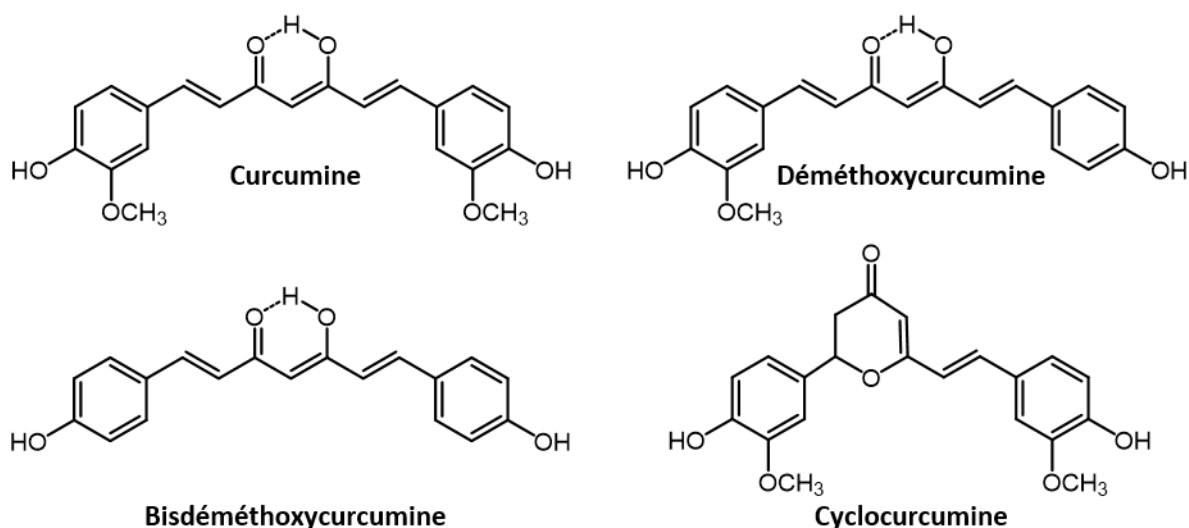


Schéma I. 2 : Structures chimiques des curcuminoïdes.

Depuis longtemps, cette épice est réduite à l'état de poudre pour être utilisée pour ses propriétés culinaires et curatives (Sanphui & Bolla, 2018) notamment en Asie. La curcumine a été isolée pour la première fois en 1815 par Vogel et Pelletier (Vogel & Pelletier, 1815). Cependant, à cette époque, seuls des travaux sur la synthèse, l'extraction et les propriétés antioxydantes de la curcumine ont été réalisés. Ces dernières années, un regain d'intérêt porté à l'égard de la curcumine s'est développé et de nombreuses propriétés pharmaceutiques lui ont été attribuées, notamment anti-inflammatoires (Srimal & Dhawan, 1973; Ruby *et al.*, 1995). De plus, la curcumine présente une très faible toxicité puisque jusque 12 g de curcumine peuvent être ingérés par jour sur des périodes de temps courte, ou jusque 7 g pour des prises quotidiennes (Goel *et al.*, 2008).

La curcumine peut exister sous deux formes tautomériques, une forme dicéto, avec deux fonctions cétones sur la chaîne principale qui rendent la molécule symétrique et une forme céto-énol qui permet la formation d'une liaison Hydrogène intramoléculaire (*cf.* Schéma I. 3).

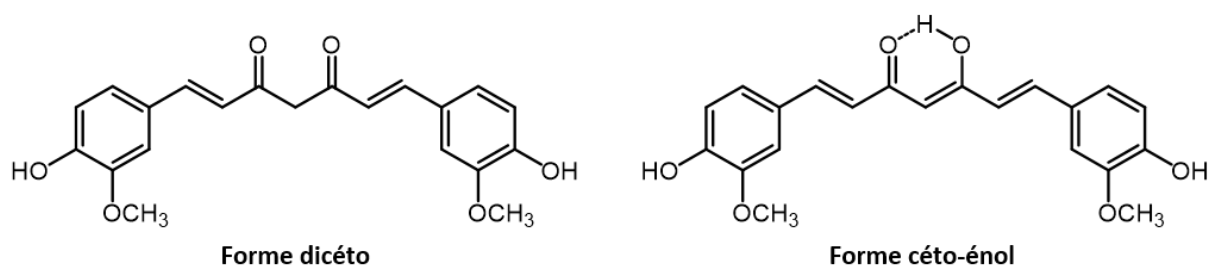


Schéma I. 3 : Structures chimiques des formes dicéto et céto-énol de la curcumine.

Les deux formes sont toutes deux présentes en solution et ont une stabilité différente. La forme dicéto est favorisée en milieu acide ou neutre et la forme céto-énol est favorisée en solution basique. La forme céto-énol est la plus stable des deux formes à l'état gazeux (Balasubramanian, 2006) grâce à

liaison intramoléculaire. La stabilité physique, les potentielles propriétés thérapeutiques et la faible toxicité de la curcumine en font une molécule d'intérêt pour l'industrie pharmaceutique. Cependant, aujourd'hui elle ne peut toujours pas être utilisée en tant que PA à cause de sa très faible biodisponibilité puisque la curcumine est presque insoluble dans l'eau ( $\sim 7,8 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) (Goel *et al.*, 2008; Gutierrez *et al.*, 2015), est facilement métabolisée par le foie et les intestins et rapidement éliminée à travers les urines.

Dans le but d'améliorer la biodisponibilité et la solubilité de la curcumine, des travaux ont été réalisés sur son état cristallin. Trois formes polymorphiques différentes ont ainsi été découvertes. Ces trois formes sont (Sanphui *et al.*, 2011) :

1. La forme I qui est monoclinique, de groupe d'espace  $P2/n$  ( $a = 12,5676 \text{ \AA}$  ;  $b = 7,0425 \text{ \AA}$  ;  $c = 19,9582 \text{ \AA}$ ) et dont la température de fusion est égale à  $181,4 \text{ }^\circ\text{C}$ .
2. La forme II qui est orthorhombique de groupe d'espace  $Pca2$  ( $a = 35,417 \text{ \AA}$  ;  $b = 7,7792 \text{ \AA}$  ;  $c = 12,6482 \text{ \AA}$ ) et dont la température de fusion est égale à  $175,1 \text{ }^\circ\text{C}$ .
3. La forme III qui est aussi orthorhombique, de groupe d'espace  $Pbca$  ( $a = 12,536 \text{ \AA}$  ;  $b = 7,9916 \text{ \AA}$  ;  $c = 34,462 \text{ \AA}$ ) et dont la température de fusion est égale à  $172,8 \text{ }^\circ\text{C}$ .

La forme I est la forme commerciale et généralement reportée dans la littérature comme la forme la plus stable (Pandey & Dalvi, 2019; Prasad *et al.*, 2020). Cependant, la stabilité des formes polymorphiques de la curcumine n'est pas encore parfaitement établie. Certains auteurs, en se basant sur les valeurs de densité ou de fréquences de vibration des liaisons -OH, suggèrent que la forme I de la curcumine pourrait être instable à température ambiante (Thorat & Dalvi, 2015). Il est donc encore très difficile d'établir la relation (monotrope ou énantiotrope) qui relie les différentes formes polymorphiques de la curcumine. La découverte de la forme II de la curcumine a tout de même permis d'améliorer sa solubilité en milieux aqueux ( $2,12 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  dans une solution aqueuse contenant 40 % d'éthanol à  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  (Sanphui *et al.*, 2011)) mais elle reste encore très faible.

Pour continuer d'améliorer la solubilité dans l'eau et la biodisponibilité de la curcumine, plusieurs techniques de formulation ont été employées comme la formation de nanoparticules, la complexation avec des cyclodextrines et la formation de complexes supramoléculaires avec des micelles (Anand *et al.*, 2007; Alpana A. Thorat & Dalvi, 2014), ou encore la formulation de dispersions solides amorphes (B. Li *et al.*, 2013; Sanphui & Bolla, 2018b; He *et al.*, 2019; Valenti *et al.*, 2023). Parmi toutes ces techniques, la formulation de DSA à base de curcumine a en plus l'avantage de protéger la molécule de la dégradation chimique puisque celle-ci est photosensible et se dégrade rapidement en solution (Cañamares *et al.*, 2006).

## 4. Miscibilité d'un principe actif dans un excipient polymère et stabilité physique des dispersions solides amorphes

### 4.1. Les diagrammes de phases et d'états

La confrontation sur une même représentation (cf. Figure I. 10) de l'évolution de la température de transition vitreuse de la DSA (diagramme d'états) et de la solubilité du PA dans l'excipient (diagramme de phases) en fonction de la concentration en PA permet d'optimiser la composition de la DSA en optimisant sa stabilité.

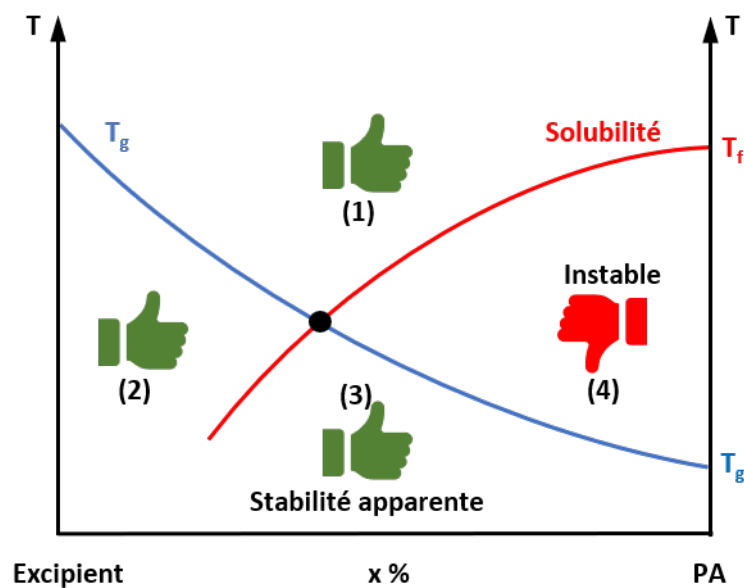


Figure I. 10 : Représentation, en fonction de la température, de l'évolution des concentrations à l'équilibre du PA dans le mélange (rouge) et de l'évolution de la  $T_g$  (bleu) de la DSA. Quatre zones de stabilité sont discernées.

Quatre zones distinctes sont identifiées sur la Figure I. 10 :

- Les zones 1 et 2 se situent au-dessus de la courbe de solubilité. Il n'y a donc qu'une seule phase, liquide dans la zone 1, vitreuse dans la zone 2. Dans ce domaine de températures et de compositions, le mélange est sous saturé en PA. Il est donc "stable" car il ne sera observé ni démixtion ni recristallisation du PA.
- La zone 3 se situe sous la courbe de solubilité. Dans cette zone, le mélange est donc sursaturé en PA et la fraction de PA en excès tend donc à recristalliser. Cependant, cette zone se situe aussi sous la courbe de  $T_g$ , le mélange est vitreux (DSA) et la mobilité des molécules est très faible à ces températures. Les cinétiques de démixtion et de recristallisation sont alors très fortement ralenties. La DSA présente une stabilité apparente.

- La zone 4 se situe au-dessous de la courbe de solubilité et au-dessus de la  $T_g$  du mélange. Celui-ci étant liquide, la mobilité moléculaire permet la recristallisation de la fraction de PA en excès. Cette zone est donc à éviter si l'on veut éviter la recristallisation et maintenir la sursaturation en PA dans l'excipient polymère.

## 4.2. Solubilité d'un principe actif dans un excipient polymère

### 4.2.1 Notion de potentiel chimique

La variation de l'enthalpie libre de Gibbs d'un mélange AB ( $\Delta G_{AB}$ ) dépend à la fois de la variation de l'enthalpie et de l'entropie de ce mélange à la température T :

$$\Delta G_{mélange} = \Delta H_{mélange} - T \cdot \Delta S_{mélange} \quad \text{équation I.12}$$

$$\Delta G_{mélange} = \Omega \cdot X_A \cdot X_B + RT \cdot (X_A \ln X_A + X_B \ln X_B) \quad \text{équation I.13}$$

où  $X_A$  et  $X_B$  sont les fractions molaires de A et de B ( $X_A + X_B = 1$ ), R est la constante des gaz parfaits (8,314 J·mol<sup>-1</sup>·K<sup>-1</sup>), T est la température et  $\Omega$  est le bilan des différentes contributions énergétiques lorsque l'on mélange A avec B (interactions A-A, A-B et B-B). De ce fait plusieurs cas sont possibles :

- $\Delta H_{mélange} = 0$  (les interactions A-A, A-B et B-B sont équivalentes), le mélange est dit idéal et la solution est homogène et stable quelle que soit la température et la composition.
- $\Delta H_{mélange}$  et  $\Delta S_{mélange}$  ne sont pas nulles avec  $\Delta S_{mélange} > 0$ . En fonction du signe de  $\Delta H_{mélange}$  deux cas sont distingués :
  1.  $\Delta H_{mélange} < 0$  (les interactions A-B sont plus favorables que les interactions A-A et B-B) donc  $\Delta G_{mél} < 0$ . Le mélange AB forme toujours une solution homogène stable quelle que soit la composition et la température.
  2.  $\Delta H_{mélange} > 0$  (les interactions A-B sont moins favorables que les interactions A-A et B-B) alors c'est le signe de la différence de  $\Delta H_{mélange}$  et  $T \cdot \Delta S_{mélange}$  qui définit la stabilité du mélange. Deux cas sont donc possibles :
    - À haute température,  $T \cdot \Delta S_{mélange}$  est supérieur à  $\Delta H_{mélange}$  ce qui implique que  $\Delta H_{mélange} - T \cdot \Delta S_{mélange} < 0$  quelle que soit la composition. Il y a miscibilité sur tout le domaine de concentrations.
    - À basse température,  $T \cdot \Delta S_{mélange}$  est plus faible.  $\Delta G_{mél}$  développe une courbure qui contient une portion où  $\frac{\partial^2 G}{\partial X_B^2} < 0$  correspondant à une zone d'immiscibilité : le système démixte en une phase riche en A et une phase riche en B.

La variation de l'énergie libre de Gibbs d'un mélange composé de A et de B peut être exprimée en fonction du potentiel chimique  $\mu$  :

$$\mu_i = \left( \frac{\partial G_i}{\partial n_i} \right)_{T,P,n_i} \quad \text{équation I.14}$$

Où  $n_i$  est le nombre de moles du composé i et :

$$dG = \mu \cdot dn - S \cdot dT + V \cdot dP \quad \text{équation I.15}$$

Si l'on ajoute 1 mole de mélange, à pression et température fixées, sans changer la composition, l'enthalpie libre du mélange augmente de :

$$dG_{AB} = \mu_{n_A} \cdot dn_A + \mu_{n_B} \cdot dn_B \quad \text{équation I.16}$$

Où  $n_A$  et  $n_B$  sont respectivement le nombre de moles de A et B dans le mélange et :

$$G_{AB} = \mu_{n_A} \cdot X_A + \mu_{n_B} \cdot X_B \quad \text{équation I.17}$$

L'énergie libre de Gibbs peut aussi être exprimée par les équations suivantes :

$$G_{AB} = G_A \cdot X_A + G_B \cdot X_B + \Delta G_{mél} \quad \text{équation I.18}$$

$$G_{AB} = G_A \cdot X_A + G_B \cdot X_B + \Omega \cdot X_A \cdot X_B + RT \cdot (n_A \ln X_A + n_B \ln X_B) \quad \text{équation I.19}$$

En utilisant l'égalité  $X_A \cdot X_B = X_A^2 \cdot X_B + X_A \cdot X_B^2$  et en remplaçant dans l'équation I.18, on obtient :

$$G_{AB} = X_A(G_A + \Omega(1 - X_A)^2 + RT \cdot \ln X_A) + X_B(G_B + \Omega(1 - X_B)^2 + RT \cdot \ln X_B) \quad \text{équation I.20}$$

À l'aide des équations I.20 et I.17, on déduit l'expression des potentiels chimiques du composé A,  $\mu_A$ , et du composé B,  $\mu_B$ , dans le mélange définis par :

$$\mu_A = G_A + \Omega \cdot (1 - X_A)^2 + RT \cdot \ln X_A \quad \text{équation I.21}$$

$$\mu_B = G_B + \Omega \cdot (1 - X_B)^2 + RT \cdot \ln X_B \quad \text{équation I.22}$$

À noter que dans le cas d'une solution idéale, les interactions sont nulles ce qui implique que  $\Delta H_{mélange} = 0$  et donc que  $\Omega$  soit nul. Les potentiels chimiques sont définis par :

$$\mu_A = G_A + RT \cdot \ln X_A \quad \text{équation I.23}$$

$$\mu_B = G_B + RT \cdot \ln X_B \quad \text{équation I.24}$$

Dans le cas contraire, on définit l'activité chimique de A et B telles que :

$$\mu_A = G_A + RT \cdot \ln a_A \quad \text{équation I.25}$$

$$\mu_B = G_B + RT \cdot \ln a_B \quad \text{équation I.26}$$



#### 4.2.2 Solubilité d'un matériau A cristallin dans un matériau B liquide

Dans un système binaire A/B avec A un matériau cristallin et B un matériau liquide, la limite de solubilité de A dans B à une température donnée, est la quantité maximale de A qui peut être dissoute dans B à cette température. Si l'on ajoute du matériau A dans le composé B à cette température, le composé A va donc se dissoudre dans le matériau amorphe B tant que le potentiel chimique  $\mu_A$  est inférieur à l'enthalpie libre du composé A cristallin  $G_A^{cr}$  jusqu'à atteindre l'état d'équilibre ( $\mu_A = G_A^{cr}$ ).

Le potentiel chimique de A dans la solution est défini par :

$$\mu_A = G_A^L + R \cdot T \cdot \ln(a_A) \quad \text{équation I.27}$$

À l'équilibre,  $\mu_A = G_A^{cr}$  donc :

$$G_A^L + RT \ln a_A = G_A^{cr} \quad \text{équation I.28}$$

En ignorant les variations d'entropie en fonction de la température, alors à une température donnée T, on obtient :

$$G_A^{cr} - G_A^L = -(G_A^L - G_A^{cr}) = -\Delta G_f = -\Delta H_f \left( \frac{T_f - T}{T_f} \right) \quad \text{équation I.29}$$

$$G_A^{cr} - G_A^L = (T - T_f) \left( \frac{\Delta H_f}{T_f} \right) \quad \text{équation I.30}$$

À l'aide des équations I.21, I.28 et I.30, on en déduit l'équation suivante :

$$RT \ln a_A = (T - T_f) \frac{\Delta H_f}{T_f} \Leftrightarrow RT \ln X_A + \Omega \Delta H_f (1 - X_A)^2 = (T - T_f) \frac{\Delta H_f}{T_f} \quad \text{équation I.31}$$

Cette équation permet de caractériser comment la limite de solubilité d'un composé A dans un matériau B évolue en fonction de la température. Comme le révèle les équations I.30 et I.31, l'existence de la limite de solubilité d'un cristal est fondamentalement liée à la transition de phase du 1<sup>er</sup> ordre à  $T_f$ , entre cristal et liquide. La solubilité diminue lorsque l'énergie de réseau, reflétée à travers la valeur de l'enthalpie de fusion, augmente. Lorsqu'on considère un mélange PA/polymère, en supposant que les molécules de PA se comportent de la même manière que dans le cas des solutions régulières au sein d'une matrice polymère, on peut établir l'équation du modèle de Flory-Huggins qui décrit l'équilibre entre le mélange PA/polymère et la phase cristalline de PA à une température donnée :

$$T = \frac{T_f \Delta H_f}{\Delta H_f - RT_f \left[ \ln(\phi_A) + \left(1 - \frac{1}{\lambda}\right) (1 - \phi_A) + \chi (1 - \phi_A)^2 \right]} \quad \text{équation I.32}$$

Avec  $\lambda$ , le ratio volumique molaire entre le polymère et le PA et  $\chi$ , le paramètre de Flory-Huggins représentatif des interactions entre composés A et B. Si les interactions A-B sont favorisées,  $\chi$  est négatif.  $\phi_A$  est la fraction volumique de principe actif dans le mélange, exprimée en fonction des fractions massiques  $x_A$  et  $x_B (= 1 - x_A)$  de A et de B dans le mélange et de leurs masses volumiques respectives  $\rho_A$  et  $\rho_B$  :

$$\phi_A = \frac{\frac{x_A}{\rho_A}}{\frac{x_A}{\rho_A} + \frac{1 - x_A}{\rho_B}} \quad \text{équation I.33}$$

#### 4.2.3 Détermination expérimentale de la solubilité d'un principe actif dans un excipient polymère

Différentes méthodes existent pour étudier la solubilité d'un principe actif dans un excipient polymère. Par exemple, la méthode par dissolution en isotherme, élaborée par Sun *et al.* (2010), consiste à préparer une DSA partielle (dans laquelle il reste des cristaux) par broyage puis de réaliser des recuits à différentes températures durant un temps suffisamment long jusqu'à obtenir l'état d'équilibre, c'est-à-dire, l'état où la concentration à saturation de PA dans le polymère est atteinte. Après chaque recuit, une analyse enthalpique différentielle (DSC) est effectuée pour détecter un éventuel pic endothermique de dissolution résiduelle. Deux cas sont alors distingués :

1. Le recuit est réalisé à une température  $T_1$  inférieure à la limite de solubilité ce qui ne permet pas à la phase cristalline de PA de se solubiliser totalement dans le polymère, car le mélange reste sursaturé. Au réchauffage en DSC de ce mélange est alors observé un endotherme correspondant à la dissolution de la phase cristalline de PA résiduelle.
2. Le recuit est réalisé à une température  $T_2$  supérieure (ou égale) à la limite de solubilité ce qui permet à la phase cristalline de PA de se dissoudre complètement dans le polymère. Au réchauffage en DSC de ce mélange, aucun endotherme de dissolution n'est observé.

La température de solubilité à cette composition de PA se situe alors entre  $T_1$  et  $T_2$ . En répétant cette procédure de recuit à différentes températures, le point de la courbe de solubilité correspondant à la concentration initiale du mélange peut être déterminé par dichotomie. L'expérience est réalisée pour différentes concentrations de PA et la courbe représentant la limite de solubilité du PA dans le polymère peut être représentée. Cependant, même si cette méthode est plutôt précise, les cinétiques de dissolution sont très lentes et donc très coûteuses en temps.

Une autre méthode a été développée par Mahieu *et al.* (Mahieu, 2013) et repose sur le fait que les cinétiques de démixtion-cristallisation sont plus rapides que les cinétiques de dissolution. L'échantillon de départ est une DSA où le polymère est fortement plastifié par le PA. La mobilité initialement élevée

des molécules de PA dans la DSA permet d'accélérer sa recristallisation dans le polymère. Une DSA sursaturée en PA est préparée par broyage puis des recuits sont réalisés à différentes températures au-dessus de  $T_g$  pendant un temps suffisamment long pour atteindre l'équilibre. Au cours du recuit, si la DSA est sursaturée en PA à cette température, le PA recristallise jusqu'à ce que la limite de solubilité soit atteinte (le temps de recuit devant être suffisamment long pour atteindre cet équilibre). La concentration d'équilibre est déterminée grâce à la valeur de la température de transition vitreuse de la DSA restante. Cependant, cette méthode est impossible à mettre en place lorsque la sursaturation ne peut pas être atteinte ou si le PA recristallise vers une autre forme polymorphique puisque la solubilité de chaque forme polymorphique est différente.

Plus récemment, une nouvelle méthode développée par Latreche *et al.* (Latreche *et al.*, 2019) consiste à utiliser un mélange amorphe de PA et de polymère dans lequel sont finement dispersés des petits cristaux de PA, et de suivre la dissolution de ces petits cristaux dans le mélange. Cette méthode présente l'avantage de la rapidité de la cinétique de dissolution qui est accélérée par la taille très réduite des cristaux (comparé à la méthode de Sun où les cristaux de PA sont plus gros). La microstructure du mélange peut être obtenue en formulant par broyage une DSA sursaturée en PA puis en recristallisant partiellement le PA en plaçant le mélange dans une enceinte sous atmosphère contrôlée (vapeurs saturantes de solvants organiques). Le choix du solvant peut alors permettre d'orienter la cristallisation du PA vers une forme cristalline donnée en cas de polymorphisme. Comme pour la méthode de Mahieu *et al.*, la concentration d'équilibre est déterminée à partir de la  $T_g$  de la DSA résultante (*cf.* Figure I. 11).

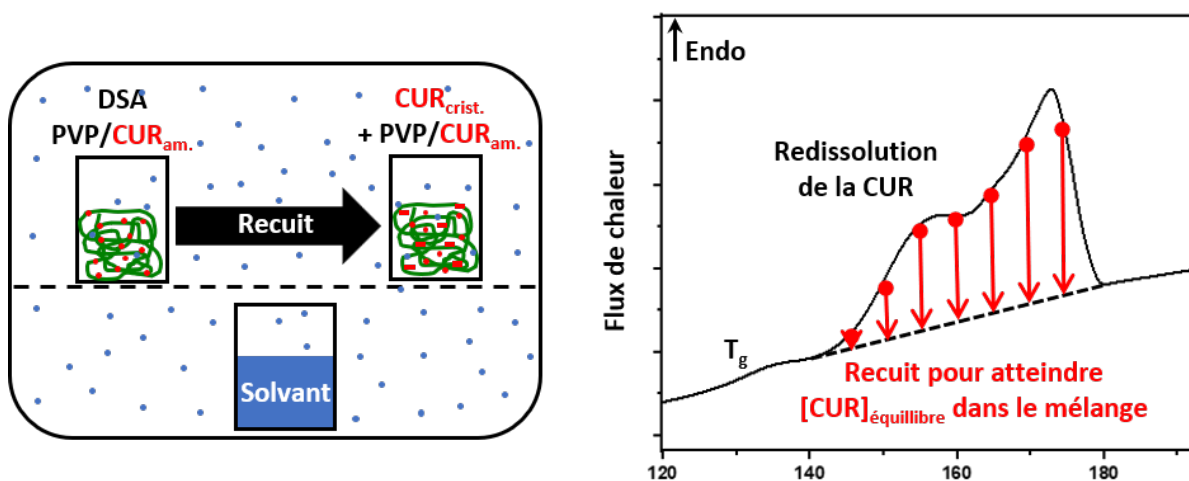


Figure I. 11 : Schéma de principe, à gauche, de l'obtention d'une dispersion fine de petits cristaux au sein d'une solution amorphe de PA/polymère, à droite, du suivi par DSC de la dissolution de ces petits cristaux jusqu'à la concentration d'équilibre.

Cette méthode présente de nombreux avantages :

- Le contact physique entre PA et polymère est amélioré de sorte que la dissolution du PA dans le polymère s'effectue en tout point de la surface des cristallites.
- La fine dispersion de petits cristaux permet à la dissolution du PA de se faire de manière homogène dans toute la matrice.
- Le choix du solvant permet de choisir la forme polymorphique vers laquelle le PA recristallise, ce qui permet, par la suite d'obtenir la courbe de solubilité de cette forme dans le polymère.
- Toute l'analyse peut être réalisée sur un seul échantillon.

Certains paramètres doivent cependant être déterminés au préalable :

- Le temps de stockage sous vapeurs saturantes de solvant doit être ajusté pour éviter la dissolution du PA dans le solvant utilisé.
- Lors de l'étape de dissolution réalisée en DSC, les temps de recuit aux différentes températures doivent être optimisés pour s'assurer que l'état d'équilibre est bien atteint, surtout aux plus basses températures où la mobilité des molécules est faible, mais aussi pour limiter le temps d'exposition de l'échantillon aux hautes températures et éviter sa dégradation thermique.

#### 4.3. Évolution de la température de transition vitreuse : Modèle de Gordon-Taylor

Les DSA se caractérisent par une  $T_g$  unique qui dépend des  $T_g$  respectives du PA et de l'excipient polymère qui la composent. Le modèle de Gordon-Taylor (Gordon *et al.*, 1977) se base sur la physique des solutions régulières pour modéliser l'évolution de la température de la transition vitreuse de la DSA en fonction de la composition.

$$T_g^{DSA} = \frac{x_A T_{g,A} + K(1 - x_A) T_{g,B}}{x_A + K(1 - x_A)} \quad \text{équation I. 34}$$

Où  $T_g^{DSA}$ ,  $T_{g,A}$  et  $T_{g,B}$  représentent respectivement les températures de transition vitreuse de la DSA, du PA et du polymère et  $x_A$  est la fraction massique de PA dans le mélange. K est un paramètre d'ajustement qui apporte des informations sur la nature des interactions qui peuvent se développer entre molécules de PA et de polymère. En effet, dans le cadre du formalisme de Couchman et Karasz (Couchman & Karasz, 1978), ce paramètre est égal, si la solution est athermale, au rapport des sauts de chaleur spécifique des composés purs mesurés lors de la transition vitreuse :

$$K = \frac{\Delta C_{p,B}}{\Delta C_{p,A}} \quad \text{équation I.35}$$

Le modèle de Gordon-Taylor a déjà prouvé dans de très nombreux cas sa capacité à prédire efficacement l'évolution de  $T_g$ .

## 5. Conclusion

En raison de leur complexité croissante, les principes actifs (PA) nouvellement développés sont souvent peu solubles dans l'eau, ce qui constitue un défi pour l'industrie pharmaceutique. Une voie possible pour augmenter leur biodisponibilité est leur utilisation à l'état solide amorphe (ou état vitreux). Cependant, l'état vitreux est intrinsèquement instable, d'où un risque de recristallisation. La formulation de dispersions solides amorphes (DSA) PA/excipient polymère est une approche souvent utilisée pour inhiber la recristallisation du PA mais les mécanismes qui contrôlent la stabilité de ces mélanges restent encore mal compris. Des travaux ont été réalisés pour identifier les propriétés des polymères qui influent sur cette stabilité en perturbant la nucléation ou en diminuant la mobilité du PA (interactions PA-polymères, viscosité, mouvements de grandes amplitudes...). Ces études ont été cependant menées sur des polymères commerciaux dont l'architecture macromoléculaire n'est pas totalement contrôlée.

L'objectif général de ce travail est de développer des DSA PA/polymère dans lesquelles l'excipient polymère est synthétisé de manière totalement maîtrisée en modifiant à façon sa chimie (masse molaire, extrémités de chaînes et dispersité). Leur caractérisation physico-chimique poussée permettra ensuite d'améliorer la compréhension des paramètres contrôlant la stabilité des DSA, en particulier le rôle joué par l'architecture macromoléculaire du polymère. Le polymère modèle choisi est le poly(*N*-vinylpyrrolidone) (PVP) car c'est un polymère amorphe, non toxique connu pour sa biocompatibilité, sa grande solubilité dans l'eau et les solvants organiques, et ses capacités à former des liaisons Hydrogène avec les PA. La molécule d'intérêt pharmaceutique modèle choisie est la curcumine car c'est une molécule de grand intérêt du fait de ses potentielles propriétés pharmaceutiques (très faible toxicité, antibactérien, antioxydant, anti-inflammatoire). Les effets de la masse molaire, de différentes extrémités de chaînes et de la dispersité sur les propriétés du PVP et des DSA curcumine/PVP seront donc étudiés.

## Références

- Alvarenga, B. R. de, Moseson, D. E., Carneiro, R. L., & Taylor, L. S. (2022). Impact of Polymer Type on Thermal Degradation of Amorphous Solid Dispersions Containing Ritonavir. *Molecular Pharmaceutics*, *19*(1), 332–344. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00823>
- Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (1995). A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, *12*(3), 413–420. <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>
- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: Problems and promises. In *Molecular Pharmaceutics*, *4*(6), 807–818. <https://doi.org/10.1021/mp700113r>
- Anders, R., & Merkle, H. P. (1989). Evaluation of laminated muco-adhesive patches for buccal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, *49*(3), 231–240. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(89\)90347-5](https://doi.org/10.1016/0378-5173(89)90347-5)
- Araujo, T. M., Sinha-Ray, S., Pegoretti, A., & Yarin, A. L. (2013). Electrospinning of a blend of a liquid crystalline polymer with poly(ethylene oxide): Vectran nanofiber mats and their mechanical properties. *Journal of Materials Chemistry C*, *1*(2), 351–358. <https://doi.org/10.1039/c2tc00048b>
- Baghel, S., Cathcart, H., & O'Reilly, N. J. (2016). Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *105*(9), 2527–2544. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.008>
- Balasubramanian, K. (2006). Molecular orbital basis for yellow curry spice curcumin's prevention of Alzheimer's disease. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *54*(10), 3512–3520. <https://doi.org/10.1021/jf0603533>
- Bama, J. A. (2021). *Mobilité et stabilité des matériaux pharmaceutiques multi-composants*. Université de Lille.
- Bley, O., Siepmann, J., & Bodmeier, R. (2009). Protection of moisture-sensitive drugs with aqueous polymer coatings: Importance of coating and curing conditions. *International Journal of Pharmaceutics*, *378*(1–2), 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.05.036>
- Cañamares, M. V., Garcia-Ramos, J. V., & Sanchez-Cortes, S. (2006). Degradation of curcumin dye in

- aqueous solution and on Ag nanoparticles studied by ultraviolet-visible absorption and surface-enhanced Raman spectroscopy. *Applied Spectroscopy*, 60(12), 1386–1391. <https://doi.org/10.1366/000370206779321337>
- Chaudhari, S. P., & Dugar, R. P. (2017). Application of surfactants in solid dispersion technology for improving solubility of poorly water soluble drugs. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 41, 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.06.010>
- Couchman, P. R., & Karasz, F. E. (1978). A Classical Thermodynamic Discussion of the Effect of Composition on Glass-Transition Temperatures. *Macromolecules*, 11(1), 117–119. <https://doi.org/10.1021/ma60061a021>
- Crowley, M. M., Zhang, F., Repka, M. A., Thumma, S., Upadhye, S. B., Kumar Battu, S., McGinity, J. W., & Martin, C. (2007). Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 33(9), 909–926. <https://doi.org/10.1080/03639040701498759>
- De Yoreo, J. J. (2003). Principles of Crystal Nucleation and Growth. *Reviews in Mineralogy and Geochemistry*, 54(1), 57–93. <https://doi.org/10.2113/0540057>
- Démuth, B., Nagy, Z. K., Balogh, A., Vigh, T., Marosi, G., Verreck, G., Van Assche, I., & Brewster, M. E. (2015). Downstream processing of polymer-based amorphous solid dispersions to generate tablet formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 486(1–2), 268–286. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.053>
- Descamps, M., Willart, J. F., Dudognon, E., & Caron, V. (2007). Transformation of Pharmaceutical Compounds upon Milling and Comilling: The Role of Tg. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(5), 1398–1407. <https://doi.org/10.1002/jps.20939>
- Dunitz, J. D. (1995). Phase changes and chemical reactions in molecular crystals. *Acta Crystallographica Section B*, 51(4), 619–631. <https://doi.org/10.1107/S0108768194012036>
- Dupont, A., Guerain, M., Danède, F., Paccou, L., Guinet, Y., Hédoux, A., & Willart, J.-F. (2020). Kinetics and mechanism of polymorphic transformation of sorbitol under mechanical milling. *International Journal of Pharmaceutics*, 590, 119902. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119902>
- Fontana, M. P., Burioni, R., & Cassi, D. (2004). The generalized peierls–landau instability: A novel perspective on the nature of glasses? *Philosophical Magazine*, 84(13–16), 1307–1311. <https://doi.org/10.1080/14786430310001644044>
- Genina, N., Hadi, B., & Löbmann, K. (2018). Hot Melt Extrusion as Solvent-Free Technique for a

- Continuous Manufacturing of Drug-Loaded Mesoporous Silica. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(1), 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.05.039>
- Goel, A., Jhurani, S., & Aggarwal, B. B. (2008). Multi-targeted therapy by curcumin: How spicy is it? In *Molecular Nutrition and Food Research*, 52(9), 1010–1030. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700354>
- Gordon, J. M., Rouse, G. B., Gibbs, J. H., & Risen, W. M. (1977). The composition dependence of glass transition properties. *The Journal of Chemical Physics*, 66(11), 4971–4976. <https://doi.org/10.1063/1.433798>
- Gutierrez, V. O., Campos, M. L., Arcaro, C. A., Assis, R. P., Baldan-Cimatti, H. M., Peccinini, R. G., Paula-Gomes, S., Kettelhut, I. C., Baviera, A. M., & Brunetti, I. L. (2015). Curcumin Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evidences in Streptozotocin-Diabetic Rats Support the Antidiabetic Activity to Be via Metabolite(s). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2015/678218>
- Hancock, B. C., & Parks, M. (2000). What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals? *Pharmaceutical Research*, 17(4), 397–404. <https://doi.org/10.1023/A:1007516718048>
- Hatchera, H., Planalp, R., Chob, J., Tortia, F. M., & Tortic, S. V. (2008). Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65, 1631–1652. <https://doi.org/DOI 10.1007/s00018-008-7452-4>
- He, Y., Liu, H., Bian, W., Liu, Y., Liu, X., Ma, S., Zheng, X., Du, Z., Zhang, K., & Ouyang, D. (2019). Molecular Interactions for the Curcumin-Polymer Complex with Enhanced Anti-Inflammatory Effects. *Pharmaceutics*, 11(9), 442–463. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11090442>
- Higuchi, A., Shirano, K., Harashima, M., Yoon, B. O., Hara, M., Hattori, M., & Imamura, K. (2002). Chemically modified polysulfone hollow fibers with vinylpyrrolidone having improved blood compatibility. *Biomaterials*, 23(13), 2659–2666. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(01\)00406-9](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(01)00406-9)
- Hong, Y., Chirila, T. V., Vijayasekaran, S., Dalton, P. D., Tahija, S. G., Cuypers, M. J. H., & Constable, I. J. (1996). Crosslinked poly(1-vinyl-2-pyrrolidinone) as a vitreous substitute. *Journal of Biomedical Materials Research*, 30(4), 441–448. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199604\)30:4<441::AID-JBM2>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199604)30:4<441::AID-JBM2>3.0.CO;2-P)
- Jing Li, Xin Wang, Chang Li, Na Fan, Jian Wang, Z. H., & Sun, J. (2017). Viewing Molecular and Interface



- Interactions of Curcumin Amorphous Solid Dispersions for Comprehending Dissolution Mechanisms. *Mol. Pharmaceutics*, *14*, 2781–2792. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00319> *Mol. Pharmaceutics* 2017, *14*, 2781–2792
- Kaewkroek, K., Petchsomrit, A., Wira Septama, A., & Wiwattanapatapee, R. (2022). Development of starch/chitosan expandable films as a gastroretentive carrier for ginger extract-loaded solid dispersion. *Saudi Pharmaceutical Journal*, *30*(2), 120–131. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.12.017>
- Karki, S., Kim, H., Na, S. J., Shin, D., Jo, K., & Lee, J. (2016). Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, *11*(5), 559–574. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.05.004>
- Kempin, W., Domsta, V., Grathoff, G., Brecht, I., Semmling, B., Tillmann, S., Weitschies, W., & Seidlitz, A. (2018). Immediate Release 3D-Printed Tablets Produced Via Fused Deposition Modeling of a Thermo-Sensitive Drug. *Pharmaceutical Research*, *35*(6), 124–136. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2405-6>
- Khougaz, K., & Clas, S. D. (2000). Crystallization inhibition in solid dispersions of MK-0591 and poly(vinylpyrrolidone) polymers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *89*(10), 1325–1334. [https://doi.org/10.1002/1520-6017\(200010\)89:10<1325::AID-JPS10>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1520-6017(200010)89:10<1325::AID-JPS10>3.0.CO;2-5)
- Knopp, M. M., Olesen, N. E., Holm, P., Langguth, P., Holm, R., & Rades, T. (2015). Influence of Polymer Molecular Weight on Drug-Polymer Solubility: A Comparison between Experimentally Determined Solubility in PVP and Prediction Derived from Solubility in Monomer. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *104*(9), 2905–2912. <https://doi.org/10.1002/jps.24410>
- Kothari, K., Ragoonanan, V., & Suryanarayanan, R. (2014). Influence of molecular mobility on the physical stability of amorphous pharmaceuticals in the supercooled and glassy states. *Molecular Pharmaceutics*, *11*(9), 3048–3055. <https://doi.org/10.1021/mp500229d>
- Kothari, K., Ragoonanan, V., & Suryanarayanan, R. (2015). The role of drug-polymer hydrogen bonding interactions on the molecular mobility and physical stability of nifedipine solid dispersions. *Molecular Pharmaceutics*, *12*(1), 162–170. <https://doi.org/10.1021/mp5005146>
- Kristinsson, K. G. (1989). Adherence of staphylococci to intravascular catheters. *Journal of Medical Microbiology*, *28*(4), 249–257. <https://doi.org/10.1099/00222615-28-4-249>
- Latreche, M. (2019). *Maîtrise de la stabilité physique des alliages moléculaires amorphes pour optimiser l'efficacité des médicaments*. Lille sciences et technologies.

- Leane, M. M., Sinclair, W., Qian, F., Haddadin, R., Brown, A., Tobbyn, M., & Dennis, A. B. (2013). Formulation and process design for a solid dosage form containing a spray-dried amorphous dispersion of ibipinabant. *Pharmaceutical Development and Technology*, *18*(2), 359–366. <https://doi.org/10.3109/10837450.2011.619544>
- Lee, H., Xu, G., Kharaghani, D., Nishino, M., Song, K. H., Lee, J. S., & Kim, I. S. (2017). Electrospun tri-layered zein/PVP-GO/zein nanofiber mats for providing biphasic drug release profiles. *International Journal of Pharmaceutics*, *531*(1), 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.081>
- Leuner, C., & Dressman, J. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *50*(1), 47–60. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00076-X](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00076-X)
- Li, B., Konecke, S., Wegiel, L. A., Taylor, L. S., & Edgar, K. J. (2013). Both solubility and chemical stability of curcumin are enhanced by solid dispersion in cellulose derivative matrices. *Carbohydrate Polymers*, *98*(1), 1108–1116. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.07.017>
- Li, J., Wang, X., Li, C., Fan, N., Wang, J., He, Z., & Sun, J. (2017). Viewing Molecular and Interface Interactions of Curcumin Amorphous Solid Dispersions for Comprehending Dissolution Mechanisms. *Molecular Pharmaceutics*, *14*(8), 2781–2792. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00319>
- Li, X.-Y., Li, Y.-C., Yu, D.-G., Liao, Y.-Z., & Wang, X. (2013). Fast Disintegrating Quercetin-Loaded Drug Delivery Systems Fabricated Using Coaxial Electrospinning. *International Journal of Molecular Sciences*, *14*(11), 21647–21659. <https://doi.org/10.3390/ijms141121647>
- Luebbert, C., Real, D., & Sadowski, G. (2018). Choosing Appropriate Solvents for ASD Preparation. *Molecular Pharmaceutics*, *15*(11), 5397–5409. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00892>
- Mahieu, A. (2013). *A New Protocol To Determine the Solubility of Drugs into Polymer Matrixes*. Lille sciences et technologies.
- Martin, G., & Bellon, P. (1994). *Alloys Under External Forcing: Steady-States and Microstructural Evolutions* (pp. 605–633). [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2476-2\\_44](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2476-2_44)
- Matsumoto, T., & Zografi, G. (1999). Physical properties of solid molecular dispersions of indomethacin with poly(vinylpyrrolidone) and poly(vinylpyrrolidone-co-vinyl-acetate) in relation to indomethacin crystallization. In *Pharmaceutical Research*, *16*(11), 1722–1728.

<https://doi.org/10.1023/A:1018906132279>

- Meng, F., Trivino, A., Prasad, D., & Chauhan, H. (2015). Investigation and correlation of drug polymer miscibility and molecular interactions by various approaches for the preparation of amorphous solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *71*, 12–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.02.003>
- Miyazaki, T., Yoshioka, S., Aso, Y., & Kojima, S. (2004). Ability of polyvinylpyrrolidone and polyacrylic acid to inhibit the crystallization of amorphous acetaminophen. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *93*(11), 2710–2717. <https://doi.org/10.1002/jps.20182>
- Mohapatra, S., Samanta, S., Kothari, K., Mistry, P., & Suryanarayanan, R. (2017). Effect of Polymer Molecular Weight on the Crystallization Behavior of Indomethacin Amorphous Solid Dispersions. *Crystal Growth & Design*, *17*(6), 3142–3150. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b00096>
- Nair, B. (1998). Final report on the safety assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP). In *International Journal of Toxicology*, *17* (SUPPL. 4), 95–130. <https://doi.org/10.1080/109158198226017>
- Nelson, K. M., Dahlin, J. L., Bisson, J., Graham, J., Pauli, G. F., & Walters, M. A. (2017). The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *Journal of Medicinal Chemistry*, *60*(5), 1620–1637. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00975>
- Newman, A., & Zografi, G. (2019). An Examination of Water Vapor Sorption by Multicomponent Crystalline and Amorphous Solids and Its Effects on Their Solid-State Properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *108*(3), 1061–1080. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.10.038>
- Okwuosa, T. C., Stefaniak, D., Arafat, B., Isreb, A., Wan, K. W., & Alhnan, M. A. (2016). A Lower Temperature FDM 3D Printing for the Manufacture of Patient-Specific Immediate Release Tablets. *Pharmaceutical Research*, *33*(11), 2704–2712. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1995-0>
- Pacult, J., Rams-Baron, M., Chrzęszcz, B., Jachowicz, R., & Paluch, M. (2018). Effect of Polymer Chain Length on the Physical Stability of Amorphous Drug–Polymer Blends at Ambient Pressure. *Molecular Pharmaceutics*, *15*(7), 2807–2815. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00312>
- Pandey, K. U., & Dalvi, S. V. (2019). Understanding stability relationships among three curcumin polymorphs. *Advanced Powder Technology*, *30*(2), 266–276. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2018.11.002>
- Pandya, V. M., Patel, D. J., Patel, J. K., & Patel, R. P. (2009). Formulation, Characterization, and

- Optimization of Fast-Dissolve Tablets Containing Celecoxib Solid Dispersion. *Dissolution Technologies*, 16(4), 22–27. <https://doi.org/10.14227/DT160409P22>
- Patel, N. G., & Serajuddin, A. T. M. (2022). Moisture sorption by polymeric excipients commonly used in amorphous solid dispersion and its effect on glass transition temperature: I. Polyvinylpyrrolidone and related copolymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 616, 121532. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121532>
- Paudel, A., Worku, Z. A., Meeus, J., Guns, S., & Van Den Mooter, G. (2013). Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. In *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1), 253–284. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.07.015>
- Peterson, G. I., Ko, W., Hwang, Y.-J., & Choi, T.-L. (2020). Mechanochemical Degradation of Amorphous Polymers with Ball-Mill Grinding: Influence of the Glass Transition Temperature. *Macromolecules*, 53(18), 7795–7802. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c01510>
- Prasad, R., Gupta, K. M., Poornachary, S. K., & Dalvi, S. V. (2020). Elucidating the polymorphic behavior of curcumin during antisolvent crystallization: Insights from Raman spectroscopy and molecular modeling. *Crystal Growth and Design*, 20(9), 6008–6023. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00728>
- Rasekh, M., Karavasili, C., Soong, Y. L., Bouropoulos, N., Morris, M., Armitage, D., Li, X., Fatouros, D. G., & Ahmad, Z. (2014). Electrospun PVP-indomethacin constituents for transdermal dressings and drug delivery devices. *International Journal of Pharmaceutics*, 473(1–2), 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.06.059>
- Ruby, A. J., Kuttan, G., Dinesh Babu, K., Rajasekharan, K. N., & Kuttan, R. (1995). Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. In *Cancer Letters*, 94(1), 79–83. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(95\)03827-J](https://doi.org/10.1016/0304-3835(95)03827-J)
- Rumondor, A. C. F., Marsac, P. J., Stanford, L. A., & Taylor, L. S. (2009). Phase Behavior of Poly(vinylpyrrolidone) Containing Amorphous Solid Dispersions in the Presence of Moisture. *Molecular Pharmaceutics*, 6(5), 1492–1505. <https://doi.org/10.1021/mp900050c>
- Sanphui, P., & Bolla, G. (2018a). Curcumin, a Biological Wonder Molecule: A Crystal Engineering Point of View. *Crystal Growth and Design*, 18(9), 5690–5711. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00646>
- Sanphui, P., & Bolla, G. (2018b). Curcumin, a Biological Wonder Molecule: A Crystal Engineering Point of View. *Crystal Growth & Design*, 18(9), 5690–5711. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00646>

- Sanphui, P., Goud, N. R., Khandavilli, U. B. R., Bhanoth, S., & Nangia, A. (2011). New polymorphs of curcumin. *Chemical Communications*, 47(17), 5013. <https://doi.org/10.1039/c1cc10204d>
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics*, 2012(12), 1–10. <https://doi.org/10.5402/2012/195727>
- Schmidt-Naake, G., Frendel, A., Drache, M., & Janke, G. (2001). Mechanochemical Modification of Polystyrene and Polymethylmethacrylate. *Chemical Engineering & Technology*, 24(9), 889–894. [https://doi.org/10.1002/1521-4125\(200109\)24:9<889::AID-CEAT889>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1521-4125(200109)24:9<889::AID-CEAT889>3.0.CO;2-6)
- Senogles, E., & Thomas, R. A. (1978). Hydrogen bonding effects in the polymerization of N-vinyl pyrrolidone. *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition*, 16(11), 555–562. <https://doi.org/10.1002/pol.1978.130161101>
- Skowrya, J., Pietrzak, K., & Alhnan, M. A. (2015). Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.11.009>
- Smith, A. P., Shay, J. S., Spontak, R. J., Balik, C. M., Ade, H., Smith, S. D., & Koch, C. C. (2000). High-energy mechanical milling of poly(methyl methacrylate), polyisoprene and poly(ethylene-alt-propylene). *Polymer*, 41(16), 6271–6283. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(99\)00830-7](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(99)00830-7)
- Srimal, R. C., & Dhawan, B. N. (1973). Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent. In *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 25(6), 447–452. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1973.tb09131.x>
- Srinarong, P., De Waard, H., Frijlink, H. W., & Hinrichs, W. L. J. (2011). Improved dissolution behavior of lipophilic drugs by solid dispersions: The production process as starting point for formulation considerations. In *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(9), 1121–1140. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.598147>
- Suknuntha, K., S. Jones, D., & Tantishaiyakul, V. (2012). Properties of felodipine-poly(vinylpyrrolidone) solid dispersion films and the impact of solvents. *ScienceAsia*, 38(2), 188. <https://doi.org/10.2306/scienceasia1513-1874.2012.38.188>
- Sun, X. Z., Williams, G. R., Hou, X. X., & Zhu, L. M. (2013). Electrospun curcumin-loaded fibers with potential biomedical applications. *Carbohydrate Polymers*, 94(1), 147–153. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.12.064>
- Sun, Y. E., Tao, J., Zhang, G. G. Z., & Yu, L. (2010). Solubilities of crystalline drugs in polymers: An improved analytical method and comparison of solubilities of indomethacin and nifedipine in

- PVP, PVP/VA, and PVAc. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(9), 4023–4031.  
<https://doi.org/10.1002/jps.22251>
- Taylor, L. S., & Zhang, G. G. Z. (2016). Physical chemistry of supersaturated solutions and implications for oral absorption. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 101(1), 122–142.  
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.03.006>
- Taylor, L. S., & Zografi, G. (1997). Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *Pharmaceutical Research*, 14(12), 1691–1698. <https://doi.org/10.1023/A:1012167410376>
- Thorat, Alpana A., & Dalvi, S. V. (2014). Particle formation pathways and polymorphism of curcumin induced by ultrasound and additives during liquid antisolvent precipitation. *CrystEngComm*, 16(48), 11102–11114. <https://doi.org/10.1039/C4CE02021A>
- Thorat, Alpana Ankush, & Dalvi, S. V. (2015). Solid-State Phase Transformations and Storage Stability of Curcumin Polymorphs. *Crystal Growth & Design*, 15(4), 1757–1770.  
<https://doi.org/10.1021/cg501814q>
- Tobyn, M., Brown, J., Dennis, A. B., Fakes, M., Gao, Q., Gamble, J., Khimyak, Y. Z., McGeorge, G., Patel, C., Sinclair, W., Timmins, P., & Yin, S. (2009). Amorphous drug-PVP dispersions: Application of theoretical, thermal and spectroscopic analytical techniques to the study of a molecule with intermolecular bonds in both the crystalline and pure amorphous state. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(9), 3456–3468. <https://doi.org/10.1002/jps.21738>
- Tong, P., & Zografi, G. (2004). Effects of water vapor absorption on the physics and chemical stability of amorphous sodium indomethacin. *AAPS PharmSciTech*, 5(2), 1–8.  
<https://doi.org/10.1208/pt050226>
- Tunney, M. M., & Gorman, S. P. (2002). Evaluation of a poly(vinyl pyrrolidone)-coated biomaterial for urological use. *Biomaterials*, 23(23), 4601–4608.  
[https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00206-5](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00206-5)
- Turnbull, D. (1956). Phase Changes. In *Solid state physics*, 155, 225–306.  
[https://doi.org/10.1016/S0081-1947\(08\)60134-4](https://doi.org/10.1016/S0081-1947(08)60134-4)
- Tyona, M. D. (2013). A theoretical study on spin coating technique. *Advances in Materials Research*, 2(4), 195–208. <https://doi.org/10.12989/amr.2013.2.4.195>
- Ueda, K., Higashi, K., Yamamoto, K., & Moribe, K. (2014). The effect of HPMCAS functional groups on drug crystallization from the supersaturated state and dissolution improvement. *International*

- Journal of Pharmaceutics*, 464(1–2), 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.01.005>
- Unni, A. B., Winkler, R., Duarte, D. M., Tu, W., Chat, K., & Adrjanowicz, K. (2022). Vapor-Deposited Thin Films: Studying Crystallization and  $\alpha$ -relaxation Dynamics of the Molecular Drug Celecoxib. *The Journal of Physical Chemistry B*, 126(20), 3789–3798. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.2c01284>
- Valenti, S., Arioli, M., Jamett, A., Tamarit, J. L., Puiggalí, J., & Macovez, R. (2023). Amorphous solid dispersions of curcumin in a poly(ester amide): Antiplasticizing effect on the glass transition and macromolecular relaxation dynamics, and controlled release. *International Journal of Pharmaceutics*, 644, 123333. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123333>
- Van Den Mooter, G., Augustijns, P., Blaton, N., & Kinget, R. (1998). Physico-chemical characterization of solid dispersions of temazepam with polyethylene glycol 6000 and PVP K30. *International Journal of Pharmaceutics*, 164(1–2), 67–80. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)00401-8](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(97)00401-8)
- Van den Mooter, G., Wuyts, M., Blaton, N., Busson, R., Grobet, P., Augustijns, P., & Kinget, R. (2001). Physical stabilisation of amorphous ketoconazole in solid dispersions with polyvinylpyrrolidone K25. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(3), 261–269. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(00\)00173-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(00)00173-1)
- Vo, C. L. N., Park, C., & Lee, B. J. (2013). Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. In *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85(3B), 799–813. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.09.007>
- Vogel, H. A., & Pelletier, J. (1815). Curcumin-biological and medicinal properties. *J. Pharma*, 2(50), 24–29.
- Wang, Y., Zhao, X., Tian, Y., Wang, Y., Jan, A. K., & Chen, Y. (2017). Facile Electrospinning Synthesis of Carbonized Polyvinylpyrrolidone (PVP)/g-C<sub>3</sub>N<sub>4</sub> Hybrid Films for Photoelectrochemical Applications. *Chemistry - A European Journal*, 23(2), 419–426. <https://doi.org/10.1002/chem.201604468>
- Wegiel, L. A., Zhao, Y., Mauer, L. J., Edgar, K. J., & Taylor, L. S. (2014). Curcumin amorphous solid dispersions: the influence of intra and intermolecular bonding on physical stability. In *Pharmaceutical Development and Technology*, 19(8), 976–986. <https://doi.org/10.3109/10837450.2013.846374>
- Willart, J. F., Caron, V., & Descamps, M. (2007). Transformations of crystalline sugars upon milling. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 90(1), 125–130. <https://doi.org/10.1007/s10973-007-8485-x>

- Willart, J. F., & Descamps, M. (2008). Solid state amorphization of pharmaceuticals. *Molecular Pharmaceutics*, 5(6), 905–920. <https://doi.org/10.1021/mp800092t>
- Yang, Z., Nollenberger, K., Albers, J., Moffat, J., Craig, D., & Qi, S. (2014). The effect of processing on the surface physical stability of amorphous solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 88(3), 897–908. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.07.013>
- Yuan, X., Xiang, T.-X., Anderson, B. D., & Munson, E. J. (2015). Hydrogen Bonding Interactions in Amorphous Indomethacin and Its Amorphous Solid Dispersions with Poly(vinylpyrrolidone) and Poly(vinylpyrrolidone- co -vinyl acetate) Studied Using <sup>13</sup>C Solid-State NMR. *Molecular Pharmaceutics*, 12(12), 4518–4528. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00705>
- Zhang, J., Guo, M., Luo, M., & Cai, T. (2023). Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(4), 100834. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2023.100834>
- Zhu, D. A., Zografi, G., Gao, P., Gong, Y., & Zhang, G. G. Z. (2016). Modeling Physical Stability of Amorphous Solids Based on Temperature and Moisture Stresses. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(9), 2932–2939. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.029>







# Chapitre II

## Méthodes

# 1. Techniques de formulation des mélanges curcumine/poly(*N*-vinylpyrrolidone)

## 1.1. Broyage à billes

Deux techniques de broyage différentes (cryo-broyage oscillant et broyage planétaire de haute énergie) ont été utilisées au cours de cette thèse pour formuler la curcumine à l'état vitreux et les mélanges curcumine/poly(*N*-vinylpyrrolidone) (PVP).

### 1.1.1 Cryo-broyage

Un cryo-broyeur *CryoMill* commercialisé par *Retsch* (cf. Figure II. 1) a été utilisé pour la formulation de la curcumine sous son état amorphe. Il est composé de deux bras vibrants, l'un porteur de la jarre de broyage et l'autre du contre poids. La jarre utilisée est en oxyde de zirconium, de volume interne 50 mL. Une bille de broyage, elle aussi en oxyde de zirconium, de 20 mm de diamètre et de 28,67 g est utilisée. L'oxyde de zirconium est reconnu pour sa grande résistance à l'usure et aux chocs. La jarre s'introduit dans une cavité dans laquelle circule l'azote liquide ce qui permet un broyage à une température proche de -196 °C. L'étanchéité de la jarre permet de réaliser des broyages à sec.



Figure II. 1 : Cryo-broyeur (gauche) et sa jarre de broyage (droite).

Le protocole de broyage est le suivant :

- Environ 1,1 gramme de curcumine est placé dans la jarre avec la bille.
- La jarre est refroidie à la température de broyage pendant 5 min lors desquelles la fréquence de vibration est fixée à 5 Hz.
- Six cycles successifs de broyage sont réalisés : 5 minutes de broyage à 30 Hz suivies de 5 minutes de pause à 5 Hz (afin d'éviter que la bille ne se fige) pour une durée effective de

broyage totale de 30 min. Il faut noter que, même si l'utilisation de l'azote liquide doit éviter les échauffements liés aux chocs répétés, cette pause permet de limiter au maximum les variations de températures.

- La jarre est ensuite réchauffée à température ambiante avant d'être ouverte pour éviter la condensation de l'eau sur l'échantillon.
- L'échantillon est récupéré et stocké à 6 °C dans un flacon en verre hermétiquement fermé.

### 1.1.2 Broyage planétaire

La formulation des mélanges est faite à température ambiante à l'aide d'un broyeur planétaire de haute énergie PULVERISETTE 7 commercialisé par *Fritsch* (cf. Figure II. 2). Il est composé d'un disque tournant sur lequel deux jarres de broyage de 45 mL sont fixées. Les jarres, en oxyde de zirconium, peuvent accueillir sept billes de 15 mm de diamètre et de 10,51 g faites du même matériau. La rotation du disque et des jarres est inversée conférant ainsi aux billes une trajectoire chaotique liée aux forces centrifuges antagonistes (cf. Figure II. 2). Les vitesses de rotation du disque et de la jarre sont identiques et sont fixées à 400 tr·min<sup>-1</sup>. La forte intensité des chocs lors du broyage induit une hausse de la température d'environ 10 °C, c'est pourquoi une pause est réalisée entre chaque cycle de broyage pour permettre à la jarre de se refroidir.

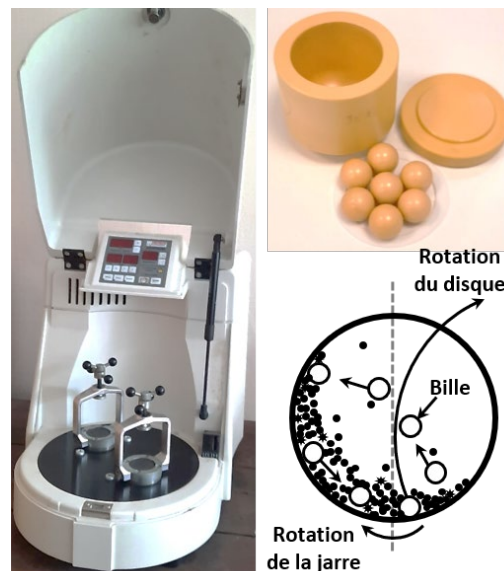


Figure II. 2 : Broyeur planétaire (gauche) et sa jarre de broyage (haut). Le schéma représente les mouvements du disque, de la jarre et des billes qui conduisent au broyage de l'échantillon.

Pour la formulation des mélanges le protocole utilisé est le suivant :

- 1 gramme d'un mélange physique de PVP et de curcumine (5 %, 10 %, 20 %, 50 %, 70 % et 90 % en masse de curcumine) est incorporé dans la jarre ainsi que sept billes de broyage (rapport massique entre billes et échantillon : 75 :1).
- 30 cycles successifs constitués de 20 min de broyage à  $400 \text{ tr}\cdot\text{min}^{-1}$  suivies d'une pause de 10 min sont réalisés pour une durée de broyage effective de 10h. Entre chaque cycle, le sens de rotation des jarres est inversé.
- L'échantillon est ensuite récupéré et stocké à  $6 \text{ }^\circ\text{C}$  dans un flacon en verre hermétiquement fermé.

## **1.2. Évaporation de solvant**

Une deuxième méthode de formulation est utilisée pour obtenir des mélanges. Cette méthode se fait par évaporation de solvant dans un évaporateur rotatif relié à un cryostat et une pompe à vide (cf. Figure II. 3). Un mélange de solvant 50 :50 en masse de dichlorométhane (DCM) et de méthanol (MeOH) est utilisé pour dissoudre efficacement et rapidement le PVP et la curcumine. Les solvants sont ensuite évaporés à  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  et sous pression réduite (entre 800 et 50 mbar). Les solvants se condensent au contact du tube réfrigérant et sont récupérés dans le ballon de récupération. Le cryostat fixe la température du liquide de refroidissement à  $11 \text{ }^\circ\text{C}$  pour s'assurer que la totalité des vapeurs se condensent et ne passent pas dans la pompe à vide. La vitesse de rotation du ballon contenant l'échantillon doit être suffisante (entre 150 et  $200 \text{ tr}\cdot\text{min}^{-1}$ ) pour assurer une bonne agitation lors du processus d'évaporation. Pour permettre l'évaporation des solvants résiduels, l'échantillon est retiré de l'évaporateur rotatif puis placé sous vide (0,06 mbar) durant toute une nuit.

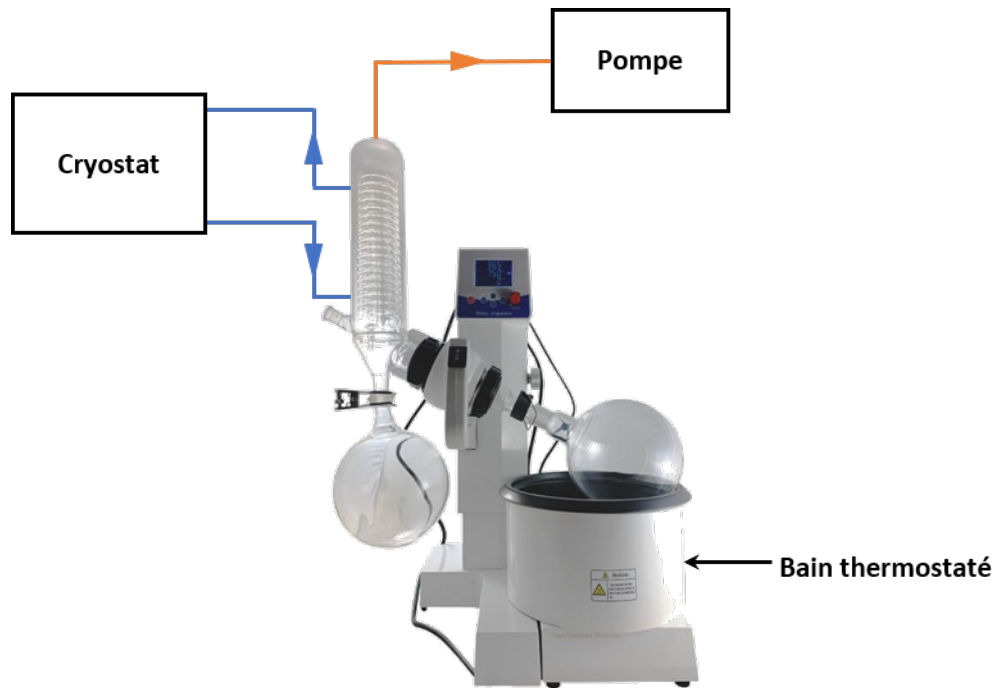


Figure II. 3 : Schéma d'un évaporateur rotatif.

Le protocole de formulation par évaporation de solvant est le suivant :

- 1 gramme d'un mélange physique de PVP et de curcumine (5 %, 10 %, 20 %, 50 %, 70 % ou 90 % en masse de curcumine) est dissous sous agitation dans un ballon contenant 100 mL du mélange de solvant (50 :50 en masse de MeOH et DCM), protégé de la lumière avec de l'aluminium.
- Les solvants sont évaporés à l'aide de l'évaporateur rotatif dans un bain thermostaté de 40 °C. La pression est progressivement diminuée de 800 mbar à 50 mbar.
- Une fois qu'un solide est formé, le ballon contenant l'échantillon est retiré de l'évaporateur rotatif et placé sur une rampe sous vide (0,06 mbar) toute une nuit à température ambiante.
- L'échantillon solide est ensuite extrait du ballon et stocké à 6 °C dans un flacon en verre hermétiquement fermé.

## 2. Techniques d'analyses

Le principe de fonctionnement des techniques de caractérisations des échantillons utilisées au cours de la thèse et les protocoles sont résumés dans la suite de ce chapitre.

## 2.1. Techniques d'analyses chimiques

### 2.1.1 Chromatographie d'exclusion stérique

La chromatographie d'exclusion stérique (SEC) est une technique de caractérisation permettant de séparer les macromolécules en fonction de leur volume de giration et d'accéder à la masse molaire moyenne en nombre et en masse (relative à un étalon) des polymères analysés ainsi qu'à leur dispersité. Le principe est le suivant : le polymère est dissous dans une phase mobile et passé au travers d'une colonne remplie d'une phase stationnaire. Le temps de rétention des molécules à l'intérieur de la colonne dépend uniquement de la taille des macromolécules. Un détecteur à la sortie (en général un réfractomètre) permet de déterminer la présence de macromolécules. Il apparaît alors sur le chromatogramme un pic dont la position est représentative de la masse molaire et dont la largeur est représentative de la dispersité. Plus la largeur de ce pic est importante et plus la dispersité est élevée (cf. Figure II. 4).

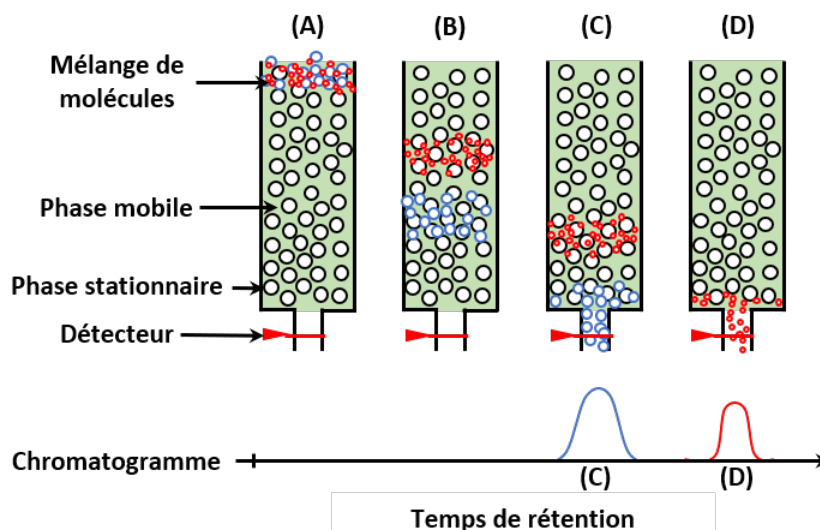


Figure II. 4 : Schéma du principe de fonctionnement d'une SEC. Sur le chromatogramme (C) et (D) représentent le signal issu du réfractomètre.

La SEC utilisée est composée de trois colonnes Agilent PLgel 100A, 500A et 10E4A ( $500\text{-}450000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), d'une pompe Agilent série 1260, d'un dégazeur et d'un passeur automatique couplés à un détecteur réfractométrique différentiel Wyatt Optilab. Environ 10 mg de polymère sont dissous dans 3 mL d'une solution de diméthylformamide (DMF) contenant 1 % en volume de toluène et  $1\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  de LiBr. Le toluène est utilisé ici comme marqueur : le pic observé sur le chromatogramme étant fin et intense, il permet de vérifier la cohérence des résultats obtenus et de calibrer les temps de rétention. La solution contenant le polymère est ensuite filtrée avec un filtre PTFE de  $0,45\text{ }\mu\text{m}$  puis 2 mL sont prélevés et placés dans un pilulier avec un septum pré-percé. L'analyse SEC est réalisée à  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  avec une solution de DMF contenant  $1\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  de LiBr comme phase mobile. Le flux est fixé à  $0,7\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  et un volume de  $100\text{ }\mu\text{L}$ , prélevé dans le pilulier, est injecté. Avant chaque série d'analyses, l'appareil est calibré avec



différents poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA) avec des masses molaires comprises entre 2180 et 106 000 g·mol<sup>-1</sup>.

### 2.1.2 Chromatographie en phase liquide à haute performance

Tout comme la SEC, la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) permet de séparer les molécules contenues dans une solution. Le principe de cette technique repose non plus sur la taille des molécules mais sur leur affinité avec la phase stationnaire de la colonne chromatographique. Les composés en solution sont élués alors en fonction de leurs interactions avec les phases mobile et stationnaire. Un détecteur, qui est ici un détecteur ultraviolet (UV), à la sortie de la colonne permet de détecter les différentes molécules (cf. Figure II. 5). Un pic représentatif de chaque espèce chimique est alors visible sur le chromatogramme.

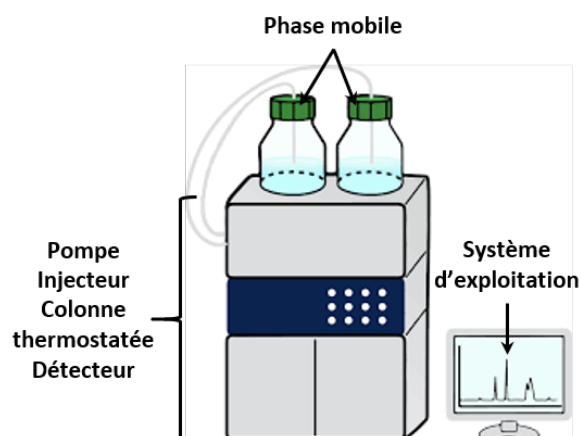


Figure II. 5 : Schéma d'une HPLC.

L'HPLC utilisée est composée d'une pompe, d'un dégazeur, d'un passeur automatique et d'un détecteur UV. Une colonne C18 phase inverse de chez (*Phenomenex*; dimension : 100 × 4,6 mm; taille des pores : 110 Å; taille des particules : 5 μm) est utilisée. La colonne est maintenue à 25 °C, la longueur d'onde du détecteur est fixée à 325 nm et 20 μL de solution à analyser sont injectés. Le protocole utilisé est tiré des travaux de Esatbeyoglu *et al.* (2015). Un gradient de solvants (A) d'une solution aqueuse de 0,1 % d'acide formique et (B) d'acétonitrile compose la phase mobile. L'évolution du gradient de solvant lors de l'analyse est décrite sur la Figure II. 6. Au cours de la première minute, la quantité de (B) est fixée à 20 % v/v puis augmente linéairement jusque 50 % v/v durant les 59 min qui suivent. La quantité de (B) augmente alors en 5 min jusque 90 % v/v, est maintenue constante pendant 5 min puis diminue jusque 20 % v/v en 2 min. La quantité de (B) est finalement maintenue à 20 % v/v pendant 8 min. Le flux de phase mobile est fixé à 0,7 mL·min<sup>-1</sup> durant toute l'expérience.

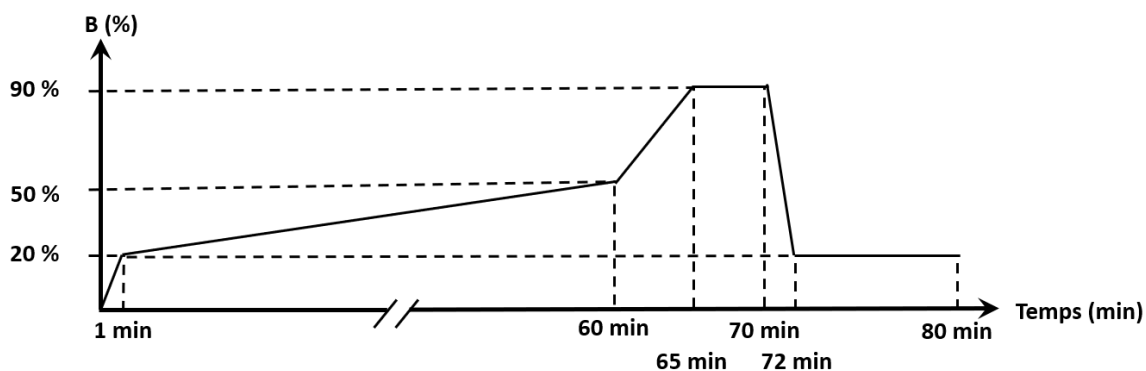


Figure II. 6 : Schéma représentatif du gradient de solvant appliqué lors de l'analyse HPLC.

Dans ce travail de thèse, l'HPLC est utilisée pour étudier la cinétique de dégradation thermique de la curcumine pure ou en présence de PVP après des recuits à différentes températures. Dans un premier temps, une gamme étalon de curcumine dissoute dans de l'acétonitrile composée de sept échantillons de concentrations comprises entre  $9,6 \times 10^{-2} \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  et  $2,4 \times 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  est préparée et analysée par HPLC. L'évolution de l'aire du pic d'absorbance apparaissant à 44 min sur les chromatogrammes et correspondant à la curcumine est mesurée dans chaque cas et reportée en fonction de la concentration en curcumine de la solution sur la Figure II. 7.

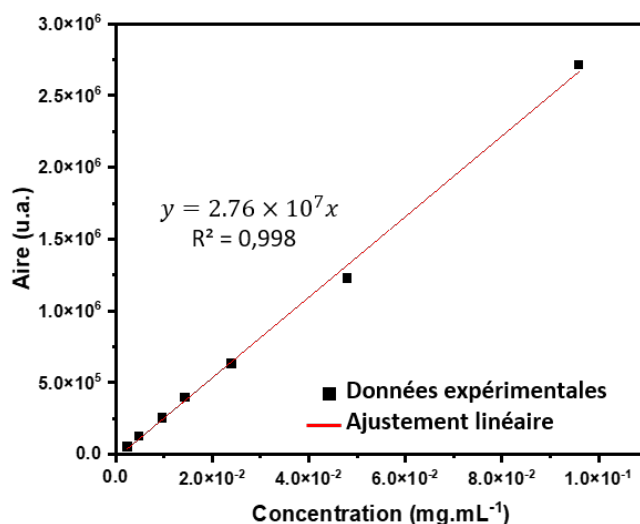


Figure II. 7 : Droite d'étalonnage de l'HPLC pour la quantification de la curcumine.

Les points sont ajustés par une droite de régression sur tout le domaine de concentration, étudiées avec un  $R^2$  égal à 0,998. Cette droite servira de droite d'étalonnage pour quantifier la curcumine non dégradée après un traitement thermique. Ces échantillons sont préparés suivant deux protocoles différents selon qu'il s'agisse de curcumine pure ou d'un mélange de curcumine et de PVP. Pour la préparation des échantillons de curcumine cristalline et amorphe, six échantillons d'environ 4 mg de

curcumine (amorphe ou cristalline) sont recuits, en capsule hermétique fermée, dans un four (Crystal Brider) à une température de recuit  $T_r$  ( $T_r = 90\text{ °C}$ ,  $120\text{ °C}$  ou  $150\text{ °C}$ ) durant un temps de recuit  $t_r$  ( $t_r = 10\text{ min}$ ,  $30\text{ min}$ ,  $60\text{ min}$ ,  $120\text{ min}$ ,  $240\text{ min}$  ou  $480\text{ min}$ ) et un duplicata est réalisé. Après recuit, la capsule est ouverte puis plongée dans un pilulier contenant 5 mL d'acétonitrile. Lorsque l'échantillon est complètement dissous (vérification à l'œil nu), la solution est diluée 20 fois avec de l'acétonitrile. Enfin, la solution fille est filtrée sur filtre PTFE de  $0,45\text{ }\mu\text{m}$  et placée dans un pilulier de 2 mL avec un septum pré-percé pour analyse HPLC. Lors de l'analyse, l'aire du pic, apparaissant à 44 min sur le chromatogramme, est mesurée et la concentration de curcumine correspondante est déterminée à l'aide de la droite d'étalonnage. En comparant avec la concentration initiale, calculée à partir de la masse d'échantillon initiale, cela permet de déduire le taux de dégradation.

Pour la préparation des mélanges curcumine/PVP, le protocole diffère légèrement du protocole précédent. Après recuit des échantillons de mélange dans le four, les capsules sont ouvertes et plongées dans 1 mL d'EtOH puis la solution est immergée dans un bain à ultra-sons jusqu'à dissolution totale de la poudre dans le solvant. 5 mL d'acétonitrile sont ajoutés puis la solution est diluée 20 fois avec de l'acétonitrile. La suite du protocole est identique au protocole de préparation de la curcumine pure. Un triplicata est réalisé.

### **2.1.3 Résonance magnétique nucléaire**

La résonance magnétique nucléaire est une méthode poussée de détermination de la structure chimique des molécules.

Dans ce travail, la RMN du liquide est principalement utilisée pour vérifier la structure. Les analyses sont réalisées sur une RMN 300 MHz (*Brucker*) qui dispose d'un passeur d'échantillons. Environ 5 mg de PVP ou de curcumine sont dissous dans 500  $\mu\text{L}$  de solvant (DMSO ou chloroforme deutéré) dans un tube RMN ( $L = 178\text{ mm}$ ;  $\varnothing = 4,95\text{ mm}$ ). 64 acquisitions sont réalisées pour améliorer le rapport signal/bruit et un temps de relaxation de 1 s est imposé pour accroître la résolution des spectres.

## **2.2. Techniques d'analyses physiques**

### **2.2.1 Sorption dynamique de vapeur**

La sorption dynamique de vapeur (DSV) est une technique gravimétrique pour la mesure des interactions des vapeurs avec les solides. Dans ce travail, la vapeur d'intérêt est l'eau en raison de la présence de l'humidité dans l'air ambiant.

L'échantillon à analyser est placé sur une microbalance elle-même dans une enceinte dans laquelle l'atmosphère est contrôlée (pression, taux d'humidité et température connus). La microbalance mesure ainsi l'absorption de la vapeur d'eau sur l'échantillon et permet d'étudier la cinétique de reprise en eau de l'échantillon.

Une DSV Q5000 SA (*TA instruments*) est utilisée. Elle est constituée d'une microbalance dans laquelle l'échantillon et la référence (nacelle vide) sont positionnés dans une enceinte où la température et le taux d'humidité sont contrôlés. Environ 7 mg de PVP sont placés directement dans la nacelle. Dans un premier temps, la température est fixée à 60 °C et le taux d'humidité à 0 % pour éliminer l'eau absorbée lors du positionnement de la nacelle. Une fois l'humidité résiduelle de l'échantillon de PVP éliminée et la masse stabilisée, la température est rapidement diminuée à 25 °C et le taux d'humidité est rapidement augmenté (moins d'une minute) jusqu'à 70 %. Toutes les analyses sont réalisées à pression atmosphérique, le flux d'azote qui balaye la balance et la référence est fixé à 200 mL·min<sup>-1</sup> et les cinétiques sont suivies pendant 500 min. Avant chaque analyse, l'échantillon de PVP est séché à 150 °C dans un four pendant 30 min.

### **2.2.2 Analyse thermogravimétrique**

L'analyse thermogravimétrique (ATG) est une technique utilisée pour étudier les pertes de masse d'un échantillon (sublimation, vaporisation, départ d'eau) et évaluer sa stabilité thermique (Wilkie, 1999)(Chen *et al.*, 2014). L'ATG peut être couplée avec d'autres techniques comme un détecteur infrarouge ou une GC-MS (chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse) (Wilkie, 1999) pour directement étudier les réactions de dégradation et les sous-produits formés lors de la chauffe.

Une ATG Q500 de *TA instruments* a été utilisée pour l'analyse thermique de tous les échantillons. L'appareil est au préalable calibré en température en mesurant le point de Curie de l'alumel et du nickel fournis par le constructeur, puis en masse en utilisant l'option « tare : compensation » de la balance. Entre 2 et 4 mg sont directement placés sur la nacelle en platine de la thermobalance de sensibilité 100 ng et de précision 0,01 %. Un recuit de 5 min à 50 °C est réalisé puis une chauffe entre 50 °C et 500 °C est appliquée à une vitesse de chauffe de 10 °C·min<sup>-1</sup>. Tout au long de l'expérience, l'échantillon et la thermobalance sont balayés par un flux d'azote sec (50 mL·min<sup>-1</sup>). Enfin, la nacelle est nettoyée au chalumeau après chaque utilisation pour éliminer toute trace de résidu calciné.

### 2.2.3 Analyse enthalpique différentielle à balayage

L'analyse enthalpique différentielle à balayage (DSC) est une technique d'analyse calorimétrique basée sur la mesure des différences de flux de chaleur entre un échantillon et une référence inerte, ce qui permet d'observer les évènements et les réactions s'accompagnant d'une variation de flux de chaleur (cristallisation, fusion, évaporation, dissolution, etc.). Les analyses DSC peuvent être réalisées aussi bien lors d'une isotherme que lors d'une rampe en température.

Une DSC Q200 (TA instruments), dotée d'un système de refroidissement (« Refrigerated Cooling System » : RCS 90), est utilisée pour les analyses calorimétriques et l'établissement des diagrammes de phases et d'états. Cette DSC permet un bon contrôle de la température pour des analyses comprises entre -90 °C et 550 °C et fonctionne suivant le principe de l'analyse différentielle où l'échantillon et la référence sont placés dans les mêmes conditions. Mise à part pour quelques études bien particulières, dont les protocoles seront détaillés par la suite, les analyses DSC sont réalisées en capsule ouverte en aluminium dans lesquelles entre 2 et 4 mg d'échantillon sont introduits. La capsule est placée dans le four avec une référence (capsule vide). L'expérience est réalisée sous flux d'azote sec (50 mL·min<sup>-1</sup>). Deux cycles successifs de chauffe à 5 °C·min<sup>-1</sup> entre 20 °C et 210 °C suivie d'un refroidissement à 10 °C·min<sup>-1</sup> jusque 20 °C sont réalisés. Les températures de transition vitreuse et de fusion sont respectivement relevées pendant la transition vitreuse (méthode des tangentes) et au début la fusion (onset).

Un bon moyen d'améliorer la compréhension des phénomènes observés est de réaliser des analyses DSC modulées en température (MDSC) qui ont pour but de séparer les contributions liées à la température (fusion, recristallisation, ect.) de celles liées à la vitesse de changement de la température ( $T_g$ ). En effet, en appliquant une variation sinusoïdale de température en fonction du temps (exemple :  $\pm 0,531$  °C/40 s) il est possible de séparer les contributions réversibles des contributions non réversibles. Trois flux sont ainsi obtenus : le flux de chaleur total, le flux de chaleur réversible et le flux de chaleur non réversible. Le flux de chaleur est exprimé ainsi :

$$\phi = \frac{dQ}{dt} \quad \text{équation II.1}$$

Avec  $Q$  la quantité de chaleur et  $t$  le temps. De plus la chaleur spécifique peut être définie par :

$$C_p = \frac{\Delta Q}{\Delta T} \quad \text{équation II.2}$$

Où  $T$  est la température. Le flux de chaleur s'exprime donc suivant deux cas :

- En absence de tout évènement thermique non réversible :

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

- En présence d'au moins un évènement thermique non réversible :

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

Avec  $\frac{dT}{dt}$  la vitesse de chauffe.  $C_p \left( \frac{dT}{dt} \right)$  représente les contributions des évènements thermiques réversibles au flux de chaleur total tandis que le terme  $f(t, T)$  celui des contributions des évènements thermiques non réversibles au flux de chaleur total. Pour déterminer le flux de chaleur des évènements réversibles, une modulation de température est appliquée lors de la chauffe. Le flux de chaleur des évènements non réversibles résulte de la différence entre le flux de chaleur total et le flux de chaleur réversible. Les analyses MDSC suivent le même protocole que les analyses DSC avec une pulsation en température sinusoïdale de  $\pm 0,531$  °C/40 s.

Les mesures d'enthalpie et de température sont calibrées avant chaque série de mesure à partir de la fusion de l'indium enregistrée lors d'une chauffe à  $5$  °C·min<sup>-1</sup> et, dans le cas des analyses MDSC, la calibration de la chaleur spécifique est réalisée à partir de l'évolution de la chaleur spécifique du saphir enregistrée dans les mêmes conditions de modulation que les expériences.

#### 2.2.4 Diffraction des rayons X sur poudre

La diffraction des rayons X sur poudre (DRXP) est une technique de caractérisation structurale non destructive principalement utilisée dans ce travail pour la détection de cristaux dans une matrice amorphe (Deshkar & Satpute, 2019; Mai *et al.*, 2021). Typiquement, sur un appareil DRXP utilisé en laboratoire, la limite de détection se situe autour de 1-5 % en masse de cristal (Surana & Suryanarayanan, 2000; Suryanarayanan, 2013).

Les rayons X sont diffractés par les atomes ou les molécules qui composent la matière cristalline lorsque l'angle  $\theta$  entre le faisceau incident et la distance entre plans atomiques du cristal  $d_{hkl}$  satisfait la loi de Bragg :

$$2d_{hkl} \sin\theta = n\lambda \quad \text{équation II.5}$$

Avec  $\lambda$  la longueur d'onde du faisceau incident et  $n$ , l'ordre de réflexion qui est un nombre entier. Une raie de diffraction est alors observée. La position de ces raies renseigne directement sur la maille cristalline du matériau analysé ce qui permet d'identifier la structure et le polymorphisme du matériau. Dans le cas d'un matériau amorphe, l'absence de réseau ordonné implique la formation d'un ou de plusieurs halos de diffusion liés aux distances caractéristiques des molécules ou des atomes le constituant. Par exemple, en analysant un polymère, on observe souvent deux halos : un halo

représentatif des distances entre les différentes chaînes de polymère et un halo représentatif de la distance entre les maillons des chaînes.

Les études DRXP sont réalisées sur un diffractomètre *Panalytical Xpert Pro* équipé d'un tube anticathode de cuivre émettant un faisceau de rayons X de longueur d'onde  $\lambda_1 = 1,5404 \text{ \AA}$  et  $\lambda_2 = 1,5540 \text{ \AA}$  et d'un détecteur *Xcelerator* (cf. Figure II. 8).

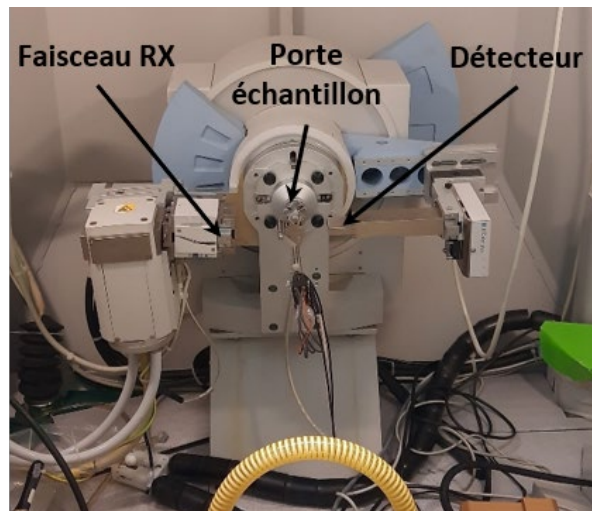


Figure II. 8 : Photo du diffractomètre.

Les expériences de DRXP sont réalisées sur des capillaires en verre de 0,7 mm remplis de poudre sur une hauteur d'au moins 3 cm et scellés. Le capillaire est ensuite placé sur le porte échantillon et mis en rotation lors de l'acquisition du diffractogramme. L'acquisition se fait à température ambiante sur une plage angulaire de  $5^\circ$  à  $60^\circ$  à raison de 50 s par point avec un pas de  $0,0167^\circ$ . L'appareil est calibré avant chaque série de mesures avec un échantillon de NAC ( $\text{Na}_2\text{CaAl}_2\text{F}_{14}$ ) sur un domaine angulaire allant de  $12^\circ$  à  $102^\circ$ .

### 2.2.5 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) est une technique de caractérisation de la matière basée sur l'absorption par l'échantillon d'un rayonnement infrarouge. Les fonctions et groupements chimiques sont ainsi déterminés par l'absorption des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques lorsque l'énergie du faisceau est égale à l'énergie de vibration de la molécule (Shah *et al.*, 2006). Le domaine infrarouge compris de  $400 \text{ cm}^{-1}$  à  $4000 \text{ cm}^{-1}$  est le domaine d'énergie de vibration de la plupart des molécules. La spectroscopie IRTF permet aussi d'étudier les interactions entre molécules. L'échantillon peut se présenter sous forme de gaz, de liquide ou de solide.

Lors de l'analyse, un faisceau de lumière infrarouge de longueur d'onde 1064 nm passe au travers d'un cristal de séléniure de zinc, de telle sorte qu'il est reflété au moins une fois sur la surface interne en contact avec l'échantillon (cf. Figure II.9). Cette Réflexion Totale Atténuée (ATR) forme l'onde évanescente qui se prolonge dans l'échantillon. La profondeur de pénétration dans l'échantillon se situe généralement entre 0,5  $\mu\text{m}$  et 2  $\mu\text{m}$ .

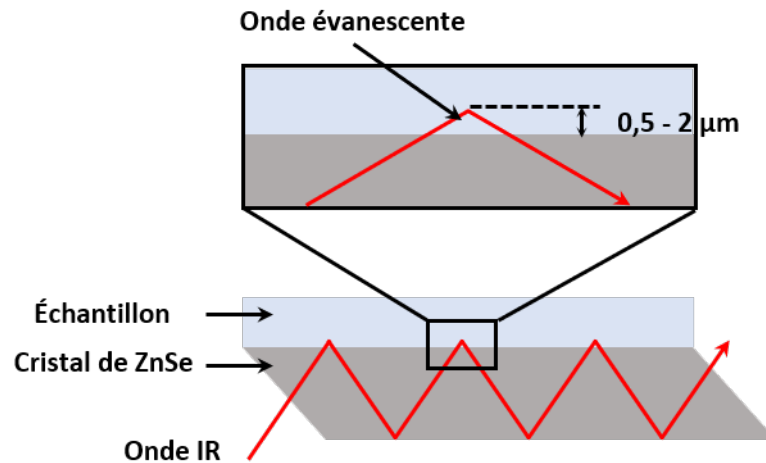


Figure II. 9 : Schéma représentant le principe de l'ATR.

Le spectrophotomètre utilisé est un *Spectrum II*, PerkinElmer capable d'effectuer des analyses sur une gamme comprise entre 400  $\text{cm}^{-1}$  et 4000  $\text{cm}^{-1}$  avec une résolution spatiale minimale de 1  $\text{cm}^{-1}$ . Les échantillons étudiés se présentent sous forme de poudre et sont directement placés sur le cristal de SeZn. En tout, huit acquisitions sont réalisées à température ambiante avec une résolution de 1  $\text{cm}^{-1}$ . Le spectre de l'air ambiant est établie avant chaque série de mesures puis toutes les 2 heures et est soustrait à chacun des spectres infrarouge obtenus.



## Références

- Chen, Z., Xia, Y., Liao, S., Huang, Y., Li, Y., He, Y., Tong, Z., & Li, B. (2014). Thermal degradation kinetics study of curcumin with nonlinear methods. *Food Chemistry*, *155*, 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.034>
- Deshkar, S., & Satpute, A. (2019). Formulation and optimization of curcumin solid dispersion pellets for improved solubility. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 36–46. <https://doi.org/10.22159/ijap.2020v12i2.34846>
- Esatbeyoglu, T., Ulbrich, K., Rehberg, C., Rohn, S., & Rimbach, G. (2015). Thermal stability, antioxidant, and anti-inflammatory activity of curcumin and its degradation product 4-vinyl guaiacol. *Food and Function*, *6*(3), 887–893. <https://doi.org/10.1039/c4fo00790e>
- Mai, N. N. S., Otsuka, Y., Goto, S., Kawano, Y., & Hanawa, T. (2021). Effects of polymer molecular weight on curcumin amorphous solid dispersion; at-line monitoring system based on attenuated total reflectance mid-infrared and near-infrared spectroscopy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *61*, 102278. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102278>
- Shah, B., Kakumanu, V. K., & Bansal, A. K. (2006). Analytical techniques for quantification of amorphous/crystalline phases in pharmaceutical solids. In *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *95*(8), 1641–1665. <https://doi.org/10.1002/jps.20644>
- Surana, R., & Suryanarayanan, R. (2000). Quantitation of crystallinity in substantially amorphous pharmaceuticals and study of crystallization kinetics by X-ray powder diffractometry. *Powder Diffraction*, *15*(1), 2–6. <https://doi.org/10.1017/S0885715600010757>
- Suryanarayanan, R. (2013). X-Ray Powder Diffractometry. In *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology, Fourth Edition* (pp. 3875–3887). CRC Press. <https://doi.org/10.1081/E-EPT4-100200014>
- Wilkie, C. A. (1999). TGA/FTIR: An extremely useful technique for studying polymer degradation. In *Polymer Degradation and Stability*, *66*(3), 301–306. [https://doi.org/10.1016/S0141-3910\(99\)00054-3](https://doi.org/10.1016/S0141-3910(99)00054-3)



Chapitre III

Synthèses et caractérisations du  
poly(*N*-vinylpyrrolidone)

Dans ce chapitre, seront présentées la synthèse et les caractérisations chimiques et physiques du poly(*N*-vinylpyrrolidone), excipient polymère utilisé dans ce travail de thèse pour la formulation des dispersions solides amorphes (DSA).

Après un rappel concernant les définitions et grandeurs caractéristiques des polymères, la technique de polymérisation radicalaire contrôlée utilisée pour la synthèse à façon des PVP sera présentée. Les protocoles de synthèse des polymères seront ensuite établis en s'intéressant principalement aux cinétiques de polymérisation pour s'assurer que le contrôle de la polymérisation est gardé au cours de la synthèse. Tous les protocoles sont détaillés à la toute fin de ce chapitre.

La caractérisation de nos polymères sera ensuite menée en commençant par l'étude de la stabilité chimique des PVP synthétisés par analyse thermogravimétrique (ATG). L'investigation de leurs propriétés thermodynamiques par analyse enthalpique différentielle à balayage (MDSC) est ensuite réalisée. Nous nous intéresserons principalement à l'impact de la dispersité du PVP sur sa température de transition vitreuse ( $T_g$ ). Enfin, la cinétique de reprise en eau sera étudiée par sorption dynamique de vapeur (DSV).

## 1. Généralités sur les polymérisations

### 1.1. Définition et grandeurs caractéristiques des polymères

Un polymère est un mélange de macromolécules constituées d'unités de répétition liées entre elles par des liaisons covalentes. Un polymère est issu de la polymérisation de monomères et peut être décrit à l'aide de différentes grandeurs :

- La masse molaire moyenne en nombre ( $\overline{M}_n$ ) :

$$\overline{M}_n = \frac{\sum_i n_i M_i}{\sum_i n_i} \quad \text{équation III.1}$$

Avec  $n_i$  et  $M_i$  respectivement le nombre de moles et la masse molaire des chaînes macromoléculaires de longueur  $i$ .  $\overline{M}_n$  représente le rapport entre la masse de l'échantillon et le nombre de moles de macromolécules qui constituent l'échantillon. C'est donc la moyenne des masses molaires des macromolécules dans l'échantillon de polymère pondérées par leur fraction molaire.

- La masse molaire moyenne en masse ( $\overline{M}_w$ ) :

$$\overline{M}_w = \frac{\sum_i n_i M_i^2}{\sum_i n_i M_i} = \frac{\sum_i m_i M_i}{\sum_i m_i} \quad \text{équation III.2}$$

Avec  $m_i$  la masse des chaînes macromoléculaires de longueur  $i$ . Elle représente la moyenne des masses molaires des macromolécules pondérées par leur fraction massique.

- La dispersité ( $\mathcal{D}$ ) :

$$\mathcal{D} = \frac{\overline{M_w}}{\overline{M_n}} \quad \text{équation III.3}$$

La dispersité représente la distribution des masses molaires des différentes chaînes macromoléculaires au sein d'un échantillon. Pour un polymère dans lequel toutes les chaînes macromoléculaires ont la même masse molaire,  $\overline{M_n}$  est égale à  $\overline{M_w}$  et  $\mathcal{D}$  est égale à 1.

- Le degré de polymérisation moyen en nombre ( $\overline{DP_n}$ ) :

$$\overline{DP_n} = \frac{\overline{M_n}}{M_0} \quad \text{équation III.4}$$

Avec  $M_0$  la masse molaire d'une unité de répétition. Il représente le nombre moyen d'unités de répétition par macromolécule dans un échantillon de polymère.

Les polymères peuvent être synthétisés par différentes voies. Parmi elles, peuvent être citées la polymérisation par étapes (polycondensation et polyaddition) ou la polymérisation en chaîne (polymérisation ionique, polymérisation coordinative et polymérisation radicalaire). Lors d'une polymérisation par étapes, les monomères possédant au moins deux groupes fonctionnels réagissent pour former des dimères puis des trimères et ainsi de suite jusqu'à former des chaînes macromoléculaires. La polymérisation en chaîne fait intervenir l'addition de monomères les uns à la suite des autres sur un site actif. À la différence de la polymérisation par étapes, les  $\overline{DP_n}$  atteints sont beaucoup plus importants et la polymérisation est plus rapide.

## 1.2. Polymérisation radicalaire conventionnelle

La polymérisation radicalaire est une technique de polymérisation en chaîne utilisée pour la synthèse de polymères à partir de monomères vinyliques. L'espèce active mise en jeu est un radical, c'est-à-dire, une molécule possédant un ou plusieurs électrons non appariés sur sa couche externe, ce qui lui confère une forte instabilité, une forte réactivité et une durée de vie très courte.

La polymérisation radicalaire se déroule en trois étapes (cf. Figure III. 1) :

**L'amorçage** se déroule en deux étapes successives. Dans un premier temps, des radicaux  $A^\bullet$  dit « primaires » sont formés. Ces radicaux primaires sont obtenus par rupture de liaisons chimiques provoquée par décomposition thermique, par irradiation ou par réaction d'oxydoréduction. Dans un second temps, un radical primaire s'additionne à un monomère  $M$  pour former le premier maillon de la chaîne macromoléculaire en formation  $AM^\bullet$ .

**La propagation** est l'étape principale de la polymérisation radicalaire au cours de laquelle les chaînes de polymère  $P_n^\bullet$  se forment par additions successives de monomères M sur le macro-radical.

**La terminaison** est l'étape finale de la polymérisation radicalaire. Elle peut subvenir par une réaction de dismutation pendant laquelle deux macro-radicaux réagissent pour former deux espèces non radicalaires différentes, *via* d'abord un transfert d'hydrogène puis une élimination formant une double liaison. La terminaison peut également se faire par recombinaison durant laquelle deux macro-radicaux en croissance s'additionnent pour former une liaison covalente.

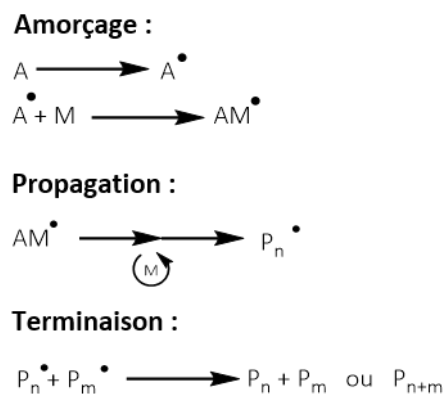


Figure III. 1 : Mécanisme de la polymérisation radicalaire conventionnelle.

Cette technique de polymérisation présente de nombreux avantages comme sa facilité de mise en œuvre, la tolérance des radicaux vis-à-vis des groupes fonctionnels et la possibilité d'utiliser les solvants protiques ou même l'eau comme milieu de polymérisation. Cependant, l'inconvénient majeur est la présence de nombreuses réactions de transfert et de terminaisons irréversibles. Ces réactions non souhaitées entraînent un manque de contrôle sur la masse molaire moyenne, la valeur de dispersité, la fonctionnalité des extrémités de chaînes et l'architecture macromoléculaire.

### 1.3. La polymérisation radicalaire par désactivation réversible (PRDR)

Le terme « polymérisation radicalaire par désactivation réversible (PRDR) » regroupe plusieurs techniques de polymérisation radicalaire développées afin de s'affranchir des problèmes induits par la polymérisation radicalaire conventionnelle. L'objectif de la PRDR est de limiter les réactions irréversibles de terminaison et de transfert dans le but de garder le contrôle de la polymérisation et ainsi obtenir des polymères de faible dispersité, de masse molaire moyenne prédictible et ayant une fonctionnalité des extrémités de chaîne connue et maîtrisée. La PRDR repose sur un équilibre d'activation/désactivation entre espèces actives (les radicaux) et espèces dormantes (donc inactives) incapables de propager la polymérisation. En maintenant ainsi une concentration faible en espèces

propagatrices actives, la formation réversible des chaînes dormantes devient prépondérante par rapport aux réactions irréversibles de transfert et de terminaison ce qui favorise l'addition de monomères sur l'espèce active. La polymérisation est qualifiée de « pseudo-vivante ». De plus, si l'étape d'amorçage de la polymérisation et l'équilibre d'activation/désactivation sont rapides par rapport à la propagation, la croissance des chaînes macromoléculaires est simultanée ce qui conduit à une masse molaire moyenne contrôlée et une faible valeur de dispersité. La polymérisation est alors qualifiée de « contrôlée ».

La polymérisation par transfert réversible de chaîne par addition-fragmentation (RAFT ou Reversible Addition-Fragmentation chain Transfer) est une technique de polymérisation radicalaire contrôlée qui a été développée de manière simultanée en 1998 par Rizzardo (Chiefari *et al.*, 1998) au CSIRO (Australie) en collaboration avec DuPont de Nemours et par Zard au CNRS (France) en collaboration avec Rhodia (Corpart *et al.*, 1998). Elle est basée sur une réaction de transfert de chaîne réversible. Elle est relativement facile à réaliser puisqu'adaptée à une large gamme de monomères et peut être réalisée dans différents milieux (aqueux, organiques ou même en masse, c'est-à-dire sans ajout de solvant). Elle ne nécessite que l'ajout d'un composé appelé agent de transfert de chaîne (CTA) de structure générale Z-C(S)S-R (Figure III. 2) en plus des composés nécessaires lors d'une polymérisation radicalaire conventionnelle.



Figure III. 2 : Structure chimique générale d'un agent RAFT (CTA) et d'un dithiocarbonate (xanthate).

Parmi les différentes catégories de CTA, les thioesters (Figure III. 2-A) possèdent une double liaison C=S très réactive vis-à-vis de l'addition radicalaire. Le groupement Z joue le rôle de stabilisant et d'activateur tandis que le groupement R est un groupement partant, permettant de réagir avec le monomère et d'apporter une fonctionnalisation à une extrémité de chaîne des polymères synthétisés. La nature des groupements Z et R est fondamentale, le CTA doit être choisi judicieusement en fonction du monomère à polymériser et des conditions expérimentales (Skey & O'Reilly, 2008; Keddie *et al.*, 2012).

Une catégorie particulière de polymérisation RAFT est la RAFT/MADIX (Reversible Addition-Fragmentation chain Transfer/ Macromolecular design by Interchange of Xanthates), c'est-à-dire la polymérisation RAFT pour laquelle le CTA est un dithiocarbonate (anciennement appelé xanthate) (*cf.*

Figure III. 2-B). Les dithiocarbonates sont des composés de formule chimique R'O-C(S)S-R pour lesquels R' est un groupement alkyle. À l'exception du Rhodixan A1®, les dithiocarbonates ne sont pas commercialisés et doivent être synthétisés. Heureusement, leur synthèse est bien documentée (Wood *et al.*, 2006; Taton *et al.*, 2008), facile à réaliser en laboratoire et permet d'obtenir des molécules de haute pureté avec un bon rendement. Le mécanisme réactionnel de la RAFT/MADIX décrit par Rizzardo (Chiefari *et al.*, 1998) est présenté sur la Figure III. 3.

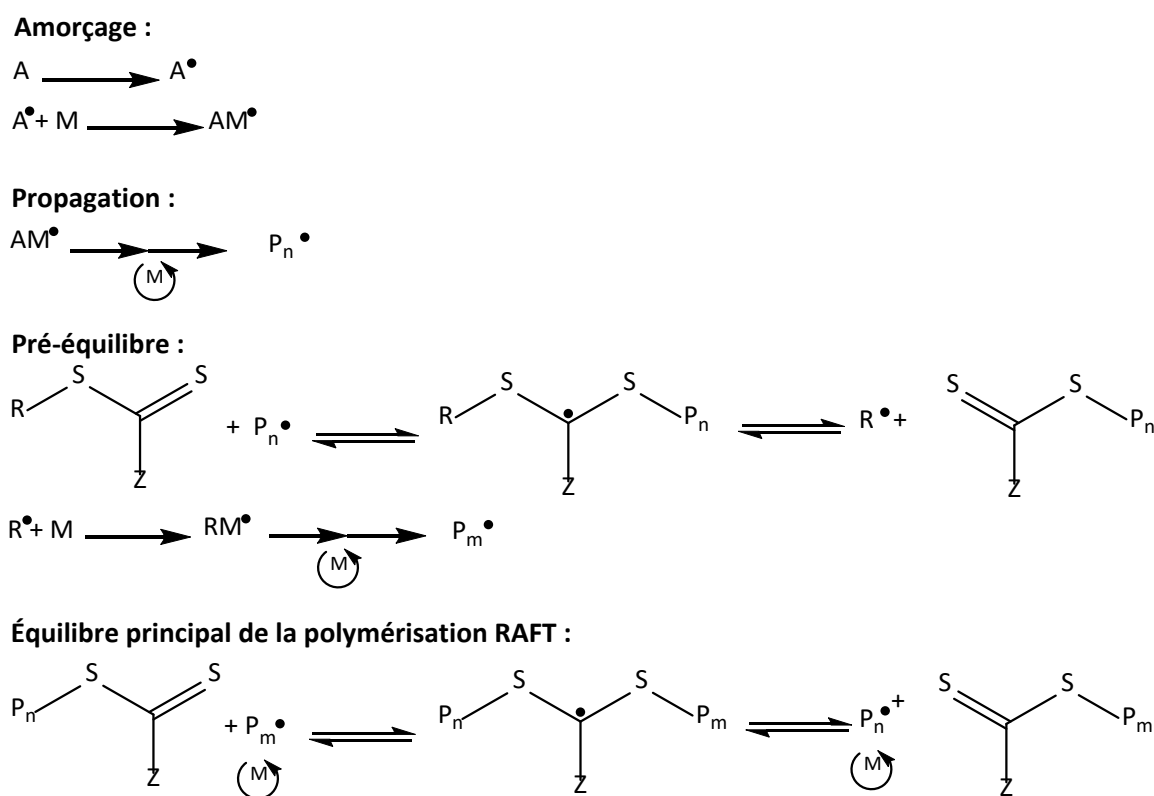


Figure III. 3 : Mécanisme de la polymérisation RAFT.

Dans un premier temps, un radical primaire  $A^\bullet$  se forme suite à la dégradation thermique de l'amorceur, tel que l'azobisisobutyronitrile (AIBN). Ce radical primaire vient ensuite amorcer la polymérisation (étape d'amorçage). Après l'addition de quelques monomères  $M$  (étape de propagation), l'oligomère ainsi formé  $P_n^\bullet$  réagit avec le CTA (étape de pré-équilibre) pour produire une chaîne dormante (chaîne dont la croissance est momentanément arrêtée) et un radical intermédiaire  $R^\bullet$ . Ce radical intermédiaire peut ainsi amorcer la polymérisation d'une nouvelle chaîne de polymère  $P_m^\bullet$ . Le polymère  $P_m^\bullet$  ainsi formé réagit avec une chaîne dormante (équilibre principal) ce qui permet de former une nouvelle chaîne active  $P_n^\bullet$  (qui continue de croître par addition de monomères). Il se met alors en place un équilibre, nommé équilibre principal entre les chaînes actives et les chaînes dormantes, et le polymère  $P_m^\bullet$  devient lui-même une chaîne dormante. Les échanges entre ces chaînes actives sont très rapides ce qui permet aux différentes chaînes de croître à la même vitesse et de limiter



les réactions parasites (terminaisons irréversibles ou transfert) et donc de garder le contrôle de la polymérisation.

Aujourd'hui, il est très difficile de prédire l'excipient polymère qui sera le mieux à même de former une dispersion solide amorphe (DSA) avec un principe actif (PA) (Van Duong & Van den Mooter, 2016). L'influence des caractéristiques du polymère (masse molaire, dispersité, fonctionnalité d'extrémités de chaînes) est encore méconnue. La formulation de DSA à partir d'excipients polymères synthétisés à façon pourrait aider à apporter des réponses à ces questions. Dans cette perspective, des poly(*N*-vinylpyrrolidone) (PVP) à architecture bien définie seront synthétisés par le procédé RAFT/MADIX.

## 2. Synthèse des agents de transfert de chaîne

Comme dit précédemment, la polymérisation du *N*-vinylpyrrolidone (NVP) par le procédé RAFT/MADIX nécessite au préalable de synthétiser un agent de transfert (CTA), accessible en deux étapes (cf. Schéma III. 1). Cette partie est donc consacrée à la synthèse et à la caractérisation de trois CTA qui seront utilisés dans le cadre de ce travail de thèse.

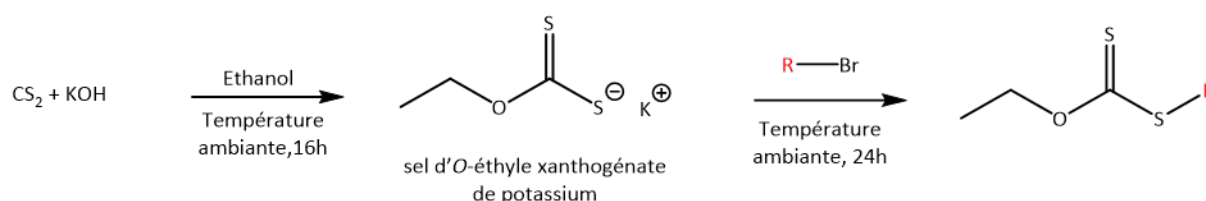


Schéma III. 1 : Schéma réactionnel général de la synthèse d'un CTA dithiocarbonate.

### 2.1. Synthèse du sel d'O-éthyle xanthogénate de potassium

La première étape des CTA nécessite ainsi la synthèse du sel d'O-éthyle xanthogénate de potassium par réaction entre le disulfure de carbone et l'hydroxyde de potassium en présence d'éthanol à température ambiante (Schéma III. 2).

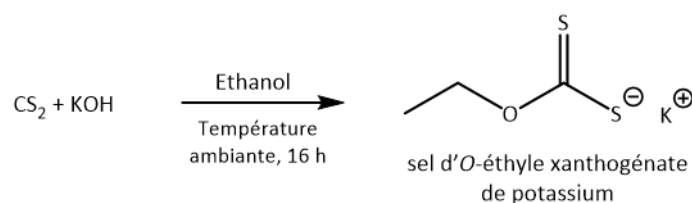


Schéma III. 2 : Schéma réactionnel de la synthèse du sel d'O-éthyle xanthogénate de potassium.

A l'issue de la réaction, le solide obtenu est simplement lavé à l'éther diéthylique puis séché (rendement : 72 %). Le sel d'*O*-éthyle xanthogénate de potassium est caractérisé par RMN  $^1\text{H}$  (Figure III. 4).

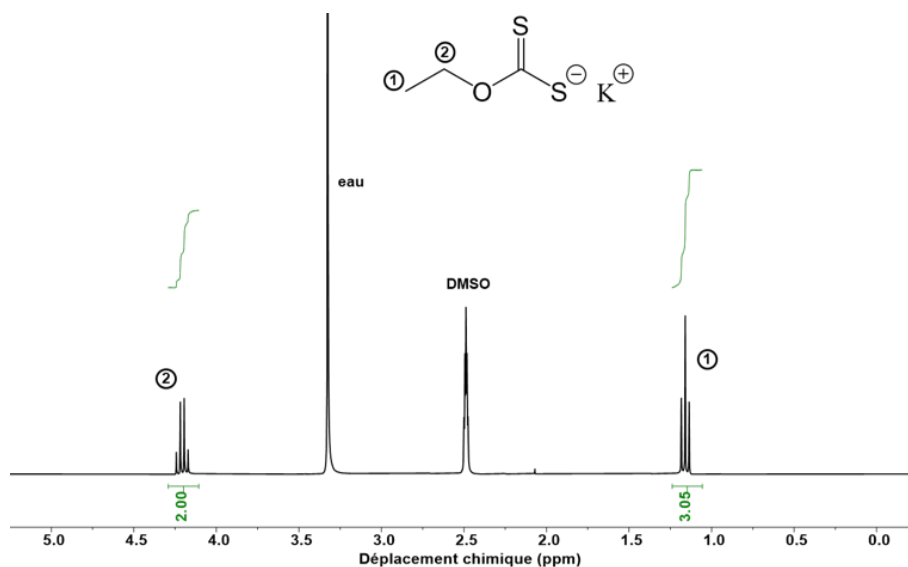
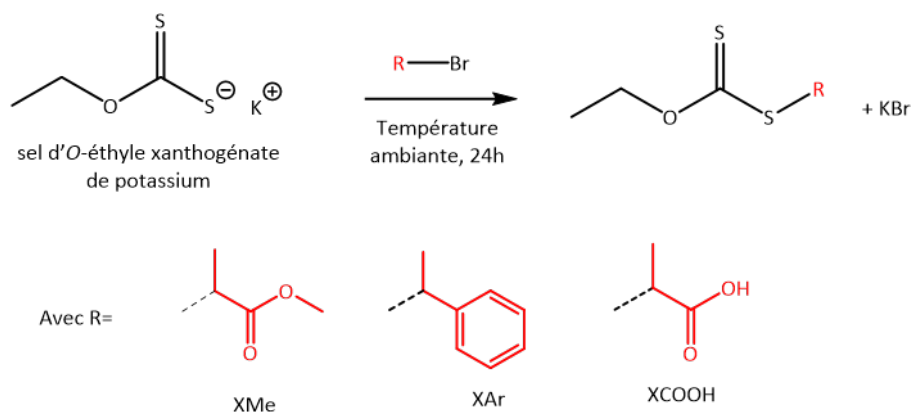


Figure III. 4 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du sel d'*O*-éthyle xanthogénate de potassium (DMSO- $d_6$ ).

Ainsi, sur le spectre RMN  $^1\text{H}$ , les signaux caractéristiques des protons du produit sont clairement visibles à 1,17 ppm (triplet) et à 4,22 ppm (quadruplet) correspondant respectivement aux protons H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> du fragment éthyle du sel.

## 2.2. Synthèse des agents de transfert de chaîne possédant chacun un groupement différent

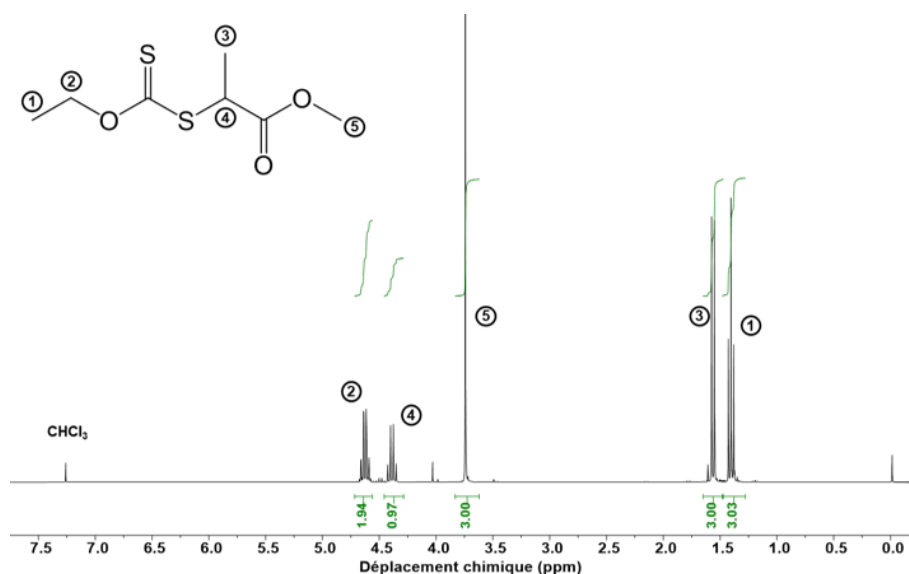
Lors de cette étude, trois CTA ont été sélectionnés possédant chacun un groupement ou une fonction différente. Ainsi, la synthèse de ces agents XMe (groupement méthyle), XAr (groupement aromatique) et XCOOH (fonction acide carboxylique) est reportée sur le Schéma III. 3 et consiste à réaliser la substitution nucléophile entre le sel d'*O*-éthyle xanthogénate de potassium et un bromure d'alkyle possédant la fonctionnalité désirée.



*Schéma III. 3 : Schéma réactionnel de la synthèse des CTA XMe, XAr et XCOOH.*

Les CTA ont été sélectionnés en fonction des propriétés qu'ils pourraient apporter aux polymères. Le premier CTA synthétisé (XMe) servira de référence puisqu'il est reporté dans la littérature comme permettant de très bien contrôler la polymérisation par le procédé RAFT/MADIX du NVP (Pound *et al.*, 2008). Le deuxième agent de transfert (XAr) comporte un groupement aromatique dont l'hydrophobie pourrait influencer le comportement du polymère. Le dernier CTA (XCOOH) possède une fonction acide carboxylique, susceptible de former des liaisons Hydrogène supplémentaires pouvant stabiliser les dispersions solides amorphes formées avec la curcumine.

A l'issue de leur synthèse, les CTA ont été caractérisés par RMN <sup>1</sup>H. La structure du CTA XMe est d'abord confirmée (Figure III. 5).



*Figure III. 5 : Spectre RMN<sup>1</sup>H du CTA XMe (CDCl<sub>3</sub>).*

L'analyse spectrale du CTA XMe permet d'observer distinctement les protons du fragment éthylique (apporté par le sel xanthogénate) correspondant respectivement aux protons H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>, visibles à 1,40 ppm (triplet) et à 4,63 ppm (quadruplet). Les protons correspondant aux H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub> et H<sub>4</sub> de la partie

fonctionnalisée sont aussi parfaitement visibles et apparaissent respectivement à 1,56 ppm (doublet), 3,74 ppm (singulet) et 4,39 ppm (quadruplet).

La structure du CTA XAr a également été confirmée et visible sur la Figure III. 6.

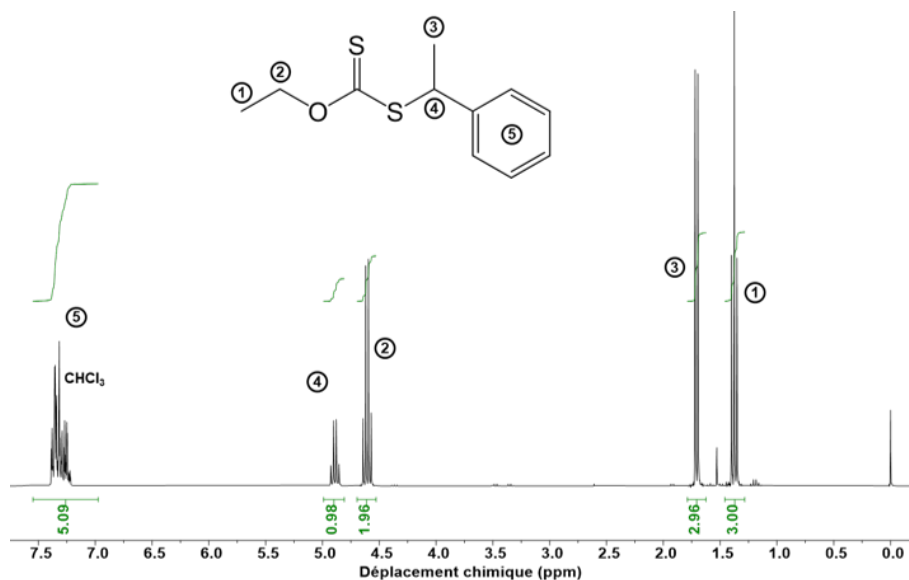


Figure III. 6 : Spectre RMN<sup>1</sup>H du CTA XAr (CDCl<sub>3</sub>).

L'analyse spectrale du CTA XAr permet d'observer distinctement les protons du fragment éthylique correspondant respectivement aux protons H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>, visibles à 1,38 ppm (triplet) et à 4,60 ppm (quadruplet). Les protons correspondant aux H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> et aux H<sub>5</sub> du groupement aromatique de la partie fonctionnalisée sont aussi parfaitement visibles et apparaissent respectivement à 1,71 ppm (doublet), 4,89 ppm (quadruplet) et 7,31 ppm (multiplet).

Enfin, la structure du CTA XCOOH a été confirmée et visible sur la Figure III. 7.

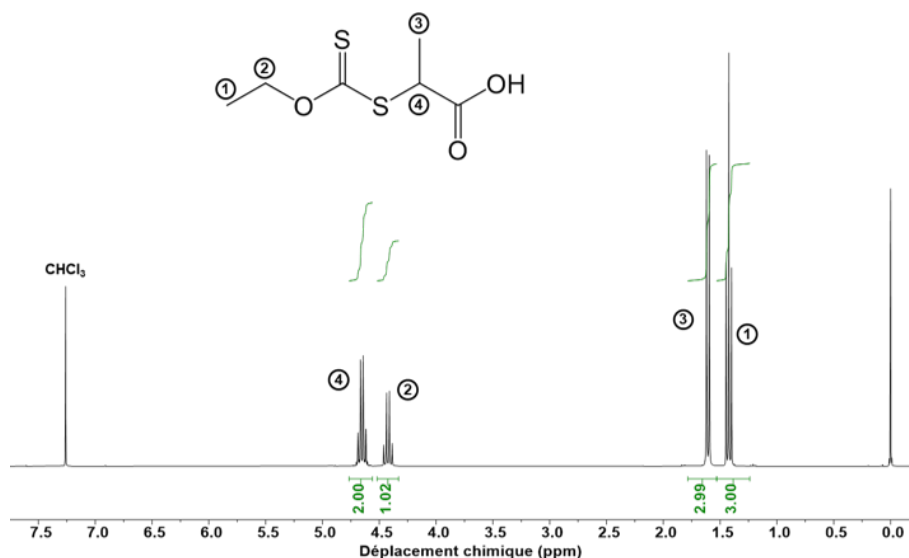
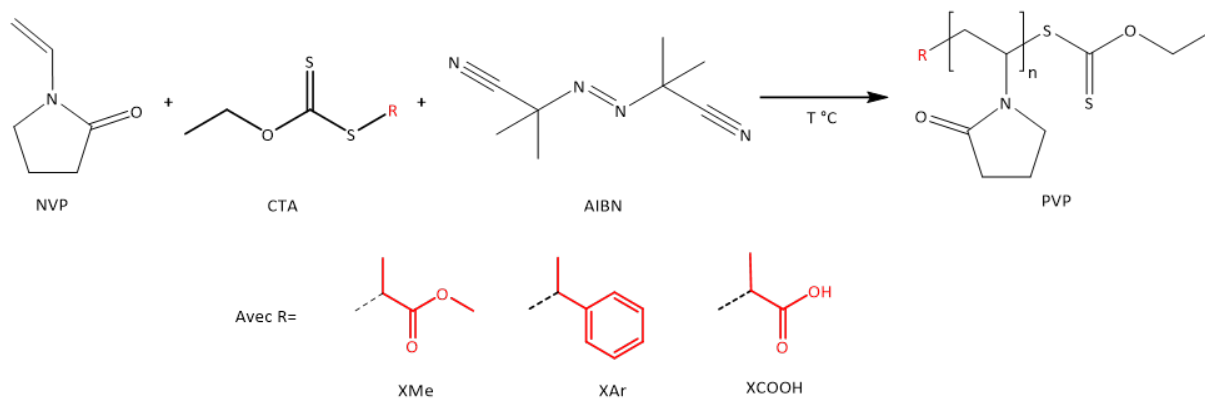


Figure III. 7 : Spectre RMN<sup>1</sup>H du CTA XCOOH (CDCl<sub>3</sub>).

L'analyse spectrale du CTA XCOOH permet d'observer distinctement, comme précédemment, les protons du fragment éthylique correspondant respectivement aux protons H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>, visibles à 1,42 ppm (triplet) et à 4,42 ppm (quadruplet). Les protons correspondant aux H<sub>3</sub> et aux H<sub>4</sub> de la partie fonctionnalisée sont aussi parfaitement visibles et apparaissent respectivement à 1,60 ppm (doublet) et 4,66 ppm (quadruplet). Le proton appartenant à la fonction acide carboxylique du CTA est un proton labile et n'est pas observé sur le spectre RMN<sup>1</sup>H.

### 3. Synthèses et caractérisations chimiques des poly(*N*-vinylpyrrolidone) d'intérêt

Dans le but de mieux appréhender les mécanismes intervenant lors de la formation des DSA, l'obtention de polymères aux paramètres (masse molaire ( $\overline{M}_n$ ), dispersité ( $\mathcal{D}$ ) et extrémité de chaîne) connus et correctement définis est indispensable pour ce travail de thèse et l'étape de synthèse est donc cruciale. Pour ce faire, le procédé RAFT/MADIX a été retenu afin d'obtenir des polymères parfaitement définis. Le schéma réactionnel de la synthèse du PVP par le procédé RAFT/MADIX est présenté sur le Schéma III. 4 et nécessite, outre le monomère NVP et un agent de transfert (CTA) de type dithiocarbonate (xanthate), un générateur de radicaux, l'azobisisobutyronitrile (AIBN).



*Schéma III. 4 : Polymérisation radicalaire contrôlée RAFT/MADIX du NVP en présence d'AIBN et d'un agent de transfert de type dithiocarbonate.*

Tous les protocoles expérimentaux utilisés pour la synthèse du sel xanthogénate, des CTA et des PVP sont détaillés à la fin de ce chapitre dans la partie expérimentale.

### 3.1. Synthèse des poly(*N*-vinylpyrrolidone)

#### 3.1.1 Étude cinétique de la polymérisation du *N*-vinylpyrrolidone

Avant chaque synthèse, le monomère *N*-vinylpyrrolidone (NVP) a été purifié par distillation à pression réduite (température = 100 °C ; pression = 0,06 mbar). Toutes les polymérisations ont été conduites dans un tube Schlenk de 25 mL placé dans un bain d'huile thermostaté. Le milieu réactionnel (monomère, CTA dithiocarbonate et AIBN) a été dégazé en faisant buller de l'argon sec pendant environ 1 heure. La polymérisation a donc été réalisée sous atmosphère inerte. Le rapport molaire entre l'agent de transfert est égal à 1 :0,1 et le rapport molaire entre le monomère et l'agent de transfert est égale à 100 :1 pour la synthèse de masse molaire théorique de 10000 g·mol<sup>-1</sup> environ (si conversion totale du monomère en polymère). Les rapports molaires entre monomères, CTA et AIBN sont donc notés [NVP]<sub>0</sub>:[CTA]<sub>0</sub>:[AIBN]<sub>0</sub> = 100 :1 :0,1 et les polymérisations ont été réalisées en masse (sans ajout de solvant).

Un des critères de la mise en évidence du caractère contrôlé de la polymérisation RAFT/MADIX se fait notamment par un suivi cinétique de la polymérisation pour s'assurer que la réaction est d'ordre 1 par rapport à la concentration en monomères. Ainsi, une évolution linéaire de  $\ln([M]_0/[M]_t)$  avec le temps doit être obtenue (avec  $[M]_0$  la concentration initiale en monomères et  $[M]_t$  la concentration en monomères à l'instant t), ce qui témoigne alors d'une concentration constante en radicaux et donc de l'absence de réaction de terminaison irréversible. Expérimentalement, lors des polymérisations, des prélèvements du milieu réactionnel ont été réalisés à intervalle de temps régulier et ont été analysés en RMN <sup>1</sup>H du liquide. La valeur de  $\ln([M]_0/[M]_t)$  a été obtenue en calculant le logarithme népérien du

rapport entre l'aire du signal d'un proton du PVP et du NVP (proportionnelle à  $[M]_0$ ) et l'aire du signal d'un proton du NVP (proportionnelle à  $[M]_t$ ).

Les suivis cinétiques de polymérisation en masse (Figure III. 8) ont été réalisés à 60°C lors de la synthèse des polymères avec les trois xanthates précédemment synthétisés présentant une fonctionnalité différente (méthyle, noyau aromatique et acide carboxylique).

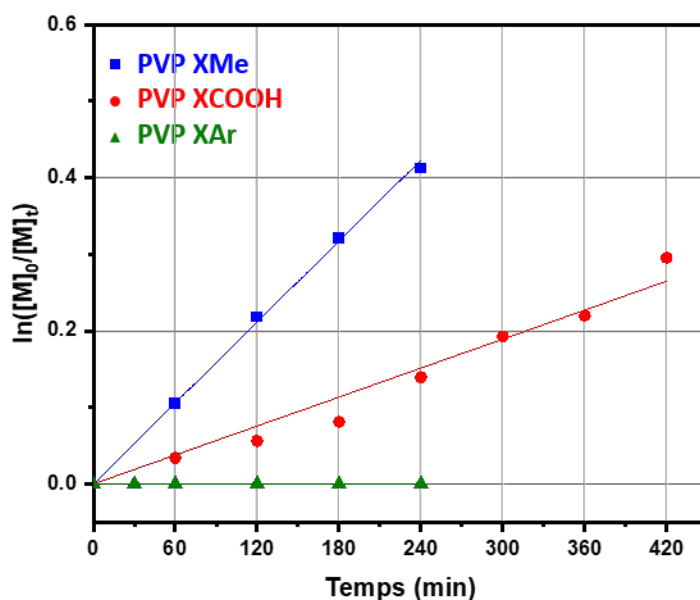


Figure III. 8 : Cinétiques de la polymérisation du NVP en présence de trois dithiocarbonates (XMe, XCOOH et XAr).  
 $T = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $[NVP]_0 : [CTA]_0 : [AIBN]_0 = 100 : 1 : 0,1$ .

La cinétique de polymérisation du NVP en présence des xanthates XMe (tracé bleu, Figure III. 8) et XCOOH (tracé rouge, Figure III. 8) montre une consommation constante du monomère tout au long de la polymérisation. La polymérisation du NVP en présence du xanthate XAr à 60°C (tracé vert, Figure III. 8) n'a pas démarré malgré plusieurs essais. Ceci est très certainement dû, dans notre cas, à une incapacité du CTA XAr de participer, à cette température, aux réactions propres au mécanisme du procédé RAFT, c'est-à-dire, les étapes d'addition et de fragmentation lors de l'équilibre de transfert de chaîne.

Ainsi, la synthèse du PVP en présence du xanthate XAr a été à nouveau testée à des températures plus élevées (75 °C, 80 °C et 90 °C) en conservant les mêmes rapports molaires  $[NVP]_0 : [CTA]_0 : [AIBN]_0 = 100 : 1 : 0,1$ . La cinétique de polymérisation a été suivie par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  et reportée sur la Figure III. 9.

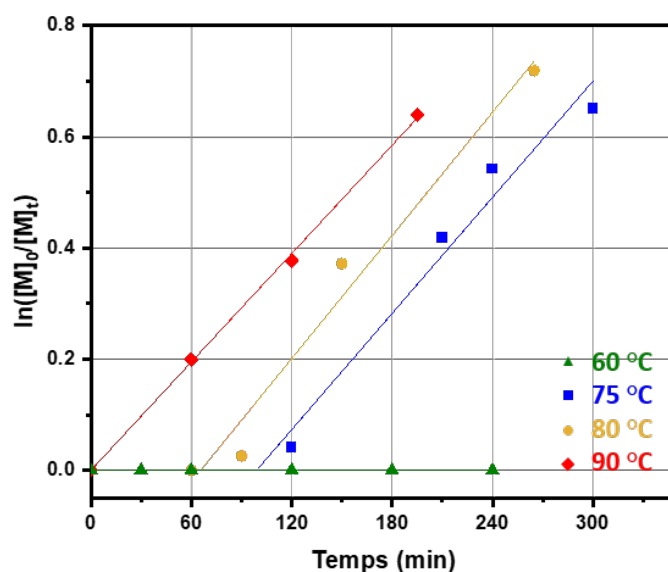


Figure III. 9 : Cinétiques de la polymérisation du NVP en présence du XAr réalisées à 60 °C, 75 °C, 80 °C et 90 °C.  
 $[NVP]_0:[XAr]_0:[AIBN]_0 = 100:1:0,1$ .

Aux températures comprises entre 75 °C et 90 °C, la polymérisation du NVP à l'aide du CTA XAr a bien lieu. En ce qui concerne les polymérisations à 75 °C et 80 °C, un temps de latence est observé puis une cinétique de premier ordre est obtenue. En revanche, aucun temps de latence n'est observé à 90 °C ce qui tend à montrer que l'efficacité du CTA XAr est optimale à 90 °C et que les réactions d'addition et de transfert lors du procédé RAFT permettent l'établissement d'une polymérisation avec une cinétique du premier ordre dès le début de la réaction.

Les paramètres de polymérisation et les caractéristiques des polymères ( $\overline{M}_n$ ,  $\mathcal{D}$  et conversion (conv.)) synthétisés en masse au cours des six polymérisations réalisées dans cette partie sont résumés dans le Tableau III. 1.

Tableau III. 1 : Paramètres des polymérisations et caractéristiques des PVP synthétisés ( $\overline{M}_n$ ,  $\mathcal{D}$  et conv.).

PVP	Température (°C)	Temps (min)	$\overline{M}_{n,SEC}^a)$ (g·mol <sup>-1</sup> )	$\overline{M}_{n,RMN}^b)$ (g·mol <sup>-1</sup> )	$\mathcal{D}^a)$	Conv. <sup>b)</sup> (%)
XMe	60	240	4700	5190	1,11	34
XCOOH	60	420	3800	3790	1,23	26
XAr	60	-	-	-	-	-
XAr	75	300	3900	4360	1,18	48
XAr	80	265	4400	5810	1,24	48
XAr	90	180	4000	5010	1,24	47

Conditions :  $[NVP]_0:[XMe]_0:[AIBN]_0 = 100:1:0,1$ .

<sup>a)</sup>Obtenue par SEC dans le diméthylformamide (DMF) (calibration PMMA). Résultats donnés à  $\pm 3$  %.

<sup>b)</sup>Obtenue par RMN <sup>1</sup>H dans le CDCl<sub>3</sub>. Résultats donnés à  $\pm 5$  %



Lors de la polymérisation du NVP en masse, lorsque le taux de conversion augmente, la viscosité du milieu réactionnel augmente elle aussi et lorsqu'elle devient trop élevée, le milieu se fige et l'agitation ne peut plus être maintenue. La polymérisation est donc arrêtée à ce moment-là. Quel que soit le CTA utilisé, la dispersité des polymères obtenus est systématiquement inférieure à 1,3. La faible dispersité des polymères, couplée à la cinétique d'ordre 1 par rapport à la concentration en monomères montrent que le contrôle de la polymérisation est gardé tout au long des synthèses.

### **3.1.2 Synthèse des poly(*N*-vinylpyrrolidone) d'intérêt**

Les paramètres des polymérisations ont été ajustés au mieux en fonction de l'agent de transfert utilisé pour synthétiser des polymères de PVP bien définis. Au total, neuf polymères de PVP ont été synthétisés pour la formulation ultérieure de dispersions solides amorphes (DSA) avec de la curcumine. En effet, pour les trois types d'extrémités de chaîne, trois masses molaires différentes ont été visées : 2000, 5000 et 10000 g.mol<sup>-1</sup>. Ces valeurs de masses molaires ont été choisies, car elles correspondent aux masses molaires moyennes en nombre des PVP commerciaux Kolidon® K12, K15 et K17 (Tableau III.2). Les propriétés des polymères synthétisés pourront alors être comparées aux propriétés des polymères industriels.

Tableau III. 2 : Caractéristiques et propriétés thermodynamiques des polymères de PVP XMe, XAr et XCOOH synthétisés et des PVP commerciaux Kollidon®.

Polymère	$\overline{M}_{n,RMN}^a$ (g·mol <sup>-1</sup> )	$\overline{M}_{n,SEC}^b$ (g·mol <sup>-1</sup> )	$\overline{M}_{w,SEC}^b$ (g·mol <sup>-1</sup> )	$\mathcal{D}^b$
PVP-XMe <sup>d</sup> <sub>3,2k</sub>	2910	3200	3800	1,18
PVP-XMe <sup>e</sup> <sub>5,1k</sub>	4980	5100	5800	1,14
PVP-XMe <sup>f</sup> <sub>11k</sub>	11400	11000	12900	1,17
PVP-XAr <sup>d</sup> <sub>2,5k</sub>	3200	2500	3200	1,29
PVP-XAr <sup>e</sup> <sub>3,9k</sub>	4360	3900	4600	1,18
PVP-XAr <sup>f</sup> <sub>8,9k</sub>	10200	8900	10700	1,20
PVP-XCOOH <sup>d</sup> <sub>2,9k</sub>	3730	2900	3700	1,27
PVP-XCOOH <sup>e</sup> <sub>4,7k</sub>	5050	4700	5900	1,25
PVP-XCOOH <sup>f</sup> <sub>5,3k</sub>	8890	5300	6400	1,20
K12	/	2200 <sup>c</sup>	3200 <sup>c</sup>	1,42 <sup>c</sup>
K17	/	3500 <sup>c</sup>	6100 <sup>c</sup>	1,71 <sup>c</sup>
K25	/	9400	23600	2,52
K30	/	10900	30600	2,79
K90	/	105 700 <sup>c</sup>	384 900 <sup>c</sup>	3,64 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>)Obtenue par RMN <sup>1</sup>H du liquide dans le CDCl<sub>3</sub>. Valeurs données à ± 5 %.

<sup>b</sup>)Obtenue par SEC dans le diméthylformamide (DMF) (calibration PMMA). Valeurs données à ± 3 %.

<sup>c</sup>)Les traces SEC sont en partie hors de la fenêtre de calibration mais les valeurs sont données à titre indicatif.

Conditions : <sup>d</sup>)[NVP]<sub>0</sub>:[XMe]<sub>0</sub>:[AIBN]<sub>0</sub> = 76:1:0,2; <sup>e</sup>)[NVP]<sub>0</sub>:[XMe]<sub>0</sub>:[AIBN]<sub>0</sub> = 180:1:0,2; <sup>f</sup>)[NVP]<sub>0</sub>:[XMe]<sub>0</sub>:[AIBN]<sub>0</sub> = 360:1:0,2.

### 3.2. Caractérisation des poly(*N*-vinylpyrrolidone) d'intérêt par résonance magnétique nucléaire et chromatographie d'exclusion stérique

La détermination des masses molaires moyennes en nombre ( $\overline{M}_n$ ) exactes des PVP a été réalisée en RMN <sup>1</sup>H grâce aux protons appartenant à l'extrémité de chaîne fonctionnalisée. Il suffit de calculer le rapport entre l'intégration d'un proton d'une unité de répétition du polymère et l'intégration d'un proton de la fonctionnalité pour calculer le degré de polymérisation moyen en nombre ( $\overline{DP}_n$ ) (soit le

nombre moyen d'unités de répétition au sein du polymère) et d'en déduire la valeur de  $\overline{M}_n$  selon l'équation suivante :

$$\overline{M}_{n,RMN} = \overline{DP}_n \times M_{NVP} + M_{CTA} \quad \text{équation III.5}$$

Où  $M_{NVP}$  est la masse molaire du *N*-vinylpyrrolidone et  $M_{CTA}$  la masse molaire de l'agent de transfert de chaîne.

Un exemple de spectre RMN  $^1\text{H}$  est donné pour chaque PVP synthétisé avec une extrémité de chaîne différente.

La structure du PVP-XMe<sub>3,2k</sub> a été confirmée par RMN  $^1\text{H}$  (Figure III. 10). Les signaux caractéristiques des protons appartenant aux motifs de répétition de la chaîne principale (-CH<sub>2</sub>-CH-) sont observés entre 1,26-1,86 ppm (H<sub>4</sub>) et entre 3,47 et 4,06 ppm (H<sub>5</sub>) et ceux du cycle entre 1,86-2,14 ppm (H<sub>7</sub>), entre 2,14-2,44 ppm (H<sub>8</sub>) et entre 2,99-3,44 ppm (H<sub>6</sub>). Par ailleurs, les signaux caractéristiques des protons des extrémités de chaînes (issues de l'agent de transfert) sont visibles à 1,15 ppm (H<sub>3</sub>), 1,38 ppm (H<sub>10</sub>), 2,55 ppm (H<sub>2</sub>), 3,64 ppm (H<sub>1</sub>) et à 4,70 ppm (H<sub>9</sub>).

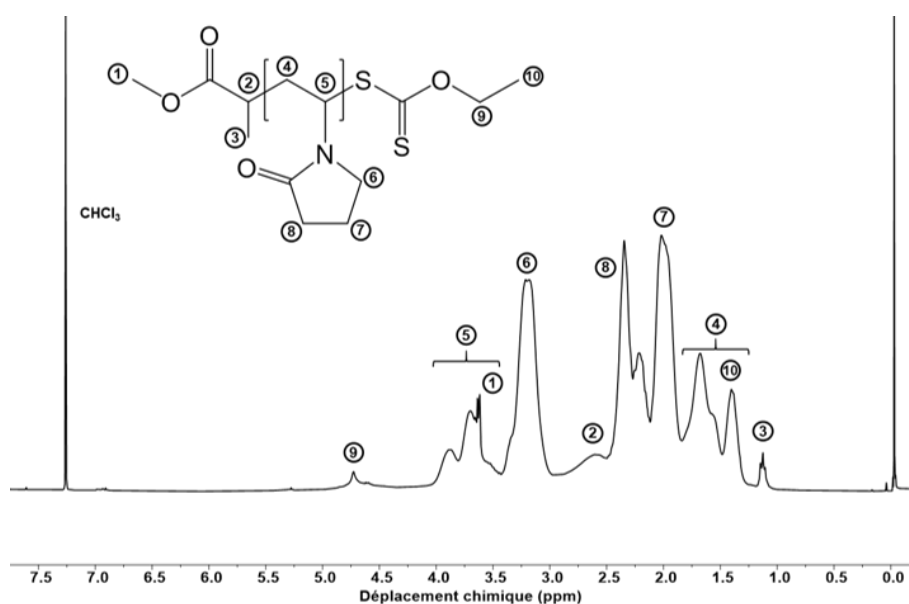


Figure III. 10 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du PVP-XMe<sub>3,2k</sub> (CDCl<sub>3</sub>).

La structure du PVP-XAr<sub>2,5k</sub> a aussi été confirmée par RMN  $^1\text{H}$  (Figure III. 11). Tout comme pour le PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, les signaux caractéristiques des protons appartenant aux motifs de répétition de la chaîne principale (-CH<sub>2</sub>-CH-) sont observés entre 1,26-1,84 ppm (H<sub>4</sub>) et entre 3,47 et 4,12 ppm (H<sub>5</sub>) et ceux du cycle entre 1,84-2,14 ppm (H<sub>7</sub>), entre 2,14-2,44 ppm (H<sub>8</sub>) et entre 2,94-3,44 ppm (H<sub>6</sub>). Les signaux caractéristiques des protons des extrémités de chaînes apparaissent, respectivement, à 1,22 ppm (H<sub>3</sub>), à 1,40 ppm (H<sub>10</sub>), à 2,49 ppm (H<sub>2</sub>), 4,63 ppm (H<sub>9</sub>) et entre 6,90 et 7,09 ppm (protons aromatiques H<sub>1</sub>).

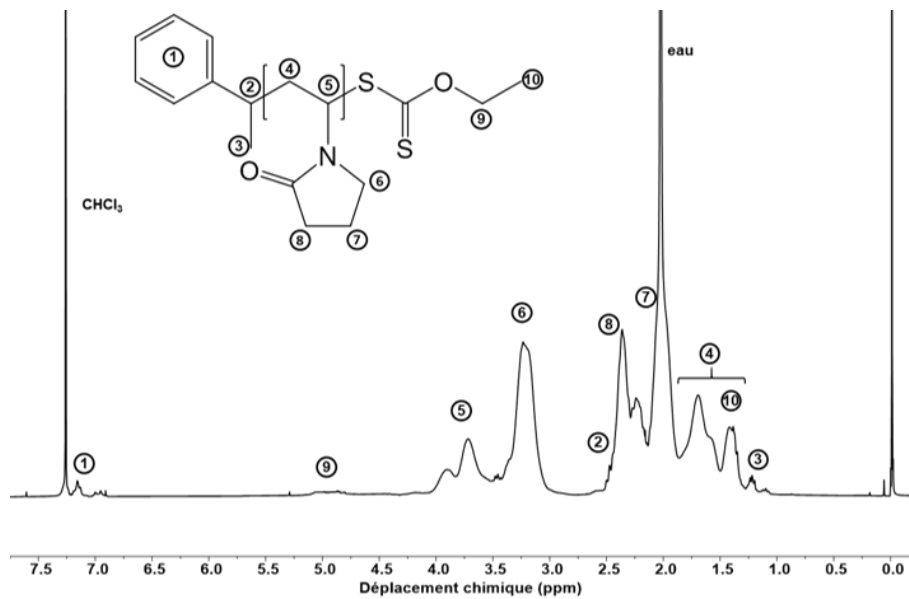


Figure III. 11 : Spectre RMN<sup>1</sup>H du PVP-XAr<sub>2,5k</sub> (CDCl<sub>3</sub>).

La structure du PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> a finalement été confirmée par RMN<sup>1</sup>H (Figure III. 12). Tout comme pour les PVP précédents, les signaux caractéristiques des protons du motif de répétition H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub> sont clairement visibles ainsi que ceux des protons des extrémités de chaîne H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>8</sub> et H<sub>9</sub>. Le proton labile de la fonction acide carboxylique n'est pas détecté dans le chloroforme deutéré.

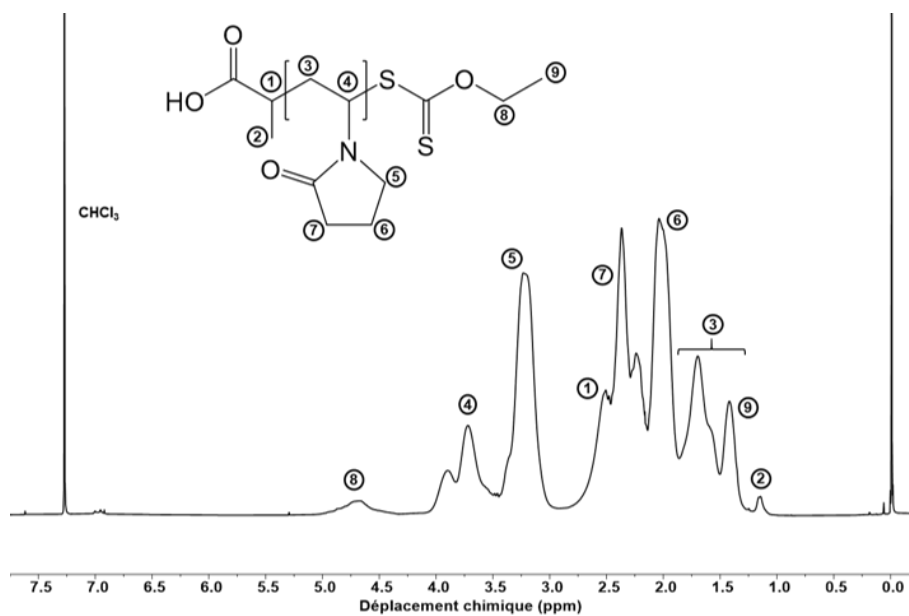


Figure III. 12 : Spectre RMN<sup>1</sup>H du PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> (CDCl<sub>3</sub>).

Les chromatogrammes SEC, obtenus dans le DMF de tous les PVP synthétisés sont présentés sur la Figure III. 13.

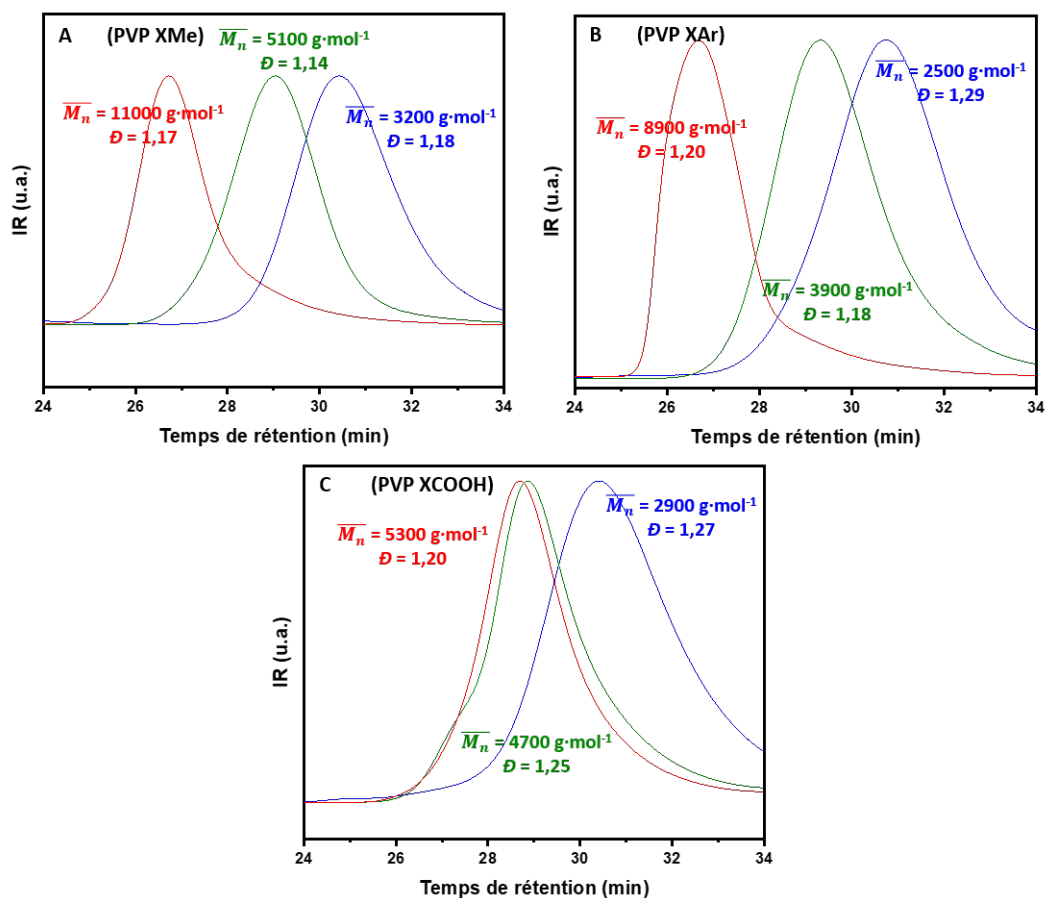


Figure III. 13 : Chromatogrammes SEC (A) des PVP-XMe, (B) des PVP-XAr et (C) des PVP-XCOOH.

Les chromatogrammes SEC montrent des distributions de masses molaires monomodales associées à des dispersités faibles ( $< 1,3$ ) (cf. Tableau III.2).

Ces résultats montrent que le procédé RAFT/MADIX est efficace pour la synthèse de PVP fonctionnalisés, de masses molaires prédictibles et de faibles dispersités. À titre de comparaison, les données SEC des PVP commerciaux sont ajoutées au Tableau III.2 et leurs chromatogrammes SEC sont représentés sur la Figure III. 14. Les chromatogrammes de ces PVP commerciaux montrent des distributions des masses molaires très larges associées à des dispersités très élevées, comprises entre 1,42 pour le PVP K12, et 3,64 pour le PVP K90.

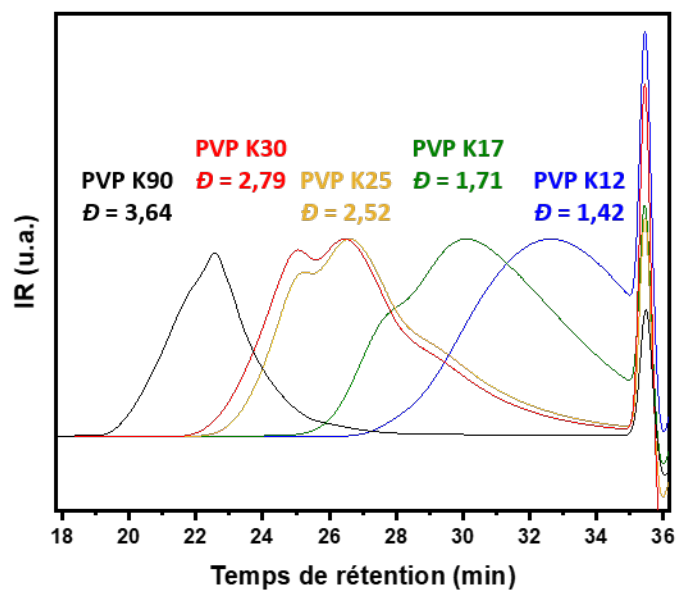


Figure III. 14 : Chromatogrammes SEC des PVP commerciaux.

## 4. Caractérisations physiques des poly(*N*-vinylpyrrolidone) d'intérêt

### 4.1. Suivi de la dégradation par analyse thermogravimétrique

La dégradation thermique de six PVP a été étudiée par analyse thermogravimétrique (ATG) lors d'une chauffe à  $10\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$ . Les thermogrammes ATG et leur dérivée en fonction de la température (DTG) sont présentés en fonction de l'extrémité de chaîne pour une masse molaire faible et comparés au PVP K12 (Figure III. 15-A) ainsi qu'en fonction de la masse molaire pour une même extrémité de chaîne XMe (Figure III. 15-B).

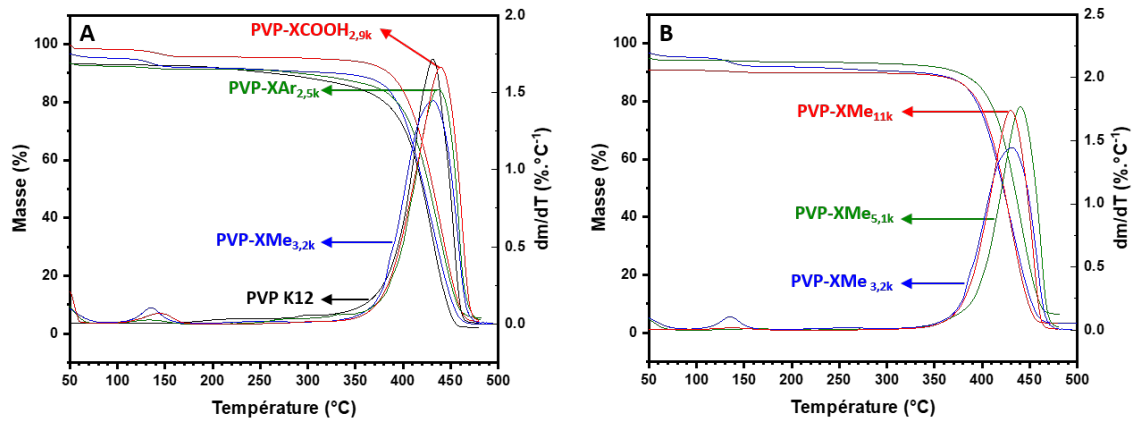


Figure III. 15 : Thermogrammes ATG et DTG enregistrés à  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (A) des PVP synthétisés avec différentes extrémités de chaînes et du PVP K12 à titre de comparaison et (B) des PVP-XMe de différentes masses molaires.

Le graphique (Figure III. 15-A) met en évidence trois pertes de masses distinctes. La première perte de masse, observée jusque  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , représente entre 2 % de la masse de l'échantillon pour le PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> et 7 % de la masse de l'échantillon pour le PVP-XAr<sub>2,5k</sub>. Celle-ci est due à l'évaporation de l'eau en surface de l'échantillon (eau libre). La deuxième perte de masse, entre  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  et  $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ , correspond à une perte de masse de 1 % pour le PVP-XAr<sub>2,5k</sub> à 3 % pour le PVP-XMe<sub>3,2k</sub> et pourrait être due à la perte d'eau en interaction avec le PVP (eau liée). Ces quantités d'eau diffèrent d'un PVP à l'autre, mais les polymères ont pu être exposés à des conditions différentes lors du stockage. Il est donc difficile d'en tirer des conclusions. On note cependant que la quantité d'eau absorbée est systématiquement inférieure à 10 % ce qui corrobore la littérature (Scheirs *et al.*, 1993; Gasaymeh *et al.*, 2010). Enfin, la principale perte de masse commence entre  $292\text{ }^{\circ}\text{C}$  pour le PVP-XAr<sub>2,5k</sub> et  $326\text{ }^{\circ}\text{C}$  pour le PVP-XMe<sub>3,2k</sub> et se poursuit jusqu'à environ  $475\text{ }^{\circ}\text{C}$  et représente environ 90 % de la masse de l'échantillon. Elle est attribuée à la dégradation du PVP. Aucun impact de l'extrémité de chaîne n'est observé sur la température de dégradation des PVP de faibles masses molaires. À titre de comparaison, le PVP K12 commence à se dégrader à  $192\text{ }^{\circ}\text{C}$  et entre  $192\text{ }^{\circ}\text{C}$  et  $326\text{ }^{\circ}\text{C}$  avec une perte de masse relevée de seulement 5 %. De cette étude, il semble donc que les PVP synthétisés et commerciaux aient un comportement très similaire.

Le graphique (B) représente les thermogrammes des PVP-XMe de différentes masses molaires. Les profils de dégradation des polymères de plus hautes masses molaires sont semblables à la dégradation du PVP-XMe<sub>3,2k</sub> avec les trois mêmes pertes de masses successives. Ainsi, aucun impact de la masse molaire sur la température de dégradation des PVP n'est observé.

#### 4.2. Études calorimétriques par calorimétrie différentielle à balayage modulé

La température de transition vitreuse des PVP, étudiée par DSC modulée (MDSC), a été obtenue lors du 2<sup>nd</sup> passage de tous les échantillons de PVP synthétisés ou commerciaux (cf. annexe chapitre III Figure 1). Les thermogrammes MDSC (flux de chaleur réversible) enregistrés à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531\text{ °C}/40\text{ s}$  sont présentés sur la Figure III. 16.

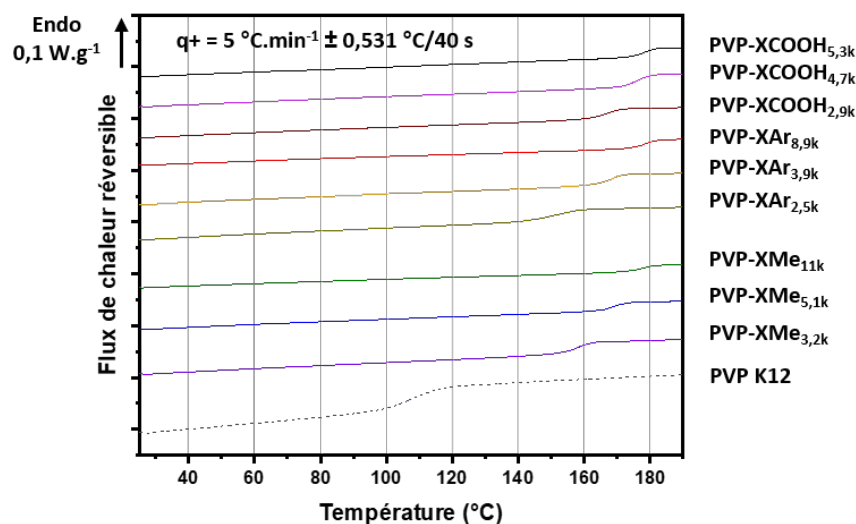


Figure III. 16 : Flux de chaleur réversibles, enregistrés à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531\text{ °C}/40\text{ s}$  pendant le deuxième passage, des PVP synthétisés et du PVP K12 commercial.

D'après la Figure III. 16, dans le cas des PVP synthétisés, la gamme de températures sur laquelle le saut de chaleur spécifique ( $C_p$ ) se produit et donc la transition vitreuse survient est relativement étroite comparée à celle du PVP K12. Pour chaque extrémité de chaînes, les valeurs de température de transition vitreuse ( $T_g$ ) augmentent lorsque la masse molaire augmente, de 152-167 °C pour les petites masses molaires à 178-179 °C, pour les plus grandes. La  $T_g$  du PVP K12 est beaucoup plus faible ( $T_g = 108\text{ °C}$ ) comparée à celles des PVP-XAr<sub>2,5k</sub>, PVP-XMe<sub>3,2k</sub> et PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> de masses molaires similaires avec des  $T_g$  respectivement égales à 152 °C, 158 °C et 167 °C (ce point sera rediscuté par la suite).



Les températures de transition vitreuse et l'amplitude des sauts de chaleur spécifique (PVP commerciaux et synthétisés) relevées lors de l'analyse MDSC sont reportées dans le Tableau III.3.

Tableau III. 3 : Températures de transition vitreuse ( $T_g$ ) et amplitude des sauts de  $C_p$  des différents PVP.

Polymère	$T_g$ <sup>a)</sup> (°C)	$\Delta C_p$ <sup>a)</sup> (J·g·°C <sup>-1</sup> )
PVP-XMe <sub>3,2k</sub>	158	0,25 ± 0,01
PVP-XMe <sub>5,1k</sub>	169	0,23 ± 0,03
PVP-XMe <sub>11k</sub>	179	0,21 ± 0,01
PVP-XAr <sub>2,5k</sub>	152	0,28 ± 0,01
PVP-XAr <sub>3,9k</sub>	169	0,24 ± 0,01
PVP-XAr <sub>8,9k</sub>	178	0,20 ± 0,01
PVP-XCOOH <sub>2,9k</sub>	167	0,25 ± 0,01
PVP-XCOOH <sub>4,7k</sub>	176	0,28 ± 0,01
PVP-XCOOH <sub>5,3k</sub>	179	0,21 ± 0,01
K12	108	0,32 ± 0,02
K17	140	0,29 ± 0,01
K25	161	0,28 ± 0,01
K30	173	0,28 ± 0,01
K90	180	0,25 ± 0,01

<sup>a)</sup>Obtenue par MDSC à 5 °C·min<sup>-1</sup> ± 0,531 °C/40 s. Valeurs de  $T_g$  données à ± 1 °C.

Pour mieux comprendre les disparités observées sur les thermogrammes (Figure III. 16), notamment l'étalement des sauts de  $C_p$ , la dérivée en température du flux de chaleur réversible enregistrée à  $5^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531^\circ\text{C}/40\text{ s}$  au deuxième passage est reportée en fonction de la température sur la Figure III. 17.

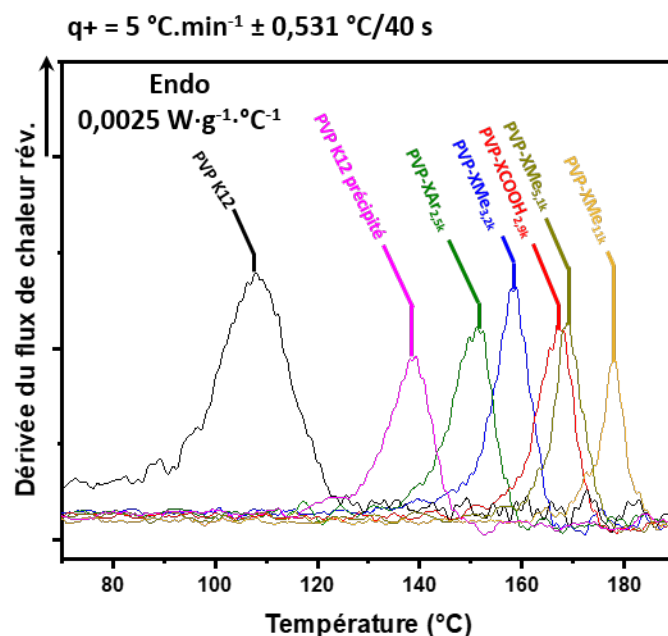


Figure III. 17 : Dérivée en température du flux de chaleur réversible enregistrée à  $5^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531^\circ\text{C}/40\text{ s}$  pendant le deuxième passage, de plusieurs PVP synthétisés et du PVP K12 commercial.

On constate sur la Figure III. 17 que pour les polymères synthétisés, le pic traduisant le saut de  $C_p$ , est assez étroit. Le PVP K12 présente, lui, un pic très large avec une traînée vers les basses températures. Une plus grande largeur de la transition vitreuse reflète une plus grande gamme de températures sur laquelle la libération de la mobilité principale se fait. Cela indique donc une plus grande hétérogénéité de cette dynamique qui pourrait avoir pour origine une hétérogénéité structurale. Elle pourrait être due à la forte dispersité du PVP K12 qui traduit une distribution de masses molaires et donc de tailles des chaînes macromoléculaires dans l'échantillon. Pour confirmer cette hypothèse, une série de quatre précipitations successives du PVP K12 dans l'éther diéthylique a été réalisée, le but étant de retirer les plus petites chaînes de PVP par précipitation pour diminuer la dispersité. Après précipitation du PVP K12, on remarque que le pic traduisant le saut de  $C_p$  (cf. Figure III. 17) est moins large qu'avant précipitation et que la  $T_g$  est beaucoup plus élevée (passant de  $108^\circ\text{C}$  à  $138^\circ\text{C}$ ).

Il semble que la dispersité élevée du PVP K12 ( $\mathcal{D} = 1,42$ ) engendre non seulement un abaissement de la valeur de  $T_g$  (les oligomères plastifiant les chaînes de plus grandes masses molaires) mais également un élargissement de la transition vitreuse. La  $T_g$  peut alors être vue comme une succession de

transitions vitreuses associées aux populations de différentes masses molaires au sein d'un même échantillon plus ou moins plastifiées par les oligomères.

Par la suite, les autres PVP commerciaux (K17, K25, et K30) ont tous été précipités quatre fois successives dans l'éther diéthylique pour réduire la proportion d'oligomères et donc diminuer la dispersité. L'évolution avant/après précipitation des chromatogrammes SEC est présentée sur la Figure III. 18 et les caractéristiques telles que la masse molaire moyenne en nombre ( $\overline{M}_{n,SEC}$ ), la dispersité et la  $T_g$  des polymères commerciaux sont données dans le Tableau III.4.

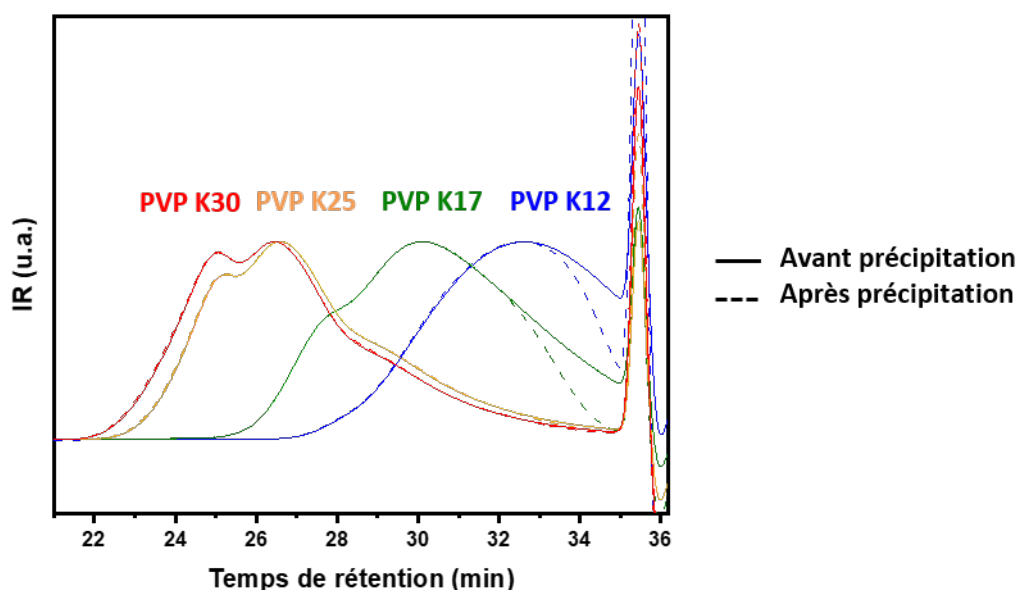


Figure III. 18 : Chromatogrammes SEC des PVP commerciaux avant et après précipitation.

Après précipitation, une diminution de la dispersité et une augmentation systématique de la  $T_g$  du polymère sont observées. Cette augmentation est plus importante lorsque le PVP est de faible masse molaire. En effet, pour le PVP K12 qui a une  $T_g$  égale à 108 °C avant précipitation, on observe une augmentation de la  $T_g$  de 30 °C après précipitation alors que pour le PVP K30, la  $T_g$  avant précipitation est de 173 °C et augmente de seulement 6 °C. Cela peut être expliqué par le fait que la précipitation permet d'éliminer les oligomères restant solubles dans l'éther diéthylique, ces oligomères étant davantage présents dans les échantillons de faibles masses molaires, la différence de  $T_g$  avant/après précipitation est de moins en moins importante à mesure que la masse molaire de l'échantillon augmente. L'augmentation de la  $T_g$  des PVP commerciaux après précipitation confirme que les faibles  $T_g$  des PVP commerciaux sont dues à la présence d'oligomères jouant le rôle de plastifiant. La  $T_g$  élevée des PVP synthétisés est donc induite par leur faible dispersité. Or, une  $T_g$  plus élevée pourrait augmenter la stabilité physique de la curcumine sous son état amorphe après formulation des DSA et sera étudiée dans la suite des travaux.

Tableau III. 4 :  $\overline{M}_{n,SEC}$ ,  $\overline{D}$  et  $T_g$  des PVP commerciaux avant et après quatre précipitations successives.

Polymère	$\overline{M}_{n,SEC}^{a)}$ (g·mol <sup>-1</sup> )		$\overline{D}^{a)}$		$T_g^{b)}$ (°C)	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
<b>K12</b>	2200 <sup>c)</sup>	2400 <sup>c)</sup>	1,42	1,39	108	138
<b>K17</b>	3500 <sup>c)</sup>	3400 <sup>c)</sup>	1,71	1,58	140	160
<b>K25</b>	9400	8000	2,52	2,41	161	177
<b>K30</b>	10900	9500	2,79	2,59	173	179

<sup>a)</sup>Obtenue en SEC dans le DMF (calibration PMMA). Valeurs données à ± 3 %.

<sup>b)</sup>Obtenue en MDSC à 5 °C·min<sup>-1</sup> ± 0,531 °C/40 s. Valeurs données à ± 1 °C.

<sup>c)</sup>Les chromatogrammes SEC sont en partie hors de la fenêtre de calibration mais les valeurs sont données à titre indicatif.

L'évolution de la  $T_g$  des polymères est représentée en fonction de l'inverse de la  $\overline{M}_n$  pour déterminer la relation qui relie ses deux grandeurs physico-chimiques (Figure III. 19). En effet, les précédents travaux de Flory et Fox ont montré une relation linéaire entre  $T_g$  et l'inverse de  $\overline{M}_n$  (Fox & Flory, 1950, 1954) :

$$T_g = T_{g,\infty} - \frac{C}{\overline{M}_n} \quad \text{équation III.5}$$

Où  $T_{g,\infty}$  est la température de transition vitreuse théorique que peut atteindre un polymère de masse molaire infinie et  $C$  une constante empirique. L'augmentation de la  $T_g$  en fonction de l'inverse de la masse molaire du polymère est expliquée, par ces auteurs, par la diminution du volume libre induit par une augmentation de la densité et la diminution du nombre d'extrémités de chaînes. Les résultats obtenus avec les PVP commerciaux sont également présentés sur la Figure III. 19.

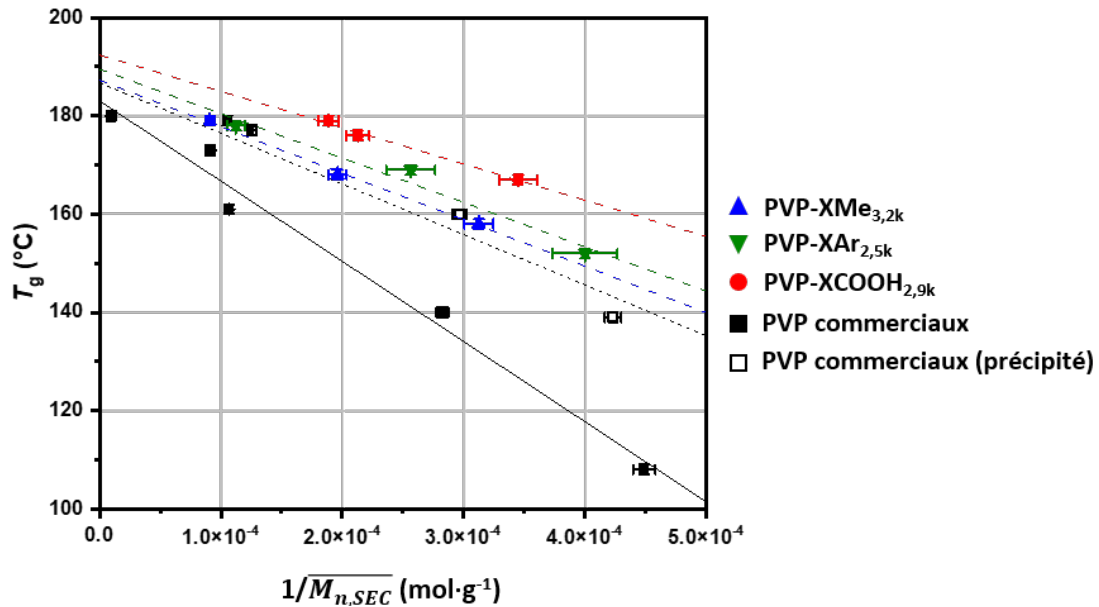


Figure III. 19 : Évolution de la  $T_g$  des polymères en fonction de l'inverse de la masse molaire.

Dans le cas des polymères de PVP synthétisés (PVP-XMe, PVP-XAr et PVP-XCOOH), les valeurs expérimentales suivent toutes des régressions linéaires ( $C_{XMe} = 94600 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ;  $R_{XMe}^2 = 0,99$ ;  $C_{XAr} = 90400 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ;  $R_{XAr}^2 = 0,94$ ;  $C_{XCOOH} = 73900 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ;  $R_{XCOOH}^2 = 0,98$ ) conduisant à des  $T_{g,\infty}$  de  $187 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C}$  pour le PVP-XMe,  $190 \pm 5 \text{ } ^\circ\text{C}$  pour le PVP-XAr et  $192 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C}$  pour le PVP-XCOOH, toutes légèrement plus élevées que celles obtenues dans le cas des PVP commerciaux ( $C = 163300 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ;  $R^2 = 0,98$ ;  $T_{g,\infty} = 183 \text{ } ^\circ\text{C} \pm 3 \text{ } ^\circ\text{C}$ ). Mais la différence majeure observée entre polymères synthétisés et polymères commerciaux est que plus la masse molaire décroît et plus l'écart entre les valeurs de  $T_g$  augmente. Les PVP synthétisés de plus faible masse molaire ont une  $T_g$  jusque  $50 \text{ } ^\circ\text{C}$  plus élevée que celle du PVP K12 commercial de masse molaire similaire.

Il est intéressant de noter, qu'après quatre précipitations successives, les  $T_g$  des PVP commerciaux deviennent proches de celles des PVP synthétisés, ce qui montre bien l'impact de la dispersité sur  $T_g$  et l'évolution en fonction de l'inverse de  $\overline{M}_n$ . De plus, sur la Figure III. 19, on observe que les PVP XCOOH montrent des  $T_g$  systématiquement légèrement plus élevées que celles des PVP XMe et XAr. L'extrémité de chaîne semble donc avoir un léger impact sur la  $T_g$  du polymère. Dans leurs travaux, Rudin et Burgin ont montré que la variation du volume spécifique d'une chaîne de polymère par la fonctionnalisation de l'extrémité de chaîne de polystyrène de faible masse molaire ( $2100 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) et de faible dispersité n'avait pas d'impact sur la  $T_g$  du polymère (Rudin & Burgin, 1975). Morley a également conclu dans ses recherches que l'extrémité de chaîne ne devrait pas avoir d'impact très important sur la  $T_g$  (Morley, 1974). Cependant, les résultats obtenus ici suggèrent que la fonction acide carboxylique du PVP-XCOOH pourrait modifier les interactions intermoléculaires, par exemple en

formant des liaisons Hydrogène entre chaînes de PVP, réduisant ainsi la mobilité des macromolécules et augmentant légèrement la  $T_g$  du polymère.

#### 4.3. Études de l'hygroscopicité du poly(*N*-vinylpyrrolidone)

Comme évoqué précédemment, le PVP est un polymère dont les propriétés hygroscopiques ont déjà été largement étudiées dans la littérature (pour des PVP commerciaux) (Zografis, 1988; Oksanen & Zografis, 1990; Taylor et al., 2001). Il est donc nécessaire et important dans notre cas, de caractériser cette propriété des PVP synthétisés avant de les formuler avec la curcumine.

Dans un premier temps, pour comprendre l'origine de la perte de masse observée par ATG entre 100 °C et 160 °C, une pyrolyse suivie par GC-MS (chromatographie en phase gaz couplée à une spectroscopie de masse) est réalisée en utilisant une ATG couplée à un spectromètre de masse. Le principe consiste à porter très rapidement (en moins d'une seconde) et pendant moins d'une seconde un échantillon à une température  $T_{flash}$ . Le but étant d'analyser le dégagement des produits de dégradation de l'échantillon à la température  $T_{flash}$ , les vapeurs dégagées sont ensuite condensées et analysées en GC-MS. Un échantillon de PVP-XMe<sub>3,2k</sub> est ainsi analysé à la température de 140 °C. Les résultats de la pyrolyse GC-MS à 140 °C sont représentés sur la Figure III. 20.

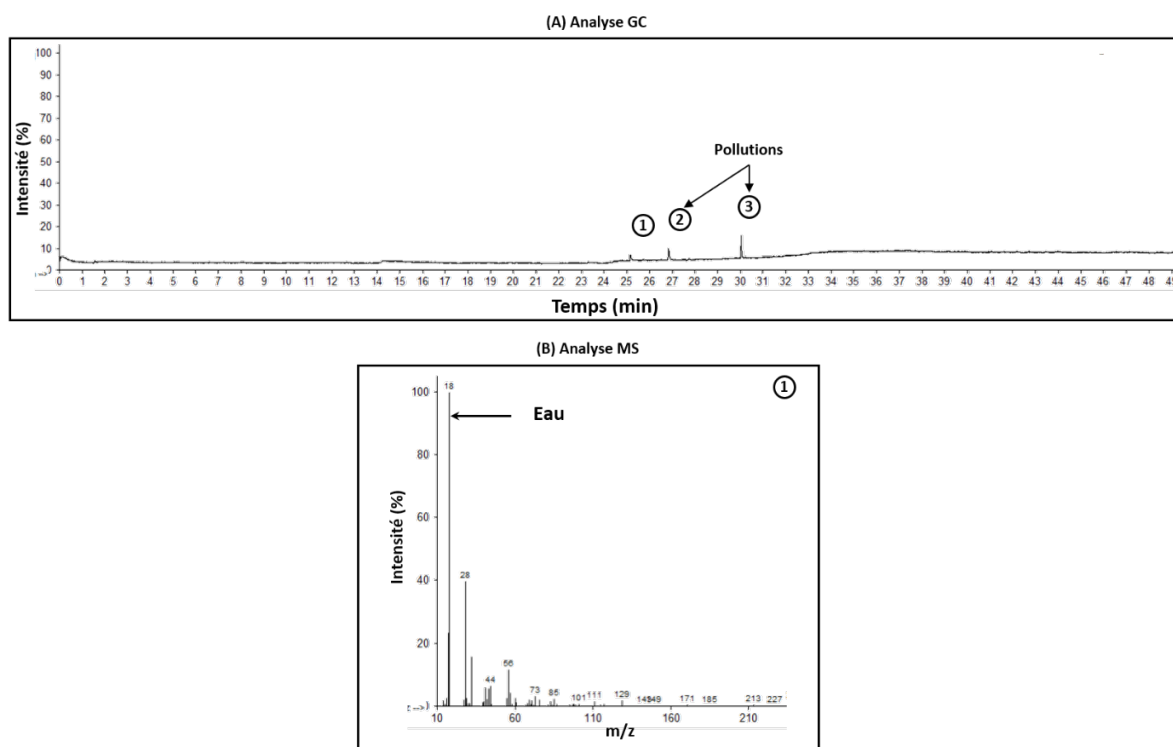


Figure III. 20 : Pyrolyse GC-MS du PVP-XMe 3200 g.mol<sup>-1</sup> à 140 °C : (A) chromatogramme en phase gazeuse (GC) et (B) spectre de masse (MS) associés à la perte de masse 1 observé par GC.

Sur le chromatogramme en phase gazeuse (Figure III. 20-A), trois dégagements de matière sont détectés par GC. Le premier, au bout de 25 minutes, est de faible amplitude, mais ne relève pas de la variation de la ligne de base. Ce pic est donc induit par un dégagement provenant du PVP lors de la pyrolyse. L'analyse MS associée à ce dégagement est présentée sur la Figure III. 20-B et révèle que ce pic est induit par de l'eau. Les dégagements 2 et 3, au bout de 27 minutes et 30 minutes, sont dus à une pollution dans le four. En effet, même si les analyses sont réalisées sous atmosphère inerte, des résidus carbonisés peuvent tout de même être détectés lors de l'analyse par GC. L'étude de la pyrolyse par GC-MS du PVP-XMe<sub>3,2k</sub> a ainsi permis de montrer que de l'eau s'évapore à 140 °C. Par comparaison avec les analyses par ATG de ce PVP, la perte de masse qui survient entre 100 °C et 160 °C est donc bien induite par une perte d'eau. En raison de la température élevée à laquelle la perte d'eau a lieu, elle correspond à de l'eau faiblement liée au PVP.

La reprise en eau des échantillons de PVP K12, PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, PVP-XAr<sub>2,5k</sub> et PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> a été étudiée en spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF) en s'intéressant à la bande de vibration caractéristique des liaisons O-H de l'eau entre 3650 cm<sup>-1</sup> et 3050 cm<sup>-1</sup>. Les PVP ont préalablement été séchés pendant 15 min à 150 °C dans une étuve ventilée puis rapidement transférés dans un spectromètre IRTF. Un spectre a été enregistré toutes les 3 minutes pendant 1 heure pour un total de 20 spectres. Chaque spectre résulte de l'accumulation de 32 balayages avec une résolution spatiale de 8 cm<sup>-1</sup> pour suivre l'évolution de la bande de vibration de la liaison O-H en fonction du temps. Les résultats sont présentés sur la Figure III. 21.

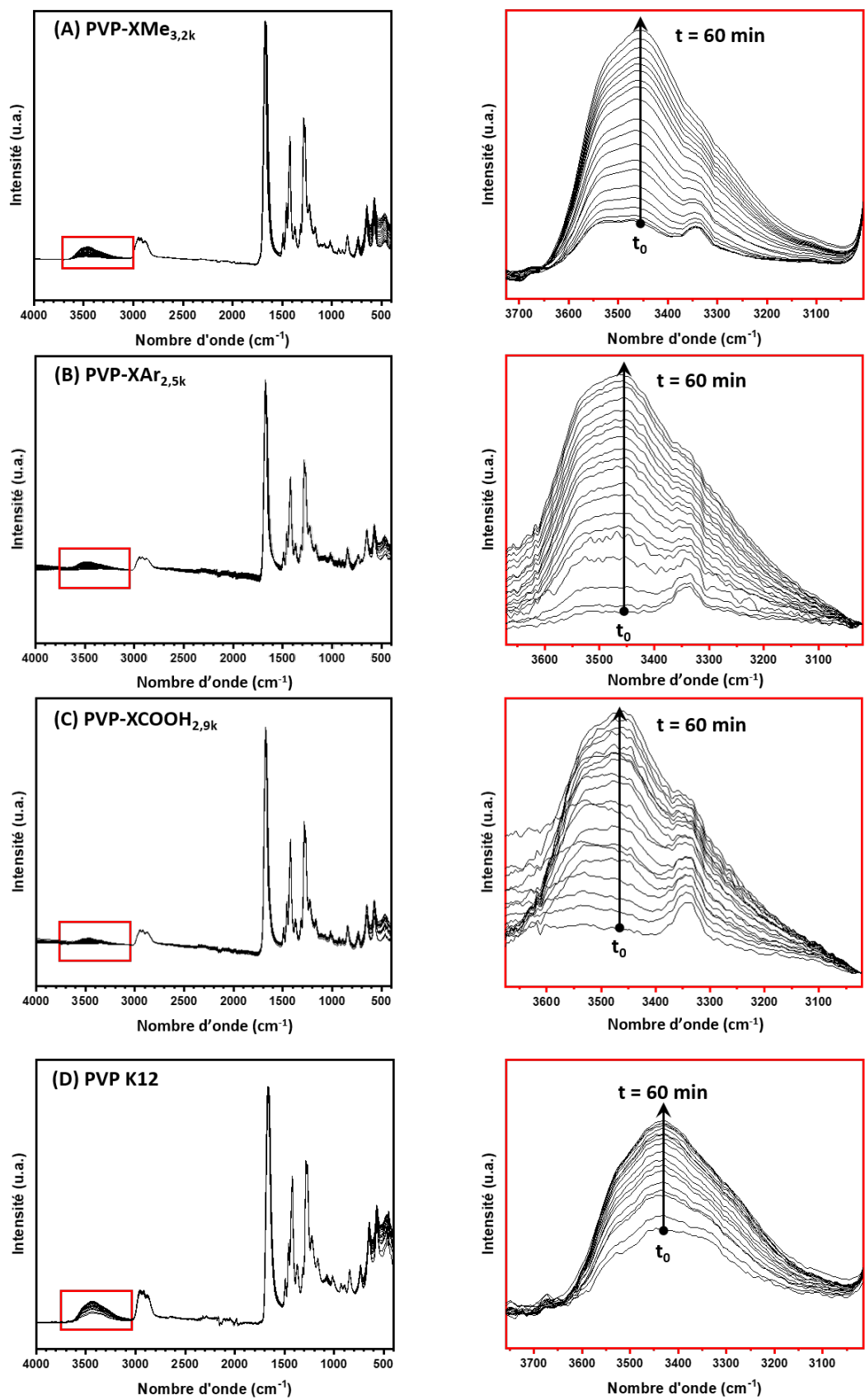


Figure III. 21 : Spectres IRTF, enregistrés toutes les 3 min pendant 1 h à température ambiante, des PVP (A)  $XMe_{3,2k}$ , (B)  $XAr_{2,5k}$ , (C)  $XCOOH_{2,9k}$  et (D) K12. Les PVP ont été préalablement séchés 15 min à 150 °C. Les graphiques de droite représentent un grossissement de la région comprise entre 3650  $cm^{-1}$  et 3050  $cm^{-1}$ .



Seuls les polymères de faible masse molaire sont représentés sur la Figure III. 21. On observe que, quelle que soit l'extrémité de chaînes, la bande de vibration de la liaison -OH étudiée est visible dès le premier enregistrement ce qui montre que les échantillons commencent à absorber de l'eau dès leur sortie de l'étuve. Dans le cas du PVP K12, la bande est plus intense (même à  $t_0$ ). Cela pourrait être lié à l'étape de séchage qui est réalisée bien au-dessus de la  $T_g$  du PVP K12. Ainsi, l'évaporation de l'eau serait plus difficile dans un échantillon liquide de forte viscosité que dans une poudre (cas des PVP synthétisés) lors de l'étape de séchage, puisque la surface spécifique est nettement moins importante dans l'échantillon liquide. Une étape de séchage plus longue permettrait de mieux sécher le PVP K12. L'intensité de la bande de vibration des liaisons O-H évolue rapidement dans tous les cas. Comme pour le PVP commercial, les PVP synthétisés absorbent rapidement l'humidité de l'air environnant. Aucun impact de la masse molaire n'est clairement observé pour le PVP-XMe (cf. Figure III. 22).

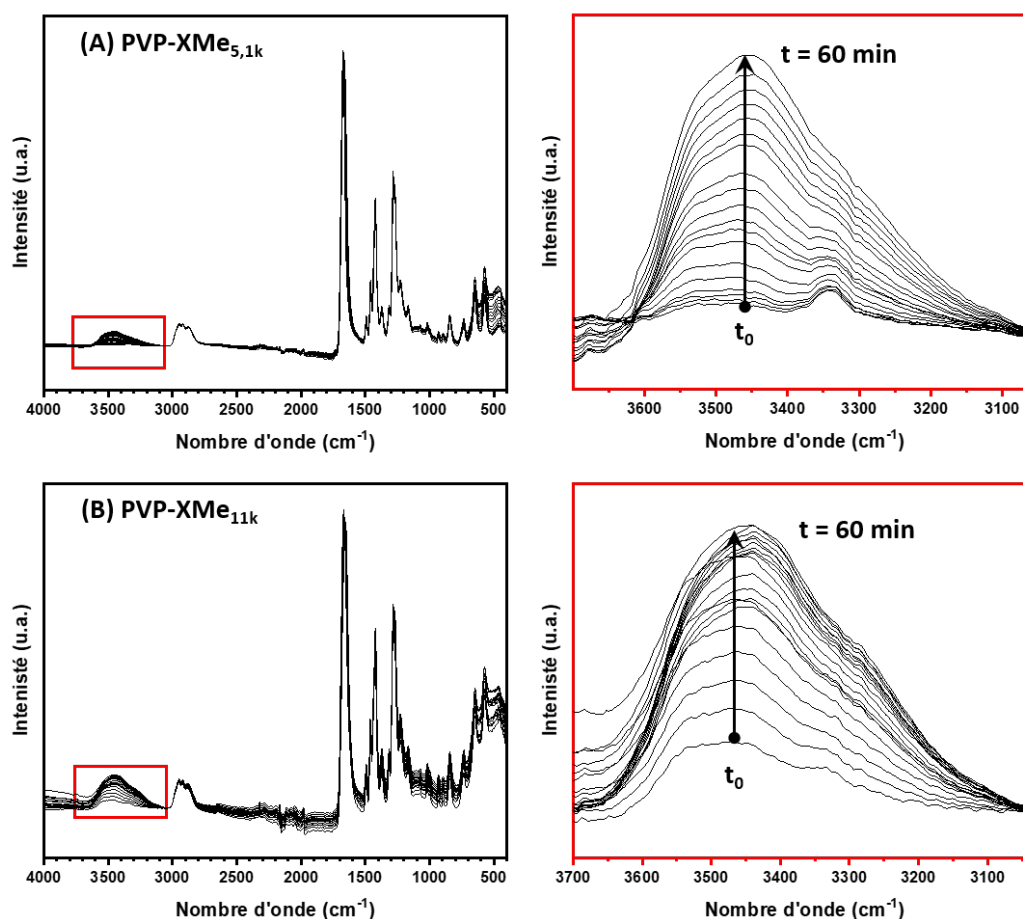


Figure III. 22 : Spectres IRTF, enregistrés toutes les 3 min pendant 1 h à température ambiante, des PVP (A) XMe<sub>5,1k</sub> et (B) XMe<sub>11k</sub>. Les PVP ont été préalablement séchés 15 min à 150 °C. Les graphiques de droite représentent un grossissement de la région comprise entre 3650 cm<sup>-1</sup> et 3050 cm<sup>-1</sup>.

Dans le but de quantifier cette reprise en eau, les échantillons de PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, PVP-XA<sub>2,5k</sub>, PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> et PVP-XMe<sub>11k</sub> ont été analysés par sorption dynamique de vapeur (DVS). Les échantillons de PVP sont séchés (30 min à 150 °C dans une étuve ventilée) puis directement analysés par DVS. Les

échantillons ont été exposés à une atmosphère sèche (0 % d'humidité) pour éliminer l'humidité absorbée par l'échantillon pendant la pesée, puis, après que la masse se soit stabilisée, le taux d'humidité est fixé à 70 %. L'évolution de la masse sous cette atmosphère humide est enregistrée au cours du temps. Les résultats sont comparés aux résultats obtenus sur des PVP commerciaux de faible masse molaire (K12) et de grande masse molaire (K90). Les évolutions de la masse des différents PVP sont reportées en fonction du temps sur la Figure III. 23.

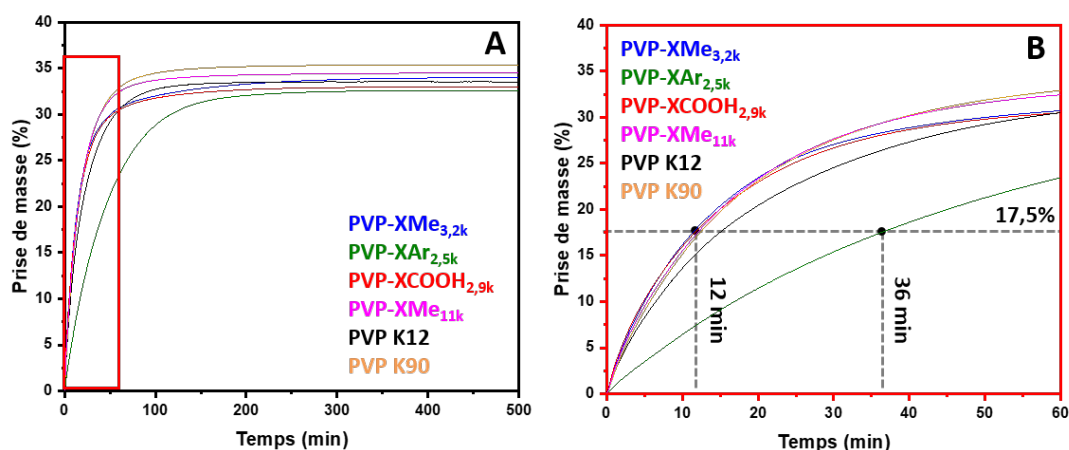


Figure III. 23 : (A) Évolution de la masse des différents PVP en fonction du temps d'exposition à une atmosphère contenant 70 % d'humidité. (B) Grossissement réalisé de la première heure d'exposition.

La Figure III. 23-A montre que, quel que soit le PVP, la masse augmente rapidement au cours du temps puis tend vers une valeur plateau. Le PVP-XMe<sub>3,2k</sub> capte jusqu'à 34 % en masse d'eau après 500 min d'exposition. Les quantités d'eau absorbées par les différents PVP synthétisés et commerciaux ne sont pas très différentes (entre 33 % et 35 %). Ces valeurs sont légèrement supérieures aux résultats obtenus par d'autres auteurs (Teng *et al.*, 2010; Patel & Serajuddin, 2022) qui notent une absorption d'eau de l'ordre de 28 % pour les PVP K12 et K90 commerciaux exposés à un taux d'humidité de 70 %. Cette valeur montre que le PVP est capable d'absorber une très grande quantité d'humidité puisqu'à titre de comparaison, le PVP absorbe une quantité d'eau similaire à un super-absorbant tel que le polyacrylate de sodium ou encore le poly(éthylène glycol) exposé aux mêmes conditions d'humidité (Thijs *et al.*, 2007). En comparant les évolutions des PVP-XMe<sub>3,2k</sub> et PVP-XMe<sub>11k</sub>, l'augmentation de la masse molaire ne montre pas d'impact significatif sur la prise en eau du PVP.

La Figure III. 23-B montre un grossissement réalisé au cours de la première heure d'exposition du PVP à l'atmosphère humide. Après seulement 12 min d'exposition, les PVP-XMe<sub>3,2k</sub> et PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> ont déjà absorbé 17,5 % d'eau ce qui montre que ces PVP captent de l'humidité très rapidement. Il n'est donc pas étonnant d'observer en IRTF la bande caractéristique des liaisons -OH même directement après avoir séché l'échantillon de PVP. Le PVP-XAr<sub>2,5k</sub> se démarque des autres polymères. En effet, le temps nécessaire d'exposition du PVP-XAr<sub>2,5k</sub> pour capter 17,5 % d'eau est multiplié par 3 (36 min) par

rapport aux autres polymères. Le groupement aromatique de la fonctionnalité du PVP-XAR<sub>2,5k</sub> est hydrophobe ce qui pourrait expliquer le ralentissement de la cinétique de reprise en eau de ce PVP. L'extrémité de chaînes semble donc avoir un impact sur la cinétique de prise en eau du PVP lorsqu'il est exposé à une atmosphère humide.

## 5. Conclusion

Les trois agents de transfert synthétisés (XMe, XAr et XCOOH) ont été utilisés lors de la synthèse des polymères de PVP par le procédé RAFT/MADIX. La température à laquelle a lieu la polymérisation a été optimisée selon l'agent de transfert utilisé. Les polymères ainsi obtenus ont été caractérisés en RMN <sup>1</sup>H et en SEC. La cinétique d'ordre 1 par rapport au monomère et les dispersités faibles (< 1,3) démontrent que le contrôle de la polymérisation est établi ainsi que la bonne rétention des fonctions en extrémité de chaînes.

La caractérisation chimique et physico-chimique des polymères synthétisés a montré le très fort impact de la dispersité du PVP sur la température de transition vitreuse. Les petites chaînes de polymère présentes dans l'échantillon jouent le rôle de plastifiant et diminuent la  $T_g$  du polymère. La faible dispersité des polymères synthétisés induit donc une  $T_g$  du PVP plus élevée ce qui pourrait ainsi augmenter la stabilité des DSA après formulation avec la curcumine. Les résultats semblent également indiquer que la fonction en extrémité de chaînes, notamment la fonction acide carboxylique du PVP XCOOH, induit une augmentation de la  $T_g$  du polymère par la formation d'interactions intermoléculaires.

## Partie expérimentale

### Synthèse du sel d'O-éthyle xanthogénate de potassium

Le protocole utilisé pour la synthèse du sel d'O-éthyle xanthogénate de potassium est adapté de la littérature (Wan *et al.*, 2005). 1 équivalent (6,5g ;  $1,1 \times 10^{-1}$  mol) d'hydroxyde de potassium (KOH) est dissous dans 250 mL d'éthanol (EtOH) à température ambiante. Puis la solution est refroidie à l'aide d'un bain de glace et une solution de disulfure de carbone (CS<sub>2</sub>) dans l'éthanol (1 : 3 en volume avec 9,72 mL ( $1,6 \times 10^{-1}$  mol) de CS<sub>2</sub>) est ajoutée goutte-à-goutte. La solution est laissée sous agitation pendant une nuit. Le solvant est ensuite évaporé. Le solide obtenu est récupéré et lavé quatre fois avec de l'éther diéthylique. Après filtration, le solide jaune clair est séché sous vide à température ambiante. Le solide se présente alors comme une poudre fibreuse blanche et il est stocké à l'abri de l'humidité. 15,4 g de sel xanthogénate sont récupérés (rendement : 72 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO,  $\delta$ , ppm) : 4,22 (q, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 2H), 4,17 (t, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 3H).

### Synthèse des agents de transfert de chaîne

#### CTA aromatique XAr

La synthèse de l'O-éthyle-S-(1-éthylphényl)dithiocarbonate (XAr) est réalisée suivant le protocole décrit dans la littérature (Pound, 2008). Tout d'abord, 1 équivalent (4,612 g ;  $2,0 \times 10^{-2}$  mol) de (1-bromoéthyl)benzène est dissous dans 20 mL d'éthanol sous agitation dans un ballon. Après dissolution totale, le sel d'O-éthyle xanthogénate de potassium est ajouté en léger excès (1,1 équivalent ; 4,4 g ;  $2,69 \times 10^{-2}$  mol). La solution jaune obtenue est maintenue sous agitation sur une période de 24 h à température ambiante au cours de laquelle un précipité jaune pâle se forme. La solution est filtrée sur un entonnoir Büchner. La phase organique est diluée dans 80 mL d'éther diéthylique puis lavée quatre fois avec 50 mL d'eau distillée. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium anhydre puis filtrée. Le solvant est évaporé et une huile jaune est récupérée, séchée sous vide et stockée à 4 °C. 4,02 g de XAr sont obtenus (rendement : 71%). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) : 7,31 (m, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, 5H), 4,89 (q, <sup>3</sup>J = 9 Hz, 1H), 4,62 (q, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 2H), 1,72 (d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 3H), 1,39 (t, <sup>3</sup>J = 6 Hz, 3H).

#### CTA méthylé XMe

Cette synthèse est similaire à celle du XAr. 100 mL de méthanol sont versés dans un ballon. Le ballon est placé dans un bain de glace et 1 équivalent de 2-bromopropionate de méthyle (4,18 g ;  $2,34 \times 10^{-2}$  mol) est dissous sous agitation. 1,1 équivalent de sel d'O-éthyle xanthogénate de potassium (4,4 g ;  $2,69 \times 10^{-2}$  mol) est doucement ajouté. Une solution jaune clair se forme. Le ballon est laissé sous agitation 24 h à température ambiante jusqu'à la formation d'un précipité jaune pâle puis la solution est filtrée sur un entonnoir Büchner. La phase organique est diluée avec 80 mL d'éther diéthylique puis

lavée quatre fois avec 50 mL d'eau distillée. La solution est séchée avec du sulfate de magnésium anhydre, filtrée, puis les solvants sont évaporés. Une huile jaune foncé est obtenue, cette huile est séchée sous vide puis stockée au frigo. 4,26 g de XMe sont obtenus (rendement : 87 %). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 4,64(q,  $^3J = 7.5$  Hz, 2H), 4,40 (q,  $^3J = 9$  Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,57 (d,  $^3J = 9$  Hz, 3H), 1,41 (t,  $^3J = 9$  Hz, 3H).

### **CTA acide XCOOH**

Dans un ballon, 1,1 équivalent de sel d'*O*-éthyle xanthogénate de potassium (4,4 g ;  $2,69 \times 10^{-2}$  mol) est dissous dans 13,2 mL d'eau distillée. 6,5 mL d'une solution aqueuse de soude ( $3,3 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) sont ajoutés sous agitation. La solution est placée dans un bain de glace et l'acide 2-bromopropanoïque (1 équivalent ; 3,91 g ;  $2,34 \times 10^{-2}$  mol) est ajouté goutte-à-goutte. La solution est maintenue sous agitation pendant 16 h à température ambiante. Le pH est ensuite fixé à 1 par ajout d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (2 M). Le produit est extrait deux fois de la solution aqueuse en ajoutant 100 mL d'éther diéthylique. À cette solution organique sont ajoutés deux fois 50 mL d'une solution aqueuse de carbonate de sodium (concentration =  $100 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ). La solution aqueuse contenant le produit est séparée de la phase organique puis est acidifiée par ajout d'HCl (2 M) jusque pH = 3. Enfin, le produit est extrait de la solution aqueuse avec 200 mL d'éther diéthylique. La phase organique est séchée avec du sulfate de magnésium anhydre et les solvants sont évaporés. Le produit est séché sous vide et stocké à 4 °C. 2,32 g de XCOOH sont synthétisés (solide blanc, rendement : 47 %). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 9,84 (s, 1H), 4,66 (q,  $^3J = 7,5$  Hz, 2H), 4,43 (q,  $^3J = 6$  Hz, 1H), 1,60 (d,  $^3J = 9$  Hz, 3H), 1,43 (t,  $^3J = 9$  Hz, 3H).

### **Polymérisation du *N*-vinylpyrrolidone**

Avant chaque synthèse, le monomère (NVP) est purifié par distillation à pression réduite (température = 100 °C ; pression = 0,06 mbar). Toutes les polymérisations sont conduites dans un tube Schlenk de 25 mL placé dans un bain d'huile thermostaté. Le milieu réactionnel (monomère, dithiocarbonate et AIBN) est dégazé en faisant buller de l'argon sec pendant environ 1 heure. La polymérisation se fait donc sous atmosphère inerte. Le rapport molaire entre l'agent de transfert et l'amorceur est égal à 1 : 0,2. Le rapport molaire entre le monomère et l'agent de transfert est égal à 76 :1, 180 :1 ou 360 :1 pour la synthèse des PVP de masses molaires respectivement égales à  $8500 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $20000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  ou  $40000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  (si conversion totale). Les polymérisations sont réalisées en masse (sans ajout de solvant).

## Références

- Chiefari, J., Chong, Y. K., Ercole, F., Krstina, J., Jeffery, J., Le, T. P. T., Mayadunne, R. T. A., Meijs, G. F., Moad, C. L., Moad, G., Rizzardo, E., & Thang, S. H. (1998). Living free-radical polymerization by reversible addition - Fragmentation chain transfer: The RAFT process. *Macromolecules*, *31*(16), 5559–5562. <https://doi.org/10.1021/ma9804951>
- Corpart, P., Charmot, D., Biadatti, T., Zard, S., & Michelet, D. (1998). Patent No. WO 9858974.
- Fox, T. G., & Flory, P. J. (1950). Second-Order Transition Temperatures and Related Properties of Polystyrene. I. Influence of Molecular Weight. *Journal of Applied Physics*, *21*(6), 581–591. <https://doi.org/10.1063/1.1699711>
- Fox, T. G., & Flory, P. J. (1954). The glass temperature and related properties of polystyrene. Influence of molecular weight. *Journal of Polymer Science*, *14*(75), 315–319. <https://doi.org/10.1002/pol.1954.120147514>
- Gasaymeh, S. S., Radiman, S., Heng, L. Y., Saion, E., & Mohamed Saeed, G. H. (2010). Synthesis and characterization of silver/Polyvinylpyrrolidone (AG/PVP) nanoparticles using gamma irradiation techniques. *American Journal of Applied Sciences*, *7*(7), 879–888. <https://doi.org/10.3844/ajassp.2010.892.901>
- Keddie, D. J., Moad, G., Rizzardo, E., & Thang, S. H. (2012). RAFT Agent Design and Synthesis. *Macromolecules*, *45*(13), 5321–5342. <https://doi.org/10.1021/ma300410v>
- Morley, D. C. W. (1974). The glass transition in linear polymers. *Journal of Materials Science*, *9*(4), 619–629. <https://doi.org/10.1007/BF02387536>
- Oksanen, C. A., & Zografi, G. (1990). The Relationship Between the Glass Transition Temperature and Water Vapor Absorption by Poly(vinylpyrrolidone). In *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, *7*(6), 654–657. <https://doi.org/10.1023/A:1015834715152>
- Patel, N. G., & Serajuddin, A. T. M. (2022). Moisture sorption by polymeric excipients commonly used in amorphous solid dispersion and its effect on glass transition temperature: I. Polyvinylpyrrolidone and related copolymers. *International Journal of Pharmaceutics*, *616*, 121532. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121532>
- Pound, G. (2008). *Reversible addition fragmentation chain transfer (RAFT) mediated polymerization of N-vinylpyrrolidone*. Stellenbosch University.

- Pound, G., Eksteen, Z., Pfukwa, R., Mckenzie, J. M., Lange, R. F. M., & Klumperman, B. (2008). Unexpected reactions associated with the xanthate-mediated polymerization of N-vinylpyrrolidone. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 46(19), 6575–6593. <https://doi.org/10.1002/pola.22968>
- Rudin, A., & Burgin, D. (1975). Effects of molecular weight and chain ends on glass transition of polystyrene. *Polymer*, 16(4), 291–297. [https://doi.org/10.1016/0032-3861\(75\)90173-1](https://doi.org/10.1016/0032-3861(75)90173-1)
- Scheirs, J., Bigger, S. W., Then, E. T. H., & Billingham, N. C. (1993). The application of simultaneous chemiluminescence and thermal analysis for studying the glass transition and oxidative stability of poly(N -vinyl-2-pyrrolidone). *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 31(3), 287–297. <https://doi.org/10.1002/polb.1993.090310307>
- Skey, J., & O'Reilly, R. K. (2008). Facile one pot synthesis of a range of reversible addition–fragmentation chain transfer (RAFT) agents. *Chemical Communications*, 35, 4183. <https://doi.org/10.1039/b804260h>
- Taton, D., Destarac, M., & Zard, S. Z. (2008). Macromolecular Design by Interchange of Xanthates: Background, Design, Scope and Applications. In *Handbook of RAFT Polymerization* (pp. 373–421). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9783527622757.ch10>
- Taylor, L. S., Langkilde, F. W., & Zografi, G. (2001). Fourier transform Raman spectroscopic study of the interaction of water vapor with amorphous polymers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90(7), 888–901. <https://doi.org/10.1002/jps.1041>
- Teng, J., Bates, S., Engers, D. A., Leach, K., Schields, P., & Yang, Y. (2010). Effect of Water Vapor Sorption on Local Structure of Poly(vinylpyrrolidone). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(9), 3815–3825. <https://doi.org/10.1002/jps.22204>
- Thijs, H. M. L., Becer, C. R., Guerrero-Sanchez, C., Fournier, D., Hoogenboom, R., & Schubert, U. S. (2007). Water uptake of hydrophilic polymers determined by a thermal gravimetric analyzer with a controlled humidity chamber. *Journal of Materials Chemistry*, 17(46), 4864. <https://doi.org/10.1039/b711990a>
- Van Duong, T., & Van den Mooter, G. (2016). The role of the carrier in the formulation of pharmaceutical solid dispersions. Part II: amorphous carriers. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 13(12), 1681–1694. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1198769>
- Wan, D., Satoh, K., Kamigaito, M., & Okamoto, Y. (2005). Xanthate-mediated radical polymerization of N-vinylpyrrolidone in fluoroalcohols for simultaneous control of molecular weight and tacticity.

*Macromolecules*, 38(25), 10397–10405. <https://doi.org/10.1021/ma0515230>

Wood, M. R., Duncalf, D. J., Rannard, S. P., & Perrier, S. (2006). Selective One-Pot Synthesis of Trithiocarbonates, Xanthates, and Dithiocarbamates for Use in RAFT/MADIX Living Radical Polymerizations. *Organic Letters*, 8(4), 553–556. <https://doi.org/10.1021/ol0525617>

Zografi, G. (1988). States of water associated with solids. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 14(14), 1905–1926. <https://doi.org/10.3109/03639048809151997>







# Chapitre IV

## Caractérisation de la curcumine

Ce chapitre est consacré à la caractérisation de la curcumine (CUR), molécule modèle d'intérêt pharmaceutique choisie pour ce travail de thèse. La première partie sera consacrée à la stabilité chimique des états amorphe et cristallin de la CUR qui seront étudiés par analyses thermogravimétriques et chromatographie en phase liquide à haute performance. Dans une seconde partie, la stabilité physique de verres de curcumine obtenus par refroidissement depuis l'état liquide sera étudiée. Une troisième et dernière partie sera dédiée à l'obtention de verres de CUR par broyage de haute énergie à température ambiante (broyage planétaire) et par cryo-broyage (cryo-broyeur oscillant) et à la caractérisation thermodynamique ainsi que de leurs propriétés structurales par diffraction des rayons X sur poudre.

## 1. Stabilité chimique de la curcumine

### 1.1. Étude de la dégradation thermique de la curcumine par analyse thermogravimétrique

L'évolution de la masse d'un échantillon de CUR cristalline a été suivie par analyse thermogravimétrique (ATG) lors de chauffes réalisées à différentes vitesses :  $1\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  et  $10\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$ . Les thermogrammes ATG enregistrés ainsi que la dérivée en température des signaux sont présentés sur la Figure IV. 1.

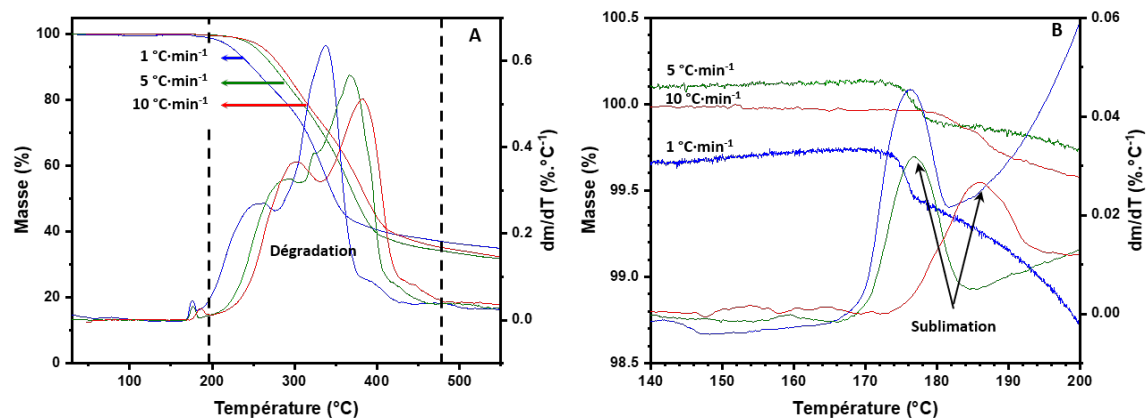


Figure IV. 1 : (A) Évolution, en fonction de la température, de la masse de CUR initialement cristalline lors de chauffes à trois vitesses différentes ( $1\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  et  $10\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Le graphique (B) représente un agrandissement du domaine compris entre  $140\text{ °C}$  et  $200\text{ °C}$ .

Sur la Figure IV. 1-A, la CUR chauffée à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  ne montre aucune perte de masse avant  $170\text{ °C}$ . Entre  $170\text{ °C}$  et  $185\text{ °C}$  une très légère perte de masse a lieu ( $\Delta m = 0,22\%$ ) (cf. Figure IV. 1-B), qui se traduit sur la dérivée du signal par un pic de faible amplitude situé à  $177\text{ °C}$ . Cet évènement survient à des températures très proches de la température de fusion du matériau ( $T_{f,CUR} = 181,4\text{ °C}$  (Sanphui et al., 2011)). Une telle perte de masse est souvent observée pour les matériaux moléculaires et est attribuée

à la sublimation d'une faible quantité de CUR au voisinage du point de fusion. À partir de 185 °C et jusqu'à 530 °C, une chute importante de masse a ensuite lieu (*cf.* Figure IV. 1-A) qui correspond à la dégradation de la CUR. Elle se déroule en deux étapes avec un point d'inflexion à 305 °C : la première étape, entre 185 °C et 305 °C, représente une perte de masse de 20 % et la 2<sup>e</sup> étape, entre 305 °C et 530 °C, représente une perte de masse de 47 %. Ces deux étapes sont attribuées par Chen *et al.* (2014) respectivement à la décomposition des fragments puis à la dégradation des deux cycles benzènes. À 550 °C, la perte de masse relevée est égale à 67 %. Les signaux enregistrés à 1 °C·min<sup>-1</sup> et 10 °C·min<sup>-1</sup> présentent les mêmes événements. La dégradation de la CUR commence après le pic de sublimation et, plus la vitesse de chauffe est élevée, plus la dégradation apparente est légèrement repoussée vers les hautes températures.

À 213 °C, une perte de masse de seulement 0,5 % est mesurée lors de l'analyse réalisée à 5 °C·min<sup>-1</sup>. Ce résultat corrobore ceux d'autres auteurs qui montrent que la masse de la CUR n'évolue pas aux températures inférieures à 190 °C (Jasim & Talib, 1992; Sun *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2014). Pour des raisons de stabilité chimique, les analyses thermiques notamment DSC n'excéderont pas 210 °C pour limiter au maximum la dégradation de la CUR.

## **1.2. Influence du traitement thermique sur la température de transition vitreuse de verres de curcumine obtenus par refroidissement depuis l'état liquide**

La CUR cristalline a été analysée par analyses enthalpiques différentielles à balayage modulé (MDSC). Environ 4 mg de CUR sont chauffés à 5 °C·min<sup>-1</sup> ± 0,531 °C/40 s jusqu'à la température de 210 °C puis l'échantillon est refroidi à 10 °C·min<sup>-1</sup> jusqu'à 20 °C. Trois autres cycles de chauffe/refroidissement ont été réalisés dans les mêmes conditions. Les thermogrammes des quatre chauffes successives sont représentés sur la Figure IV. 2.

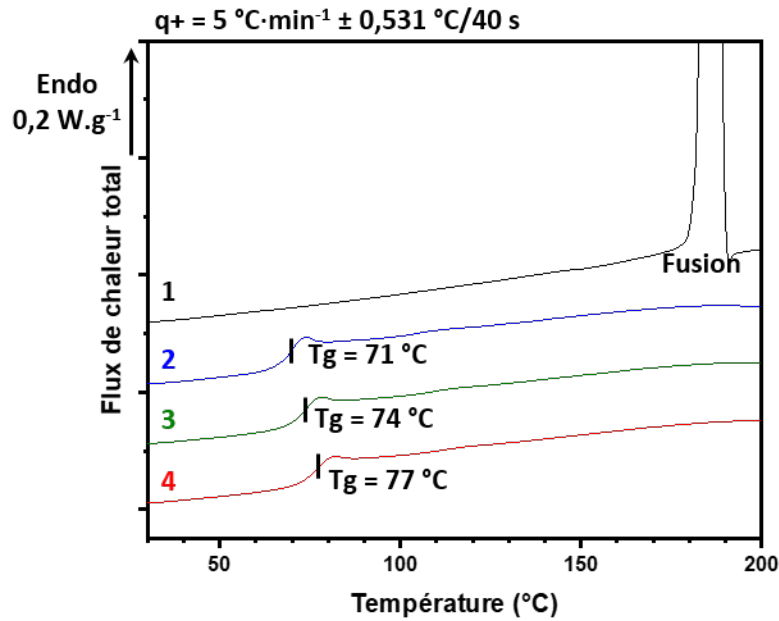


Figure IV. 2 : Thermogrammes MDSC de quatre chauffés successives de la CUR initialement cristalline enregistrés à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531\text{ °C}/40\text{ s}$ .

Lors du premier cycle, un pic endothermique est observé entre  $176\text{ °C}$  et  $191\text{ °C}$ . Il correspond à la fusion de la CUR à  $T_f = 183,9 \pm 0,9\text{ °C}$  et d'enthalpie de fusion égale à  $\Delta H_f = 138 \pm 7\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ . Ces valeurs sont similaires aux observations faites par d'autres auteurs (Paradkar *et al.*, 2004; B. Li *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2015; Enumo *et al.*, 2019). Lors du refroidissement, aucun signe de recristallisation n'est visible.

Lors du 2<sup>e</sup> passage, un saut de  $C_p$  associé à la transition vitreuse de la CUR est observé sur le flux de chaleur réversible à  $T_g = 71 \pm 1\text{ °C}$ . Son amplitude est égale à  $0,48 \pm 0,01\text{ J}\cdot\text{g}\cdot\text{°C}^{-1}$ . Cette valeur de transition vitreuse est comparable aux valeurs reportées dans la bibliographie (Pawar *et al.*, 2012; Minecka *et al.*, 2019; Valenti *et al.*, 2023). Cependant Pawar *et al.* ont observé que la voie d'obtention du verre de CUR avait une forte influence sur cette valeur de  $T_g$  puisqu'ils ont relevé une différence de  $12\text{ °C}$  entre la  $T_g$  du verre obtenu par trempe du liquide dans un four DSC ( $T_g = 69\text{ °C}$ ) et celle d'un verre obtenu par trempe du liquide à l'air libre après fusion sur un banc Kofler ( $T_g = 57\text{ °C}$ ). À plus haute température, aucun autre évènement n'est observé, ce qui suggère que la CUR est un bon formateur de verre. Au cours de la chauffe suivante (3), le saut de  $C_p$  est de nouveau observé mais on note une augmentation de  $T_g$  de  $3\text{ °C}$ . Cette augmentation se poursuit lors de la 4<sup>e</sup> chauffe ( $T_g = 77 \pm 1\text{ °C}$ ). Elle est irréversible et continue si le nombre de chauffés augmente.

Pour étudier plus en détail cette variation de la température de transition vitreuse, l'effet de recuits de la phase amorphe de la CUR à des températures comprises entre  $T_g$  et  $T_f$  a été étudié. Pour cela, des verres de CUR ont été préparés par chauffe à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  jusque  $210\text{ °C}$  (CUR initialement cristalline) puis refroidissement à  $10\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  jusqu'à la température ambiante. Ils ont ensuite été placés dans un

four (Crystal Brider) et recuits à 90 °C, 110 °C, 130 °C ou 150 °C pendant 24 h et 48 h. Les thermogrammes (flux de chaleur réversible) enregistrés à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531\text{ °C}/40\text{ s}$  après recuits de 24 h sont tracés sur la Figure IV. 3 et ceux après recuits de 48 h sur la Figure IV. 4.

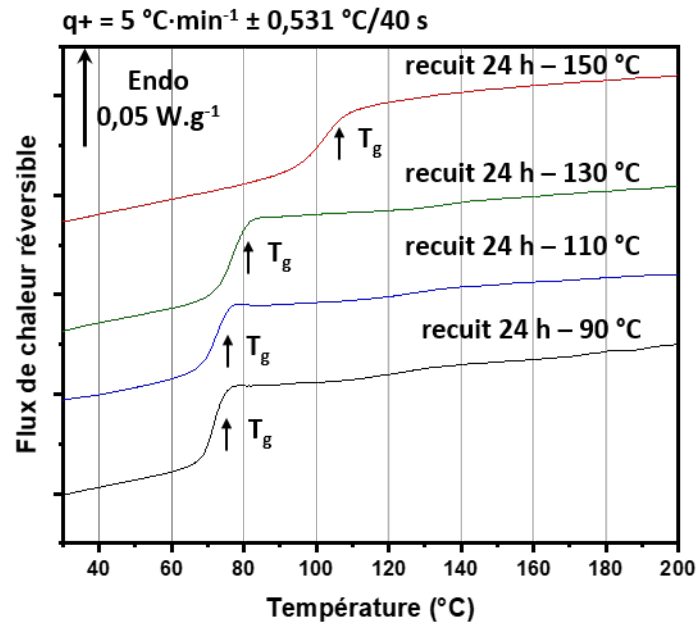


Figure IV. 3 : Thermogrammes MDSC des verres de CUR recuits 24 h à différentes températures.

La Figure IV. 3 montre qu'après un recuit de 24 h à 90 °C ou 110 °C, la transition vitreuse est observée à  $72 \pm 1\text{ °C}$  avec une amplitude  $\Delta C_p = 0,48 \pm 0,01\text{ J}\cdot\text{g}\cdot\text{°C}^{-1}$ , soit la même température et avec la même amplitude que sans recuit. Après un recuit à 130 °C, la  $T_g$  augmente de 5 °C ( $T_g = 77 \pm 1\text{ °C}$ ) mais l'amplitude demeure inchangée. Cependant, après un recuit à 150 °C, la  $T_g$  est observée à 102 °C soit 30 °C plus haut que précédemment, l'amplitude  $\Delta C_p = 0,37 \pm 0,01\text{ J}\cdot\text{g}\cdot\text{°C}^{-1}$  est plus faible que précédemment et la gamme des températures dans laquelle s'effectue la transition vitreuse est plus large.

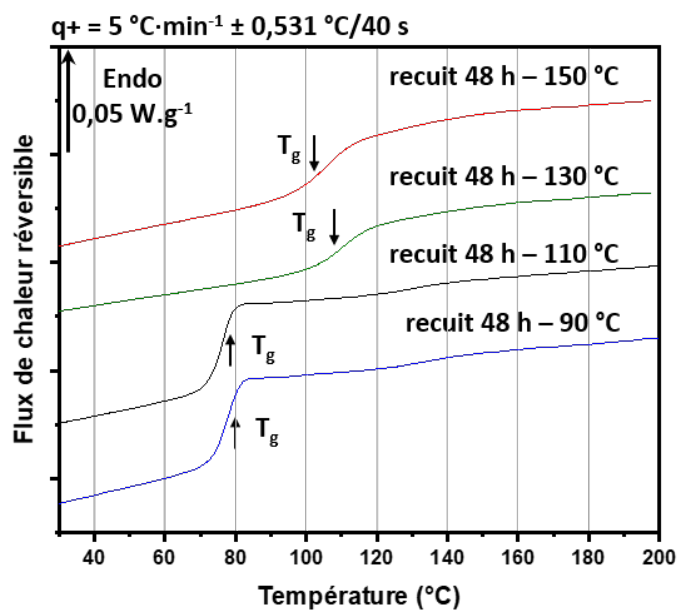


Figure IV. 4 : Thermogrammes MDSC des verres de CUR recuits 48 h à différentes températures.

La Figure IV. 4 montre les flux de chaleur réversibles relevés au cours du réchauffage des échantillons de CUR amorphe recuits 48 h. Les thermogrammes des échantillons de CUR recuits à une température de 90 °C ou 110 °C sont identiques à celui obtenu sans recuit en présentant toujours un saut de  $C_p$  à  $72 \pm 1$  °C de  $0,48 \pm 0,01$  J·g·°C<sup>-1</sup>. Cependant, après un recuit de 48 h à une température supérieure ou égale à 130 °C, une très forte augmentation de la  $T_g$  de l'échantillon est observée : après le recuit à 150 °C,  $T_g = 112 \pm 1$  °C. La transition vitreuse s'étale sur une gamme de températures plus importante et l'amplitude diminue ( $\Delta C_p = 0,33 \pm 0,03$  J·g·°C<sup>-1</sup>). De plus, après le recuit à 150 °C, un noircissement de l'échantillon est visible (cf. photos Figure IV. 5) et on note une perte de masse de 25 %.

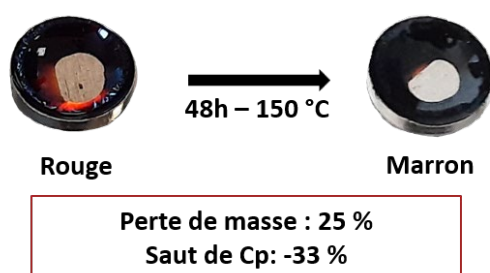


Figure IV. 5 : Photos des capsules contenant la CUR amorphe avant puis après le recuit de 48 h à 150 °C.

L'absence d'évolution de  $T_g$  pour des recuits à 90 °C ou 110 °C mais une augmentation pour des températures supérieures et d'autant plus importante que le temps de recuit est long, montre que cette augmentation est liée à l'exposition de la CUR amorphe à des températures supérieures à 110 °C. De plus, le noircissement, la perte de masse et la modification des propriétés de la transition vitreuse (température, largeur, amplitude) suggèrent que cette augmentation a pour origine la



dégradation chimique de l'échantillon même si le domaine de températures exploré reste inférieur à la température de début de dégradation de la CUR relevée à 185 °C (5 °C·min<sup>-1</sup>) en ATG.

### 1.3. Mise en évidence de la dégradation chimique de la curcumine par analyse chromatographique en phase liquide à haute performance

#### 1.3.1 Mise en évidence de la dégradation de la curcumine lors de cycles de chauffe à 210 °C / refroidissement

Pour sonder l'intégrité chimique de verres obtenus à l'issue d'une succession de cycles chauffe/refroidissement, ces verres ont été analysés par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC). Pour ce faire, de la CUR cristalline est placée dans quatre capsules hermétiquement fermées. Chaque échantillon est alors soumis (dans le four DSC) à des cycles chauffe/refroidissement (de un à quatre). Lors d'un cycle, comme dans l'expérience DSC décrite sur la Figure IV. 3, l'échantillon est chauffé à 5 °C·min<sup>-1</sup> jusque 210 °C et refroidi à 10 °C·min<sup>-1</sup> jusqu'à 20 °C. Les échantillons sont ensuite analysés par HPLC selon le protocole décrit dans le chapitre II (partie 2.1.2).

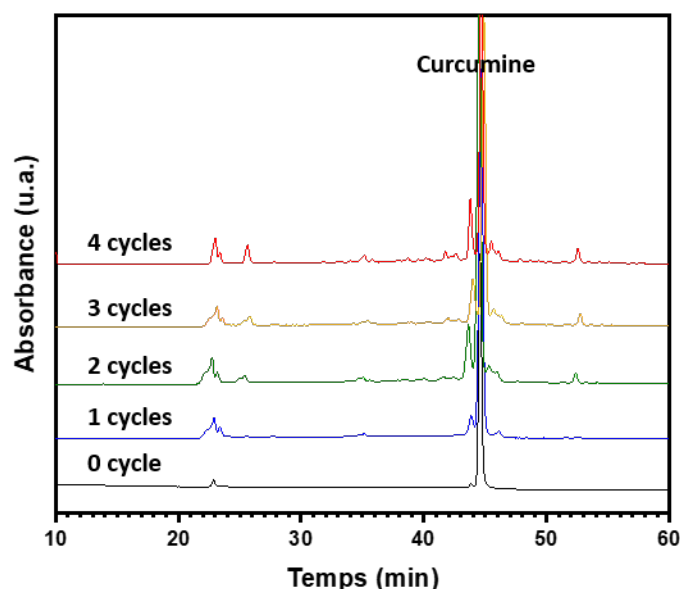


Figure IV. 6 : Chromatogramme HPLC de la CUR avant traitement thermique (CUR cristalline) et après avoir subi de un à quatre cycles de chauffe/refroidissement dans un four DSC.

La Figure IV. 6 montre les chromatogrammes obtenus en analysant la CUR cristalline et la CUR après avoir subi entre un et quatre cycles de chauffe/refroidissement. Sur le chromatogramme de la CUR avant le traitement thermique (0 cycle), un pic de très faible amplitude est visible à 23 min, induit par une impureté (probablement un curcuminoïde), puis un pic fin et très intense est observé à 44 min correspondant à la CUR. Après chaque nouveau cycle de chauffe/refroidissement, le pic représentatif

de la CUR est toujours correctement défini et apparaît à 44 min comme précédemment. Cependant, de nombreux pics sont en plus visibles. Dans leurs travaux, Esatbeyoglu *et al.* (Esatbeyoglu *et al.*, 2015) ont réalisé l'étude par HPLC de la stabilité chimique de la CUR au cours d'un recuit à l'air libre de 70 min à 180 °C. Ils ont pu montrer que la CUR se dégradait à cette température en des espèces chimiques plus volatiles comme l'acide férulique, le 4-vinyl guaiacol et la vanilline induisant toutes des pics supplémentaires visibles sur le chromatogramme. Même si leur montage d'HPLC diffère quelque peu du notre et que leurs temps de rétention s'en retrouvent écourtés, leur étude permet de conclure que la présence des nombreux pics visibles sur le chromatogramme après le 4<sup>ème</sup> cycle (*cf.* Figure IV.6) sont induits par des produits issus de la dégradation chimique de la CUR. Cela montre que la CUR a en partie été dégradée lors des quatre cycles de chauffe/refroidissement.

À partir de la droite d'étalonnage établie (*cf.* chapitre II, partie 2.1.2), l'aire du pic apparaissant à 44 min permet de déterminer la concentration de CUR restante. En réalisant le rapport entre cette concentration de CUR restante et la concentration initiale, il est possible de déterminer le pourcentage de CUR dégradée. L'évolution de ce taux de dégradation en fonction du nombre de cycles est reportée sur la Figure IV. 7. Il est important de rappeler, que même si toutes les précautions ont été prises pour améliorer le protocole (*cf.* chapitre II, partie 2.1.2), le grand nombre de manipulations des échantillons imposé par cette méthode de préparation, ajouté au phénomène de dégradation chimique, dont l'intensité peut varier, induisent une incertitude sur les résultats obtenus. Toutefois, les résultats qui seront présentés dans la suite de ce travail permettent de révéler des tendances qui sont représentatives de la stabilité chimique de la CUR en fonction de la température et du temps de recuit.

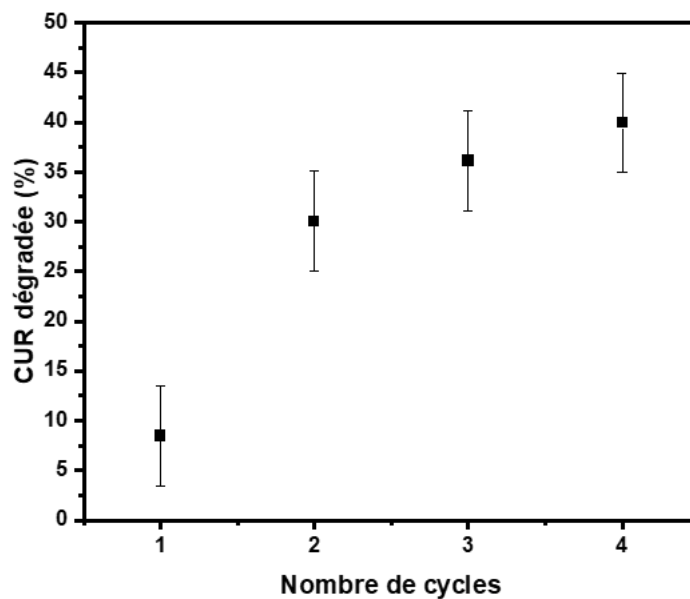


Figure IV. 7 : Évolution du taux de dégradation de la CUR en fonction du nombre de cycles chauffe/refroidissement réalisés sur l'échantillon.

Après le premier cycle,  $9 \pm 5$  % de la CUR se sont dégradés. Au cours du 2<sup>e</sup> cycle, cette dégradation s'élève à  $30 \pm 5$  % et poursuit son évolution jusqu'à atteindre  $40 \pm 5$  % après le 4<sup>e</sup> cycle. Dès le 2<sup>e</sup> cycle, la dégradation de la CUR est donc importante et elle augmente progressivement après chaque nouveau cycle de chauffe/refroidissement. Cette dégradation importante de la CUR semble être à l'origine de l'augmentation progressive et irréversible de la  $T_g$  de la CUR observée précédemment (cf. Figure IV. 2).

### 1.3.2 Quantification de la dégradation de la curcumine lors de recuits par chromatographie en phase liquide à haute performance

Dans le but de comprendre les conditions, notamment de températures, auxquelles la CUR se dégrade, la cinétique de dégradation de l'état amorphe de la CUR à différentes températures de recuit  $T_r$  est étudiée. Pour chaque température de recuit étudiée, des verres de CUR ont tout d'abord été préparés dans un four DSC, en chauffant des échantillons de CUR cristalline (environ 4 mg placés dans des capsules hermétiques) à  $10 \text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  jusque  $210 \text{ °C}$  puis en refroidissant rapidement jusqu'à  $20 \text{ °C}$  le liquide obtenu pour limiter au maximum le temps d'exposition de l'échantillon aux hautes températures. Les échantillons de CUR amorphe obtenus sont ensuite recuits dans un four à une température  $T_r$  et analysés par HPLC, après différents temps de recuit, en utilisant le protocole décrit dans le chapitre II (partie 2.1.2). L'expérience a été réalisée deux fois pour chaque température de recuit. À partir de ces deux essais, pour chaque temps de recuit, la valeur moyenne du taux de dégradation est calculée et la barre d'erreur est égale à l'écart type. La cinétique de dégradation de

l'état amorphe de la CUR est ainsi suivie, au cours de recuits effectués à 90 °C, 120 °C et 150 °C. L'évolution de la dégradation de la CUR amorphe en fonction du temps de recuit et de la température est représentée sur la Figure IV. 8.

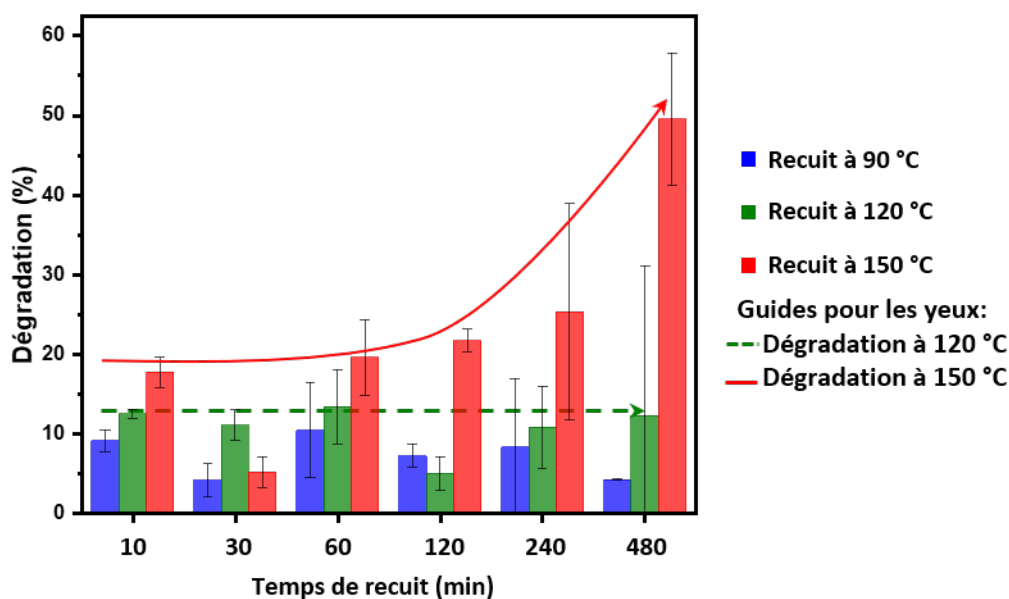


Figure IV. 8 : Évolution du taux de dégradation de la CUR amorphe en fonction du temps de recuit. Les recuits sont réalisés à 90 °C, 120 °C et 150 °C.

Après un recuit à 90 °C, la dégradation reportée au bout de 10 min est inférieure à 10 %. Ce taux correspond au taux de dégradation obtenu après un cycle de chauffe/refroidissement mesuré précédemment et n'est donc pas dû au recuit à 90 °C. De plus, il n'évolue pas de manière significative au cours du temps même après 8 h (480 min) ce qui montre une stabilité de la CUR à 90 °C. La même tendance est observée pour un recuit à 120 °C. Cependant, la barre d'erreur de forte amplitude observée après un recuit de 8 h à 120 °C montre que la dégradation de la CUR amorphe à cette température a été observée une fois (sur deux) avec un taux important. La température de 120 °C est donc proche de la température de dégradation de la CUR amorphe et lorsque le temps d'exposition aux hautes températures s'allonge la dégradation thermique de la CUR peut être observée. En revanche, lors d'un recuit à 150 °C, le taux de dégradation est égal à  $20 \pm 5$  % après seulement 10 min d'exposition à cette température et croît pour des expositions plus longues, assez lentement pendant les deux premières heures puis beaucoup plus rapidement, pour atteindre  $49 \pm 8$  % au bout de 8 h de recuit. Ainsi, au cours du recuit à 150 °C, la CUR amorphe se dégrade dès les premières minutes d'exposition et le taux de dégradation devient très important aux temps les plus longs.

L'analyse de la dégradation thermique de la CUR cristalline a également été effectuée lors d'un recuit à 150 °C. Pour cela, les échantillons de CUR cristalline (4 mg placés dans des capsules hermétiques) sont directement recuits à 150 °C dans un four et analysés en HPLC en suivant le protocole

précédemment utilisé. L'évolution de la dégradation en fonction du temps de recuit de la CUR cristalline est reportée sur la Figure IV. 9 et comparée aux résultats obtenus pour la CUR amorphe.

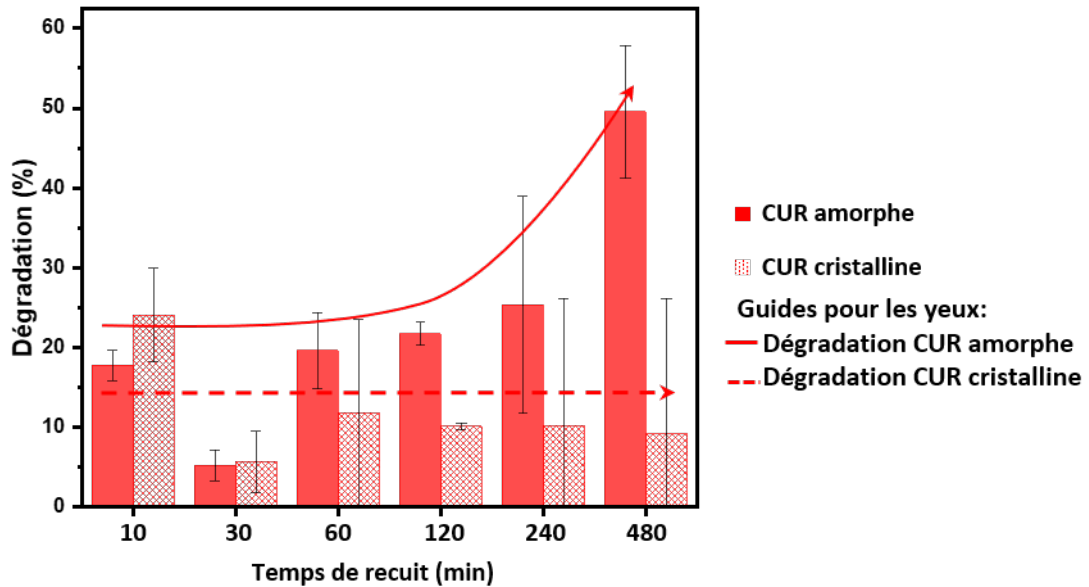


Figure IV. 9 : Évolution du taux de dégradation de la CUR cristalline et amorphe lors d'un recuit réalisé à 150 °C.

Après 10 min de recuit, la CUR cristalline montre une dégradation tout aussi importante que la CUR amorphe. Cependant, le taux dégradation de la CUR cristalline n'évolue pas au long du recuit contrairement à la CUR amorphe. L'augmentation de l'amplitude des barres d'erreur au-delà de 2 h de recuit montre cependant que, comme pour le recuit de la CUR amorphe à 120 °C, le domaine de dégradation thermique de la CUR cristalline est proche de la température d'étude et la dégradation de la CUR cristalline est parfois observée. La CUR à l'état cristallin est cependant globalement plus stable thermiquement qu'à l'état amorphe.

L'étude de la dégradation de la CUR par HPLC a donc permis de montrer que lors d'un cycle chauffe/refroidissement qui permet d'obtenir un verre, une dégradation de  $9 \pm 5\%$  a lieu et que cette dégradation augmente au cours de cycles successifs (cf. Figure IV. 7). La dégradation de la CUR amorphe lors des recuits à 90 °C et 120 °C est inférieure à 13 % et est due au protocole d'obtention du verre (le refroidissement depuis une température de 210 °C) : la CUR amorphe est donc chimiquement stable à ces températures. À 150 °C, la CUR amorphe se dégrade rapidement et fortement. Les résultats HPLC montrent que la dégradation de la CUR est à l'origine des modifications des paramètres caractéristiques de la transition vitreuse de la CUR amorphe observées en MDSC, en particulier l'augmentation de  $T_g$  (cf. Figure IV. 2-4). La dégradation chimique de la CUR impacte donc fortement les propriétés thermodynamiques du verre. La CUR cristalline, au contraire, se dégrade lentement et

faiblement lors du recuit à 150 °C ce qui montre qu'elle est thermiquement plus stable que la CUR amorphe.

## 2. Stabilité physique de verres de curcumine obtenus par refroidissement depuis l'état liquide

### 2.1. Stabilité à température ambiante

La stabilité physique à température ambiante d'un verre de CUR a été étudiée. Pour cela, cinq verres de CUR ont été préparés dans un four de DSC (capsule ouverte) par chauffe de CUR cristalline à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  jusque  $210\text{ °C}$  et refroidissement à  $10\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  jusque  $T_{amb}$ . Ils ont ensuite été stockés à l'abri de la lumière et à température ambiante entre 1 et 56 jours. Après le stockage, les échantillons ont été analysés en DSC lors d'une chauffe de  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  jusqu'à  $210\text{ °C}$ . Les thermogrammes sont présentés sur la Figure IV. 10.

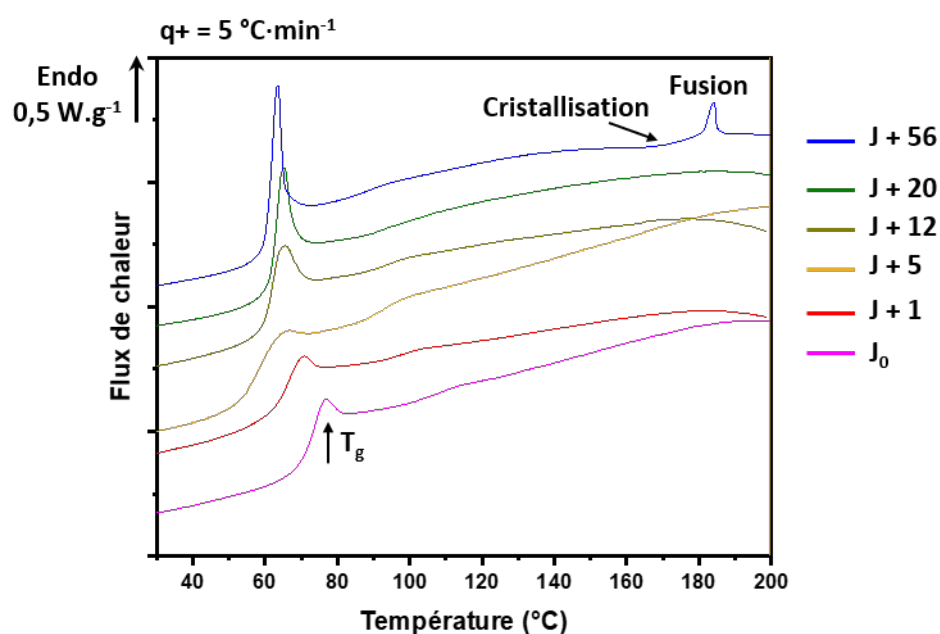


Figure IV. 10 : Thermogrammes DSC enregistrés à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  des verres de CUR stockés à température ambiante de 0 à 56 jours.

Sur les thermogrammes est observé, autour de  $70\text{ °C}$ , un saut de chaleur spécifique associé à la transition vitreuse de la CUR auquel vient s'ajouter un pic endothermique lié au vieillissement physique de l'échantillon pendant le stockage. En effet, lors du refroidissement, le liquide a été figé dans un état hors équilibre et l'état vitreux obtenu est intrinsèquement instable. Lors du stockage, une réorganisation lente et progressive des molécules a lieu pour tendre vers l'état d'équilibre qui provoque une diminution du volume libre et de l'enthalpie du verre. Au réchauffage, l'enthalpie du verre étant basse, la variation d'enthalpie pour atteindre, au-dessus de  $T_g$ , l'enthalpie du liquide

métastable est transitoirement plus rapide, ce qui se traduit par un pic endothermique (passage par un maximum de la valeur de  $C_p = dH/dT$ ) sur le thermogramme. Plus le temps de stockage à température ambiante est long et plus ce pic est intense car plus le temps de vieillissement est long et plus la relaxation enthalpique est importante. À de plus hautes températures et pour un stockage allant jusqu'à 20 jours à température ambiante, aucun phénomène supplémentaire n'est observé, si ce n'est une diminution du signal au-dessus de 150 °C qui indique la dégradation de l'échantillon. En revanche, le thermogramme obtenu après 56 jours de stockage montre un large exotherme de faible amplitude ( $\Delta H_{cr} = 0,61 \pm 0,05 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ) entre 145 °C et 170 °C indiquant la recristallisation partielle de l'échantillon. Il est suivi d'un petit endotherme de fusion à  $181,1 \pm 0,1 \text{ °C}$  avec une enthalpie de fusion  $\Delta H_f = 0,92 \pm 0,03 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ . Cela montre qu'après 56 jours de stockage, moins de 1 % de la CUR recristallise au réchauffage. Cela indique que pendant le stockage (à température ambiante), il y a eu nucléation mais que cette nucléation est très lente (très peu de noyaux formés). Les noyaux formés grossissent entre 145 °C et 170 °C, ce qui semble indiquer la gamme de températures où la vitesse de croissance est la plus élevée.

## 2.2. Ensemencement des verres

En raison de la dégradation de la CUR et de la grande stabilité physique de la phase amorphe, il n'est pas possible d'étudier la nucléation de la CUR lors de recuits (qui seraient trop longs et entraîneraient la dégradation). Pour déterminer le domaine de nucléation, l'ensemencement du verre de CUR a été réalisé avant le recuit dans le but de diminuer les temps nécessaires à l'apparition de noyaux. En effet, l'ensemencement permet de créer des surfaces, ce qui abaisse l'énergie interfaciale et donc la barrière de nucléation et facilite la nucléation, il s'agit d'une nucléation hétérogène (Porter *et al.*, 2020). L'ensemencement a été réalisé en soupoudrant la surface du verre de CUR avec de la CUR cristalline. La masse du dépôt de CUR cristalline est négligeable par rapport à la masse du verre et il est considéré que le dépôt n'affecte pas les valeurs des températures et enthalpies de fusion lors de l'analyse des thermogrammes DSC. Des verres de CUR ensemencés ont été recuits à des températures  $T_r$  comprises entre 75 °C et 100 °C pendant un temps  $t_r = 20 \text{ h}$  *in situ* en DSC. Après recuit, l'échantillon est chauffé à  $5 \text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531 \text{ °C}/40 \text{ s}$ . Les thermogrammes enregistrés sont présentés sur la Figure IV. 11. Lors de la chauffe, trois cas sont possibles :

1. absence de signe de cristallisation et de fusion sur le thermogramme : cela montre qu'aucun noyau ne s'est formé lors du recuit et qu'aucun ne se forme au réchauffage.
2. présence d'un exotherme de cristallisation (et d'un endotherme de fusion) : la croissance de noyaux cristallins est observée au réchauffage.

3. seul un endotherme de fusion est observé : la nucléation et la croissance ont eu lieu lors du recuit. Dans ce cas, soit l'enthalpie de fusion  $\Delta H_f$  est égale à l'enthalpie de fusion de l'échantillon complètement cristallisé  $\Delta H_{f,réf}$  et la totalité de l'échantillon a recristallisé, soit  $\Delta H_f < \Delta H_{f,réf}$  et seule une partie de l'échantillon a recristallisé pendant le recuit.

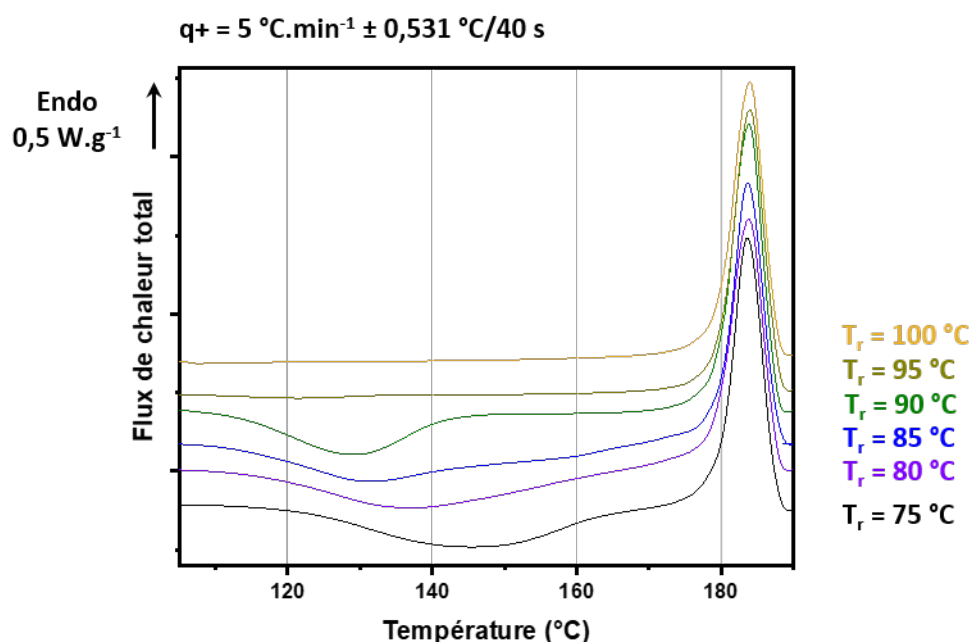


Figure IV. 11 : Thermogrammes MDSC de la CUR ensemencée après recuit de 20 h aux différentes températures indiquées.

Sur le thermogramme de l'échantillon recuit 20 h à 75 °C représenté sur la Figure IV. 11, un large exotherme de recristallisation est visible de 100 °C à 170 °C. Cet exotherme a une enthalpie de recristallisation égale à  $\Delta H_{cr} = 85 \pm 7 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ . Un endotherme de fusion est observé à  $179,5 \pm 0,5 \text{ °C}$  et l'enthalpie de fusion est de  $\Delta H_f = 107 \pm 7 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$  (voir Tableau IV. 1). Lorsque la température de recuit augmente, l'exotherme de cristallisation apparait à de plus basses températures et une forte diminution de son enthalpie est observée jusqu'à la disparition de trace de recristallisation après un recuit à 100 °C. Cependant, sur chaque thermogramme, l'endotherme de fusion est systématiquement observé à  $179,5 \pm 0,3 \text{ °C}$  et la surface est sensiblement la même. Les valeurs des enthalpies de cristallisation et de fusion ainsi que les températures de cristallisation et de fusion sont reportées dans le Tableau IV. 1.

Étant donné que les verres de CUR ne recristallisent pas au réchauffage lors de l'analyse quand ils n'ont pas subi de recuit, l'exotherme de recristallisation observé ici correspond au grossissement de noyaux déjà présents donc formés pendant le recuit. Au fur et à mesure que la température de recuit augmente à 80 °C, 85 °C et 90 °C, le glissement vers les basses températures de cet exotherme indique que le nombre de noyaux formés pendant le recuit est plus important et donc que la vitesse de nucléation augmente à ces températures. Pour des températures de recuits plus hautes, la disparition



de l'exotherme de recristallisation mais la persistance de l'endotherme de fusion indique, qu'à ces températures de recuit, il y a à la fois nucléation et croissance. La vitesse de croissance est toutefois très faible à ces températures car, lors du recuit, aucun exotherme de cristallisation n'est visible ce qui indique que le phénomène est trop lent pour être détectable par analyse DSC.

Le taux de cristallisation  $X_{cr}$  (et donc le taux d'amorphe  $X_{am} = 1 - X_{cr}$ ) à l'issue du recuit peut être évalué à partir du rapport entre l'enthalpie de fusion des cristaux formés pendant le recuit et l'enthalpie de fusion d'un échantillon complètement cristallisé  $\Delta H_{f,réf} = 138 \pm 7 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ . Pour déterminer la part de l'enthalpie de fusion correspondant aux cristaux formés, il faut soustraire à l'enthalpie de fusion mesurée à  $T_f$ ,  $\Delta H_f(T_f)$ , l'enthalpie due à la fusion des cristaux formés lors de la chauffe. Celle-ci correspond à l'enthalpie de cristallisation mesurée à  $T_{cr}$ ,  $\Delta H_{cr}(T_{cr})$ , calculée à  $T_f$  selon :

$$\Delta H_{cr}(T_f) = \Delta H_{cr}(T_{cr}) + \Delta C_p \cdot (T_f - T_{cr}) \quad \text{équation IV.1}$$

Où  $\Delta C_p$  correspond à l'amplitude de la transition vitreuse ( $\Delta C_p = 0,48 \pm 0,01 \text{ J}\cdot\text{g}\cdot\text{°C}^{-1}$ ).

Ainsi le taux d'amorphe à l'issue du recuit est donné par la relation :

$$X_{am} = 1 - \frac{\Delta H_f(T_f) - [\Delta H_{cr}(T_{cr}) + \Delta C_p \cdot (T_f - T_{cr})]}{\Delta H_{f,réf}} \quad \text{équation IV.2}$$

Les valeurs du taux d'amorphe obtenues pour les différentes températures de recuit sont également reportées dans le Tableau IV.1 et son évolution en fonction de la température de recuit est représentée sur la Figure IV. 12.

*Tableau IV. 1 : Caractéristiques thermodynamiques issues des analyses des thermogrammes MDSC (Figure IV. 7) des verres de CUR ensemencés puis recuits 20 h à  $T_{recuit}$ .*

$T_{recuit}$ (°C)	$T_{cr} \pm 0,5$ (°C)	$\Delta H_{cr}$ (J·g <sup>-1</sup> )	$T_f \pm 0,5$ (°C)	$\Delta H_f$ (J·g <sup>-1</sup> )	$X_{am}$
75	144,7	85 ± 7	179,5	108 ± 7	0,96 ± 0,09
80	136,6	87 ± 1	179,3	109 ± 2	1,00 ± 0,02
85	131,3	74 ± 4	179,7	1101 ± 2	0,91 ± 0,04
90	128,6	61 ± 1	179,3	112 ± 3	0,80 ± 0,03
95	121,5	5 ± 1	179,7	122 ± 3	0,35 ± 0,02
100	/	/	179,7	112 ± 4	0,20 ± 0,07

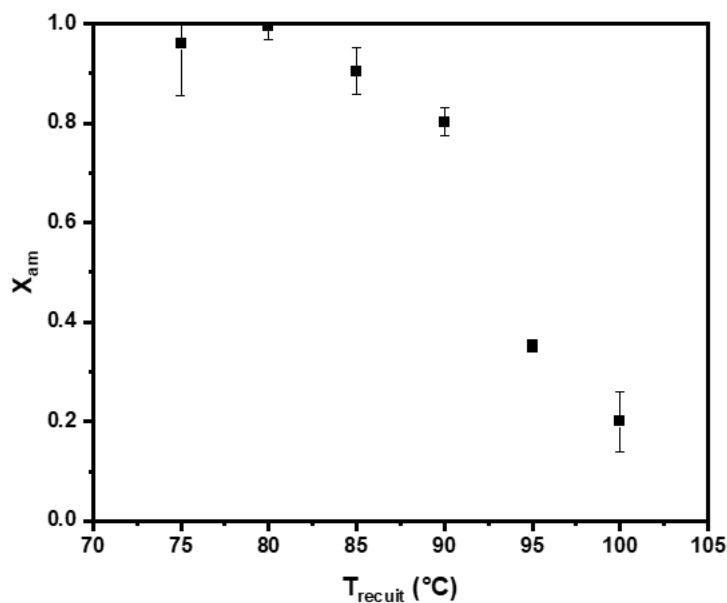


Figure IV. 12 : Évolution, en fonction de la température de recuit, du taux d'amorphe présent dans l'échantillon de CURensemencée après recuit.

Comme le montre la Figure IV. 12, après un recuit de 20 h réalisé entre 75 °C et 85 °C, le taux d'amorphe est proche de 1 : seule la nucléation a lieu pendant le recuit. Pour des températures de recuit plus élevées, ce taux d'amorphe diminue ensuite rapidement. Cela confirme qu'à ces températures il y a nucléation et croissance. Après le recuit de 20 h à 100 °C, seuls 20 % de la CUR sont encore amorphes. Des recuits à plus hautes températures ne pouvant être réalisés sans risque de dégradation de la CUR, il est difficile de déterminer la température où la vitesse de nucléation est maximale. Cependant, d'après la Figure IV. 12, la diminution du taux d'amorphe semble ralentir après le recuit de 20 h à 100 °C ce qui pourrait indiquer que la vitesse de nucléation maximale est proche de 100 °C.

### 3. Amorphisation par broyage

#### 3.1. Broyage à température ambiante

Les effets d'un broyage de haute énergie à température ambiante ont été étudiés en suivant l'évolution de l'état physique de la CUR. Le broyage a été réalisé dans un broyeur planétaire : environ 1 g de CUR cristalline a été placé dans une jarre de broyage avec sept billes et a été soumis à des cycles de 20 min de broyage ( $400 \text{ tr}\cdot\text{min}^{-1}$ ) et 10 min de pause en suivant le protocole décrit dans le chapitre II (partie 1.1.1). Dans le but d'observer l'évolution de la microstructure de l'échantillon au cours du broyage, un prélèvement a été réalisé toutes les heures pendant une période de pause et a été analysé en DRXP sur poudre (capillaire de 0,7 mm de diamètre, cf. chapitre II partie 2.2.3). Les

diffractogrammes de ces prélèvements enregistrés à température ambiante sont reportés sur la Figure IV. 13.

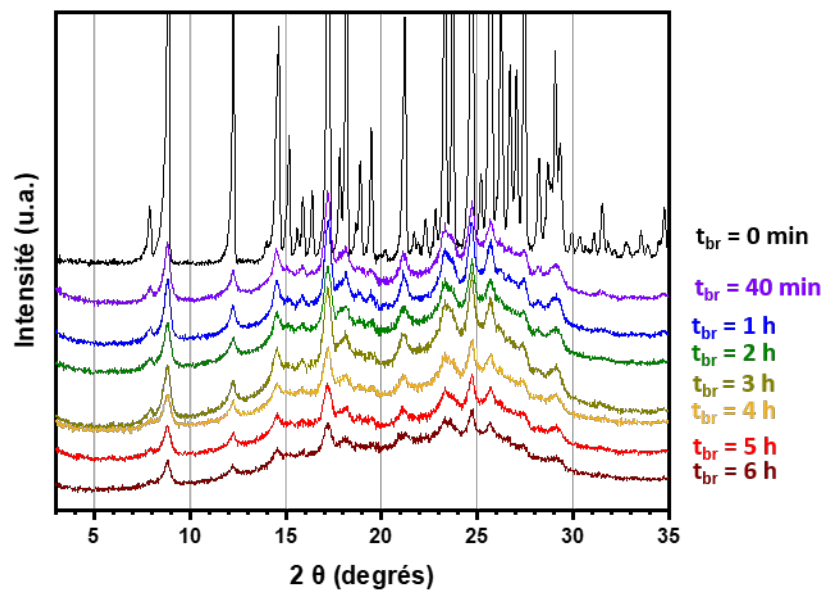


Figure IV. 13 : Diffractogrammes de la CUR enregistrés à température ambiante pour des temps de broyage  $t_{br}$  croissants. Les prélèvements sont réalisés après 40 min de broyage puis chaque heure pendant 6 h.

Le diffractogramme de la CUR cristalline ( $t_{br} = 0$  min sur la Figure IV. 13) présente les pics de Bragg correspondant à ceux de la forme I (monoclinique de groupe d'espace  $P2/n$  ( $a = 12,5676 \text{ \AA}$  ;  $b = 7,0425 \text{ \AA}$  ;  $c = 19,9582 \text{ \AA}$ )) (Prasad *et al.*, 2020). Après 40 min de broyage de haute énergie à température ambiante, une forte diminution de l'intensité des pics de Bragg et un élargissement de ces pics sont observés. Cela montre une diminution de la taille des cristallites présentes initialement dans l'échantillon de CUR. Dans le même temps, on note aussi le développement d'un halo de diffusion qui indique la formation d'une phase amorphe. Pour des temps de broyage plus longs, la surface des pics de Bragg continue de diminuer légèrement. Cependant, même après 6 h de broyage, ils sont encore observés indiquant la persistance d'une phase cristalline.

Pour quantifier la phase amorphe formée lors du broyage, un deuxième prélèvement a été réalisé au cours des pauses et analysé par MDSC à  $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531 \text{ }^\circ\text{C}/40 \text{ s}$  jusqu'à  $210 \text{ }^\circ\text{C}$  (capsule ouverte). Les thermogrammes obtenus sont représentés sur la Figure IV. 14.

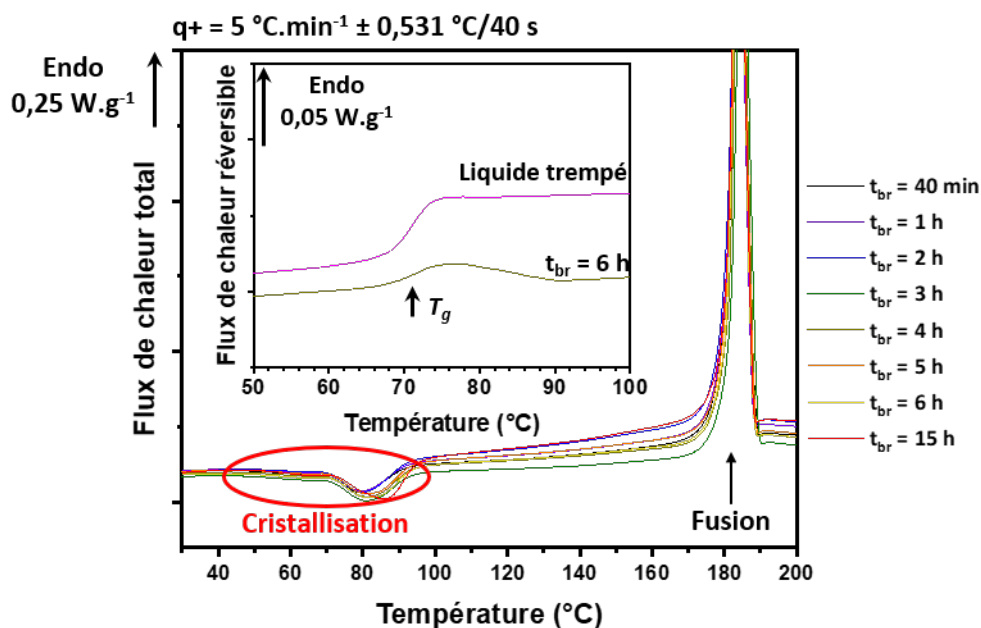


Figure IV. 14 : Thermogrammes MDSC enregistrés à  $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531 \text{ }^\circ\text{C}/40 \text{ s}$  de la CUR pour des temps de broyage  $t_{br}$  croissants. L'encart représente les enregistrements du flux de chaleur réversible pour l'échantillon broyé 6h et le verre de CUR obtenu par fusion/trempe pour comparaison.

Comme le montre la Figure IV. 14, les thermogrammes MDSC de la CUR broyée présentent deux évènements. Le premier évènement est un pic exothermique assez large qui survient entre  $47 \text{ }^\circ\text{C}$  et  $94 \text{ }^\circ\text{C}$ . Il correspond à une recristallisation, ce qui indique l'amorphisation, au moins partielle, de la CUR lors du broyage. On peut noter qu'au cours de la chauffe, aucun saut de  $C_p$ , caractéristique de la température de transition vitreuse, n'est observé sur le flux de chaleur total mais, le début d'un saut de  $C_p$  est visible sur le flux de chaleur réversible, comme peut le montrer l'exemple donné en encart (cf. Figure IV. 14), dans la gamme de températures où a lieu la transition vitreuse de la CUR amorphisée par fusion/refroidissement du liquide. Cependant, pour l'échantillon broyé la transition vitreuse ne peut être observée entièrement car, l'augmentation de la mobilité des molécules entraîne la recristallisation de la phase amorphe et la diminution de la valeur de la chaleur spécifique vers celle du cristal.

Le second évènement observé est un pic endothermique qui survient entre  $170 \text{ }^\circ\text{C}$  et  $190 \text{ }^\circ\text{C}$ . Il correspond à la fusion de la CUR cristalline (celle présente dès le départ et celle qui recristallise au réchauffage). La température de fusion de la CUR après broyage ( $T_f = 180,2 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) est légèrement inférieure à la température de fusion de la CUR cristalline avant broyage ( $T_f = 183,9 \pm 0,9 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Cet effet est probablement dû à la réduction de taille des cristallites (effet Gibbs-Thomson (Jackson & McKenna, 1990)).

Le Tableau IV. 2 regroupe, pour chaque temps de broyage, les températures et enthalpies de cristallisation et fusion. L'analyse montre, qu'au cours du broyage, les enthalpies de cristallisation et

de fusion évoluent très peu. La fraction de CUR amorphisée pour chaque temps de broyage est calculée à partir des équations IV.1 et IV.2 et les valeurs sont également reportées dans le Tableau IV. 2.

Tableau IV. 2 : Caractéristiques thermodynamiques des échantillons de CUR après différents temps de broyage à température ambiante.

$t_{\text{broyage}}$ (h)	$T_{cr} \pm 0,5$ (°C)	$\Delta H_{cr}$ (J·g <sup>-1</sup> )	$T_f \pm 0,5$ (°C)	$\Delta H_f$ (J·g <sup>-1</sup> )	$X_{am}$
0,66	79,9	17 ± 1	180,2	115 ± 1	0,65 ± 0.03
1	79,5	19 ± 2	180,1	116 ± 1	0,63 ± 0.03
2	80,1	20 ± 2	180,0	126 ± 1	0,58 ± 0.03
3	81,1	19 ± 1	181,4	116 ± 1	0,64 ± 0.02
4	81,6	20 ± 2	180,8	118 ± 1	0,64 ± 0.03
5	81,7	22 ± 1	180,4	118 ± 1	0,65 ± 0.02
6	82,3	23 ± 1	180,4	116 ± 1	0,66 ± 0.02
15	86,0	26 ± 3	180,2	123 ± 2	0,63 ± 0.03

Après 40 min de broyage le taux d'amorphe atteint déjà 65 % et n'évolue plus pour des temps de broyage plus longs même après 15 h de broyage à température ambiante. Le broyage planétaire de haute énergie à température ambiante semble donc être une technique capable d'amorphiser la CUR rapidement. Cependant, un échantillon totalement amorphe ne peut pas être obtenu. Des travaux précédents (Dujardin *et al.*, 2008; Dudognon *et al.*, 2022) ont montré que lors d'un broyage, il y a compétition entre une amorphisation engendrée par les chocs mécaniques avec les billes et une recristallisation pilotée par la mobilité moléculaire. À des températures de broyage très inférieures à la température de transition vitreuse, la mobilité moléculaire est gelée et empêche la recristallisation : il y a amorphisation effective du matériau. Mais, lorsque le broyage est réalisé à une température trop proche de  $T_g$ , l'augmentation de mobilité permet la recristallisation totale ou partielle en cours du broyage, comme cela est le cas ici.

Après 15 h de broyage, la CUR est récupérée et stockée à 6 °C. Après 3 jours de stockage, elle est analysée en MDSC dans les conditions précédentes pour évaluer la stabilité de l'amorphe formé au cours du broyage. L'analyse du thermogramme obtenu révèle qu'après 3 jours de stockage, il y a une faible diminution du taux d'amorphe (de 66 ± 2 % à 60 ± 3 %). La température de stockage est de 6 °C, soit 65 °C plus bas que  $T_g$  de la CUR, il semble donc cohérent que la CUR ne recristallise que lentement à cette température. Le broyage à température ambiante ne permet pas la formulation d'échantillons de CUR complètement amorphe car la température de broyage est trop proche de la  $T_g$  de la CUR mais

la phase amorphe obtenue présente une stabilité physique intéressante lorsqu'elle est stockée à basse température.

### 3.2. Cryo-broyage

Comme la température ambiante est trop proche de la transition vitreuse de la CUR et empêche l'obtention d'un échantillon complètement amorphe, le broyage a été réalisé à  $T_{br} = -196$  °C avec un cryo-broyeur oscillant à bille. Environ 1 g de CUR cristalline a été placé dans la jarre avec une bille. Une fois la température de broyage atteinte, la CUR a été soumise à six cycles de 5 minutes de broyage (30 Hz) suivies de 5 minutes de pause (5 Hz). Une fois le broyage terminé, la jarre a été réchauffée jusqu'à température ambiante et la CUR récupérée. La structure de la CUR cryobroyée a été analysée par DRXP (capillaire de 0,7 mm de diamètre). Le diffractogramme enregistré à température ambiante est reporté sur la Figure IV. 15. Le diffractogramme de la CUR cristalline (non broyée) est également représenté à titre de comparaison.

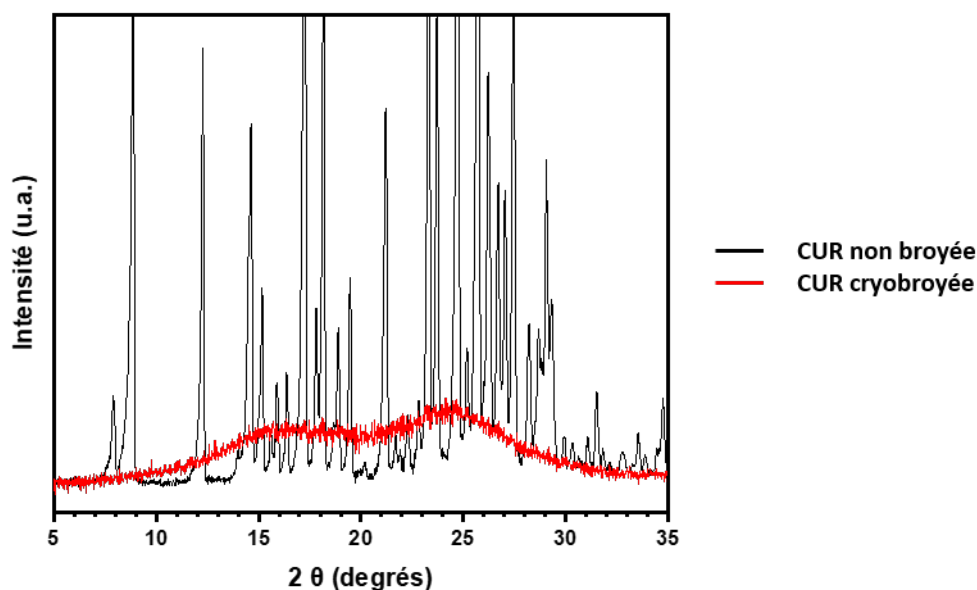


Figure IV. 15 : Comparaison des diffractogrammes enregistrés à températures ambiante de la CUR cristalline non broyée et cryobroyée pendant 30 min.

Le diffractogramme de l'échantillon après cryo-broyage montre l'absence de pic de Bragg et la formation d'un halo de diffusion. Cela indique que l'échantillon est complètement amorphe après 30 min de broyage. Le halo de diffusion est constitué de deux composantes : la première composante possède un maximum d'intensité à 16 ° et la seconde à 24 °. Ces composantes représentent respectivement la distance entre deux molécules de CUR et la distance entre les deux cycles aromatiques d'une même molécule (démonstré par simulation en dynamique moléculaire).

La CUR cryobroyée a également été analysée en MDSC lors d'une chauffe à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531\text{ °C}/40\text{ s}$ . Sur le thermogramme (Figure IV.16), on observe, sur le flux de chaleur total, un exotherme de recristallisation qui laisse apparaître deux contributions comprises respectivement entre  $65\text{ °C}$  et  $85\text{ °C}$  puis entre  $85\text{ °C}$  et  $100\text{ °C}$ . Cette recristallisation en deux étapes est souvent observée lors du réchauffage des matériaux broyés et est attribuée à une recristallisation en surface des grains, liée à la mobilité plus élevée des molécules en surface, puis à la cristallisation en volume du reste de l'échantillon, formant ainsi deux exothermes (Wittman & Zanotto, 2000; Wu & Yu, 2006).

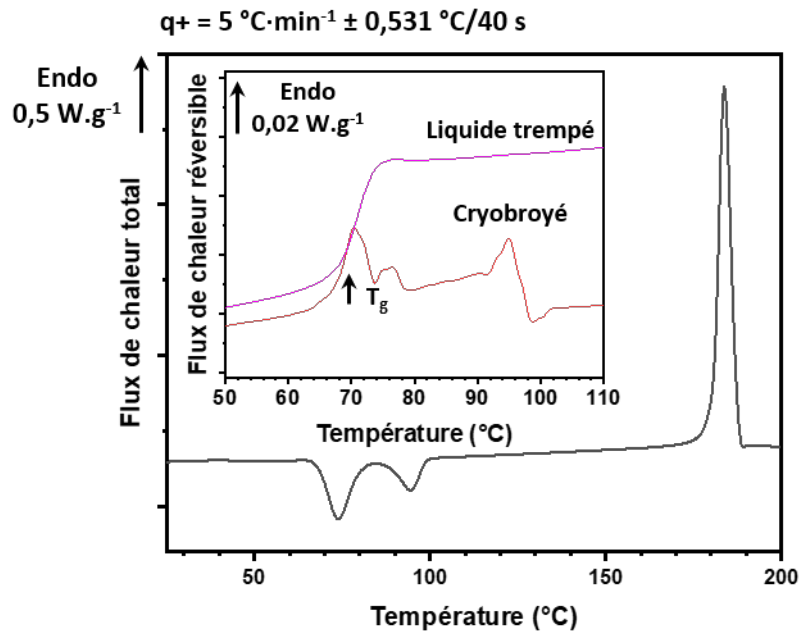


Figure IV. 16 : Thermogramme MDSC de la CUR cryobroyée enregistré au cours d'une chauffe à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531\text{ °C}/40\text{ s}$ . Le flux de chaleur réversible est représenté en encart et le thermogramme de la CUR amorphisée par refroidissement du liquide est ajouté à titre de comparaison.

Cet exotherme de cristallisation masque en grande partie la  $T_g$  de la CUR. Cependant, sur le flux de chaleur réversible, un début de saut de  $C_p$  est visible à  $69 \pm 1\text{ °C}$  (cf. encart Figure IV. 16) avant que le signal ne soit perturbé par la recristallisation de la CUR.

Pour mieux mettre en évidence la  $T_g$  de la CUR cryobroyée, une rampe en température très rapide a été imposée dans le but de dissocier les contributions liées à la cristallisation et à la transition vitreuse. L'échantillon a été chauffé jusqu'à  $250\text{ °C}$  à  $100\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  dans une capsule hermétique pour éviter de polluer le four avec d'éventuelles vapeurs lors de la dégradation. Le thermogramme est présenté sur la Figure IV. 17.

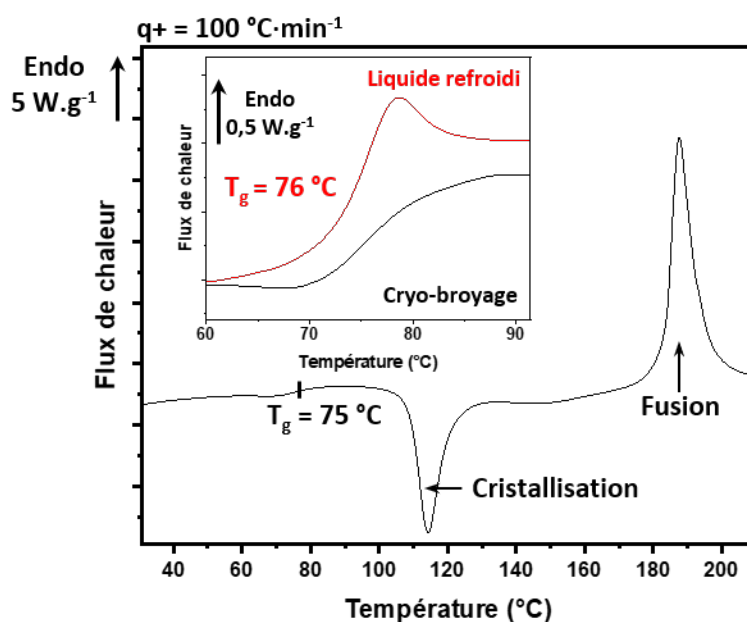


Figure IV. 17 : Thermogramme de la CUR cryobroyée enregistré lors d'une rampe en température à  $100\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$ . Le thermogramme de la CUR amorphisée par refroidissement du liquide et enregistré dans les mêmes conditions est ajouté en encart à titre de comparaison.

La vitesse de chauffe rapide révèle la température de transition vitreuse de la CUR cryobroyée à  $75 \pm 1\text{ °C}$ . Le saut de  $C_p$ , d'une valeur de  $0,47 \pm 0,04\text{ J}\cdot\text{g}\cdot\text{°C}^{-1}$ , est correctement défini. À titre de comparaison, le thermogramme DSC enregistré au réchauffage à  $100\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  d'un verre de CUR obtenu par chauffe/refroidissement ( $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  jusqu'à  $190\text{ °C}$  puis  $10\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  jusqu'à la  $T_{amb}$ ) est présenté dans l'encart de la Figure IV. 17. À cette vitesse de chauffe ( $100\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$ ), la  $T_g$  du verre apparaît à  $76 \pm 1\text{ °C}$  soit à une température similaire de celle du verre obtenu par cryo-broyage. La  $T_g$  de la CUR observée ici est légèrement plus élevée que lors des précédentes observations sur un échantillon de CUR amorphe obtenu par trempe du liquide ( $q+ = 5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$ ;  $T_{g,CUR} = 71 \pm 1\text{ °C}$ ) mais une vitesse de chauffe plus rapide repousse la transition vitreuse vers les hautes températures. Le début de la cristallisation est repoussé à  $103 \pm 1\text{ °C}$ . De plus, un seul exotherme est visible sur le thermogramme ce qui laisse penser que, dans les conditions d'études, la recristallisation en surface et en volume des grains se fait en même temps. La température de fusion est observée à  $183 \pm 1\text{ °C}$  et correspond à la température de fusion de la forme I de la CUR. La vitesse de chauffe rapide permet donc de révéler la  $T_g$  de la CUR vitreuse obtenue par cryo-broyage qui est similaire de celle de la CUR vitreuse obtenue par refroidissement du liquide. La voie de formulation de l'état solide amorphe ne semble donc pas impacter les propriétés thermodynamiques du verre.



## 4. Conclusion

La stabilité chimique de la CUR a été étudiée par ATG et HPLC. Alors que l'ATG semblait indiquer la stabilité chimique en dessous de 210 °C, en accord avec les données bibliographiques, l'HPLC a mis en évidence la dégradation chimique de la CUR à des températures plus basses. En effet, les résultats ont montré qu'une chauffe à 5 °C·min<sup>-1</sup> jusqu'à 210 °C dégrade d'environ 10 % la CUR, et que ce taux passe à 30 % après un second cycle de chauffe/refroidissement de la CUR amorphe. La quantification par HPLC de la dégradation lors d'isothermes a néanmoins mis en évidence que la CUR amorphe est chimiquement stable (au moins pendant 8 h) à des températures inférieures à 120 °C mais se dégrade de plus en plus rapidement à plus hautes températures : à 150 °C, ce taux passe d'environ 15 % au bout de 10 min à près de 50 % au bout de 8 h. Par ailleurs, l'étude thermodynamique a montré qu'un verre de CUR pouvait être obtenu par fusion de la CUR cristalline et refroidissement. Les analyses MDSC ont révélé qu'au fur et à mesure de la dégradation, la transition vitreuse apparaît à plus hautes températures, qu'elle se produit sur une gamme de températures plus importante et que son amplitude diminue. La transition vitreuse de ce verre s'est révélée particulièrement sensible à la dégradation, et est donc un bon marqueur de la stabilité chimique.

La stabilité physique du verre a ensuite pu être étudiée en se plaçant dans des conditions permettant de limiter au maximum la dégradation. La recristallisation au réchauffage n'a été observée qu'après 56 jours de stockage à température ambiante, montrant que les verres de CUR sont physiquement stables à cette température sur de longues périodes de temps. La détermination des domaines de nucléation et de croissance s'est avérée compliquée du fait de la haute stabilité physique des verres et de la dégradation engendrée par des recuits trop longs entre  $T_g$  et  $T_f$ . Des études réalisées sur des verresensemencés ont tout de même permis de situer le maximum de la vitesse de nucléation proche de 100 °C et le maximum de croissance vers 140 °C.

Dans une dernière partie, les effets du broyage sur la curcumine cristalline ont été étudiés. Le broyage de haute énergie a été réalisé à température ambiante. Il a été montré que le broyage à température ambiante engendre une amorphisation partielle de 60 % de la CUR dès 30 min de broyage mais que ce taux n'évolue plus au cours des 14 h suivantes, indiquant que l'amorphisation due aux chocs balistiques est en partie contrebalancée à cette température par une recristallisation. En diminuant la température de broyage à celle de l'azote liquide, l'amorphisation totale de la CUR a pu être observée. Le verre de CUR ainsi produit recristallise très rapidement dès que la température avoisine  $T_g$  mais une chauffe très rapide a permis de repousser la cristallisation à plus hautes températures et de montrer que la  $T_g$  du verre obtenu par cryo-broyage est très proche de celle du verre de CUR obtenu par trempe du liquide.

## Références

- Chen, Z., Xia, Y., Liao, S., Huang, Y., Li, Y., He, Y., Tong, Z., & Li, B. (2014). Thermal degradation kinetics study of curcumin with nonlinear methods. *Food Chemistry*, *155*, 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.034>
- Dudognon, E., Danède, F., & Guerain, M. (2022). Milling-Induced Phase Transformations, Underlying Mechanisms, and Resulting Physical States in an Enantiotropic System: The Case of Bezafibrate. *Crystal Growth & Design*, *22*(1), 363–378. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00997>
- Dujardin, N., Willart, J. F., Dudognon, E., Hédoux, A., Guinet, Y., Paccou, L., Chazallon, B., & Descamps, M. (2008). Solid state vitrification of crystalline and -D-glucose by mechanical milling. *Solid State Communications*, *148*(1–2), 78–82. <https://doi.org/10.1016/j.ssc.2008.07.002>
- Enumo, A., Pereira, C. I. D., & Parize, A. L. (2019). Temperature Evaluation of Curcumin Keto-Enolic Kinetics and Its Interaction with Two Pluronic Copolymers. *Journal of Physical Chemistry B*, *123*(26), 5641–5650. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b04150>
- Esatbeyoglu, T., Ulbrich, K., Rehberg, C., Rohn, S., & Rimbach, G. (2015). Thermal stability, antioxidant, and anti-inflammatory activity of curcumin and its degradation product 4-vinyl guaiacol. *Food and Function*, *6*(3), 887–893. <https://doi.org/10.1039/c4fo00790e>
- F. Jasim and T. Talib. (1992). Some observations on the thermal behaviour of curcumin under air and argon atmospheres. *Journal of Thermal Analysis*, *38*, 2549–2552. <https://doi.org/10.1007/BF01974631>.
- Jackson, C. L., & McKenna, G. B. (1990). The melting behavior of organic materials confined in porous solids. *The Journal of Chemical Physics*, *93*(12), 9002–9011. <https://doi.org/10.1063/1.459240>
- Li, B., Konecke, S., Wegiel, L. A., Taylor, L. S., & Edgar, K. J. (2013). Both solubility and chemical stability of curcumin are enhanced by solid dispersion in cellulose derivative matrices. *Carbohydrate Polymers*, *98*(1), 1108–1116. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.07.017>
- Li, J., Lee, I. W., Shin, G. H., Chen, X., & Park, H. J. (2015). Curcumin-Eudragit® e PO solid dispersion: A simple and potent method to solve the problems of curcumin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *94*, 322–332. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.06.002>
- Minecka, A., Kamińska, E., Heczko, D., Jurkiewicz, K., Wolnica, K., Dulski, M., Hachuła, B., Pisarski, W., Tarnacka, M., Talik, A., Kamiński, K., & Paluch, M. (2019). Studying structural and local dynamics in model H-bonded active ingredient — Curcumin in the supercooled and glassy states at various

- thermodynamic conditions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 135, 38–50. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.05.005>
- Paradkar, A., Ambike, A. A., Jadhav, B. K., & Mahadik, K. R. (2004). Characterization of curcumin–PVP solid dispersion obtained by spray drying. *International Journal of Pharmaceutics*, 271(1–2), 281–286. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2003.11.014>
- Pawar, Y. B., Shete, G., Popat, D., & Bansal, A. K. (2012). Phase behavior and oral bioavailability of amorphous Curcumin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 47(1), 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.05.003>
- Porter, D. A., Easterling, K. E., & Sherif, M. Y. (2020). *Phase Transformation in Metals and Alloys* (Third edit). CRC Press.
- Prasad, R., Gupta, K. M., Poornachary, S. K., & Dalvi, S. V. (2020). Elucidating the polymorphic behavior of curcumin during antisolvent crystallization: Insights from Raman spectroscopy and molecular modeling. *Crystal Growth and Design*, 20(9), 6008–6023. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00728>
- Sanphui, P., Goud, N. R., Khandavilli, U. B. R., Bhanoth, S., & Nangia, A. (2011). New polymorphs of curcumin. *Chemical Communications*, 47(17), 5013. <https://doi.org/10.1039/c1cc10204d>
- Sun, X. Z., Williams, G. R., Hou, X. X., & Zhu, L. M. (2013). Electrospun curcumin-loaded fibers with potential biomedical applications. *Carbohydrate Polymers*, 94(1), 147–153. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.12.064>
- Valenti, S., Arioli, M., Jamett, A., Tamarit, J. L., Puiggali, J., & Macovez, R. (2023). Amorphous solid dispersions of curcumin in a poly(ester amide): Antiplasticizing effect on the glass transition and macromolecular relaxation dynamics, and controlled release. *International Journal of Pharmaceutics*, 644, 123333. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123333>
- Wegiel, L. A., Zhao, Y., Mauer, L. J., Edgar, K. J., & Taylor, L. S. (2014). Curcumin amorphous solid dispersions: the influence of intra and intermolecular bonding on physical stability. In *Pharmaceutical Development and Technology*, 19(8), 976–986. <https://doi.org/10.3109/10837450.2013.846374>
- Wittman, E., & Zanotto, E. D. (2000). Surface nucleation and growth in Anorthite glass. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 271(1–2), 94–99. [https://doi.org/10.1016/S0022-3093\(00\)00085-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3093(00)00085-5)
- Wu, T., & Yu, L. (2006). Surface Crystallization of Indomethacin Below T<sub>g</sub>. *Pharmaceutical Research*, 23(10), 2350–2355. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9023-4>



## Chapitre V

# Stabilité des dispersions solides amorphes et solubilité de la curcumine dans le poly(*N*-vinylpyrrolidone)



Dans ce chapitre, nous nous intéressons aux dispersions solides amorphes (DSA) curcumine/poly(*N*-vinylpyrrolidone) (CUR/PVP). Le but est de caractériser leurs stabilités chimiques et physiques et de déterminer l'impact de l'architecture macromoléculaire des PVP synthétisés (masse molaire, fonctionnalité de l'extrémité de chaînes et dispersité) sur ces propriétés.

Une première partie est dédiée à l'obtention des mélanges CUR/PVP. Nous verrons que, compte-tenu de l'impact du procédé de broyage sur les polymères de PVP, deux voies de formulations seront utilisées dans la suite de ce travail : le broyage et l'évaporation de solvant.

Dans une deuxième partie, la caractérisation structurale par diffraction des rayons X sur poudre de ces mélanges permettra de déterminer leurs états physiques et, par conséquent, les conditions de formulation (impacts du procédé de formulation, de l'architecture macromoléculaire de PVP et de la concentration du mélange en CUR) qui permettent l'obtention de dispersions solides amorphes.

La troisième partie porte sur la stabilité en température des mélanges CUR/PVP. Tout d'abord, la stabilité chimique sera caractérisée par analyses thermogravimétriques et analyses chromatographiques en phase liquide. La comparaison avec les études de la stabilité chimique de la CUR présentées au chapitre précédent permettra de déterminer le rôle joué par le PVP. Ensuite, la stabilité physique sera étudiée par analyses enthalpiques différentielles modulées en température (détection d'une éventuelle recristallisation de la CUR dans le mélange). L'impact du processus de formulation (broyage ou évaporation de solvant), les effets de la fonctionnalisation de l'extrémité de chaînes et de la masse molaire seront déterminés.

La quatrième partie est consacrée à l'établissement du diagramme de Gordon-Taylor des DSA curcumine/PVP, c'est-à-dire l'évolution de la température de transition vitreuse en fonction du taux de CUR, ce qui donnera des informations sur la nature des interactions intermoléculaires entre molécules de curcumine et de PVP. L'impact de l'architecture macromoléculaire du PVP sera également établi. En particulier, la comparaison avec les DSA formulées à base de PVP K12 permettra de déterminer l'effet de la dispersité des chaînes macromoléculaires.

La dernière partie est dédiée à la détermination de la limite de solubilité de la CUR dans les différents PVP synthétisés et le PVP commercial, et son évolution en température. L'établissement du diagramme de phases et d'états conduira à une vision complète des paramètres influençant la stabilité physique des DSA CUR/PVP.

## 1. Formulation des mélanges curcumine/poly(*N*-vinylpyrrolidone)

Dans le chapitre précédent, il a été montré que la curcumine pouvait être amorphisée, au moins partiellement, par broyage de haute énergie. Par ailleurs, le broyage s'avère souvent efficace pour formuler des mélanges amorphes homogènes de composés (mélanges de petites molécules ou mélanges d'une petite molécule et d'un polymère (Descamps *et al.*, 2007)). Dans le cas de dispersions solides amorphes (DSA) d'une petite molécule dans un polymère, le broyage peut être plus efficace que la formulation par trempe du liquide qui peut engendrer une dégradation thermique et produire des mélanges amorphes non homogènes (Bama, 2021). Pour formuler des dispersions solides amorphes CUR/PVP, le co-broyage est donc envisagé. Cependant, les contraintes mécaniques induites par le broyage sont localement très importantes et peuvent casser les liaisons covalentes des macromolécules de PVP. Il n'est pas rare, en effet, d'observer la dégradation d'un polymère lors du broyage (Smith *et al.*, 2000; Schmidt-Naake *et al.*, 2001; Peterson *et al.*, 2020).

Une étude préliminaire a donc été réalisée pour déterminer les effets du broyage sur les polymères de PVP synthétisés. Afin de repérer une éventuelle rupture des chaînes polymères lors du broyage, les PVP-XMe<sub>5,1k</sub> et PVP-XMe<sub>11k</sub> ont été analysés par SEC (DMF, débit = 0,7 mL·min<sup>-1</sup>) avant et après broyage à température ambiante et les chromatogrammes obtenus sont reportés sur la Figure V. 1.

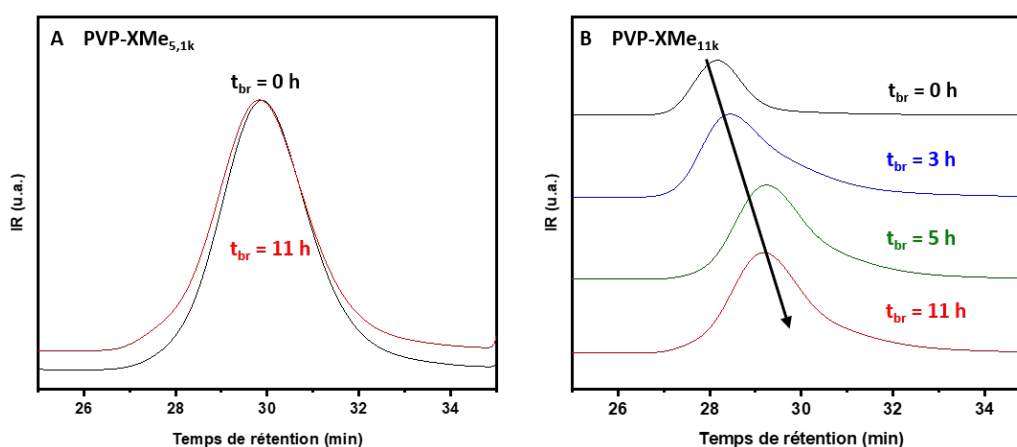


Figure V. 1 : Chromatogrammes SEC : (A) du PVP-XMe<sub>5,1k</sub> avant et après 11 h de broyage et (B) du PVP-XMe<sub>11k</sub> après 3 h, 5 h et 11 h de broyage à température ambiante.

Le chromatogramme du PVP-XMe<sub>5,1k</sub> après 11h de broyage (en rouge Figure V. 1-A) ne diffère pas du chromatogramme avant broyage. Il ne montre donc pas de signe de dégradation mécanique induite par le processus de formulation pour cette masse molaire. Les chromatogrammes avant et après broyage du PVP-XMe<sub>11k</sub> sont représentés sur la Figure V. 1-B et les valeurs de la masse molaire moyenne en nombre et de la dispersité pour différents temps de broyage sont reportées dans le Tableau V. 1. Après seulement 3 heures de broyage, une diminution de la masse molaire du polymère



et une augmentation de la dispersité sont observées. Après 5 heures de broyage, la diminution de la masse molaire se poursuit et après 11h de broyage, la masse molaire du PVP est égale à  $7600 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  soit une diminution de 41 %. De plus, la dispersité du polymère est passée de 1,06 à 1,18. Ces résultats montrent que le broyage dégrade rapidement et fortement le PVP de plus haute masse molaire synthétisé. Par conséquent, la formulation des mélanges avec le PVP-XMe<sub>11k</sub> ne sera pas faite par broyage mais par une autre technique : l'évaporation de solvant.

*Tableau V. 1 : Masse molaire moyenne en nombre et dispersité du PVP-XMe<sub>11k</sub> avant broyage, puis après 3h, 5h et 11h de broyage à température ambiante.*

Temps de broyage (h)	$\overline{M}_{n,SEC}^{\text{a)}}$ ( $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )	$\mathfrak{D}^{\text{a)}}$
0	11000	1,06
3	10500	1,21
5	9900	1,18
11	7600	1,18

<sup>a)</sup>Obtenue en SEC dans le DMF (calibration PMMA). Valeurs données à  $\pm 3 \%$ .

Dans la suite de ce travail, deux techniques sont donc choisies pour formuler les mélanges CUR/PVP :

- **par co-broyage** dans le cas des mélanges avec les PVP de faibles masses molaires de fonctionnalisations différentes (PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, PVP-XAr<sub>2,5k</sub>, PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> ou PVP K12), ou le PVP-XMe<sub>5,1k</sub>. La CUR et le PVP sont co-broyés dans un broyeur planétaire de haute énergie à température ambiante pendant 11 h (30 cycles de 20 min de broyage à  $400 \text{ tr}\cdot\text{min}^{-1}$  suivies d'une pause de 10 min, *cf.* chapitre II partie 1.1.2),
- **par évaporation de solvant** pour les mélanges à base de PVP-XMe<sub>11k</sub> pour éviter toute dégradation mécanique. De manière à pouvoir étudier l'impact de la masse molaire sur les propriétés des mélanges obtenus, des mélanges à base de PVP-XMe<sub>3,2k</sub> et PVP-XMe<sub>5,1k</sub> sont également préparés par évaporation de solvant. La CUR et le PVP sont dissous dans une solution 50 :50 en masse de dichlorométhane et de méthanol qui est ensuite évaporée sous pression réduite dans un évaporateur rotatif (*cf.* chapitre II partie 1.2).

Quelle que soit la méthode de formulation, pour chaque type de PVP, six mélanges sont préparés ayant un pourcentage massique de CUR de 5, 10, 20, 50, 70, et 90 %.

## 2. Étude de la microstructure des mélanges curcumine/poly(N-vinylpyrrolidone) formulés

La microstructure de tous les mélanges obtenus a été étudiée par diffraction des rayons X sur poudre (DRXP). Tous les échantillons ont été préparés dans des capillaires en suivant le protocole décrit dans la partie 2.2.3 du chapitre II.

Dans un premier temps, l'impact du procédé de formulation est étudié en comparant les diffractogrammes obtenus pour les mélanges CUR/PVP-XMe<sub>3,2k</sub> formulés par broyage et par évaporation de solvant. Pour chaque concentration de CUR, les diffractogrammes sont normalisés en fonction de l'intensité maximale du diffractogramme du mélange obtenu par broyage. Les résultats sont montrés sur la Figure V. 2.

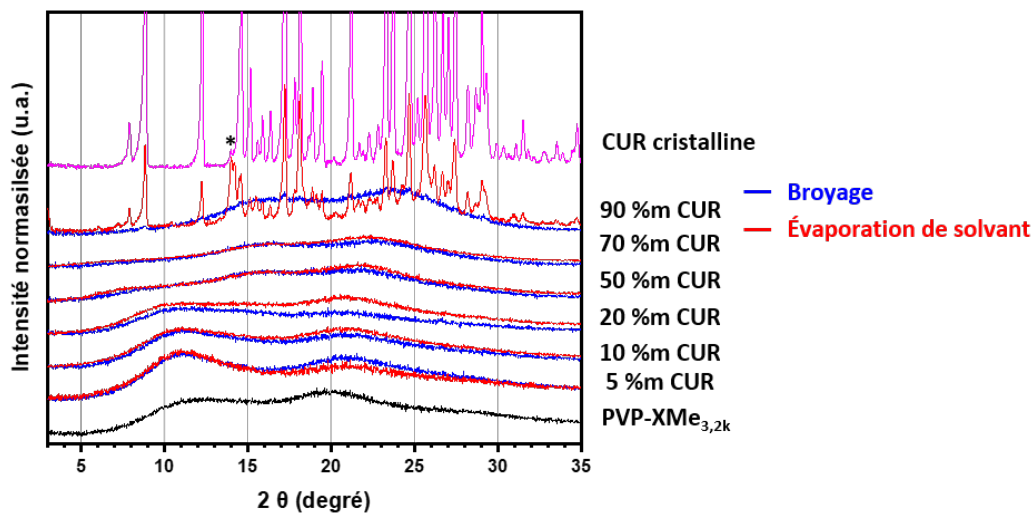


Figure V. 2 : Diffractogrammes DRXP des mélanges CUR/PVP formulés avec du PVP-XMe<sub>3,2k</sub> soit par co-broyage (bleu) soit par évaporation de solvant (rouge). Les résultats du PVP et de la CUR cristalline forme I sont aussi présentés pour comparaison. L'astérisque signale un pic de Bragg caractéristique d'une autre forme polymorphique de la CUR.

Quel que soit le procédé de formulation (co-broyage ou évaporation de solvant), pour des proportions de CUR inférieures ou égales à 70 % en masse, aucun pic de Bragg n'est observé et seulement un halo de diffusion caractéristique de l'état amorphe est relevé. Cela montre que les mélanges sont amorphes à la fin du processus de formulation et que pour ces taux de CUR, les deux procédés de formulation permettent d'obtenir des DSA. Pour la teneur en CUR la plus élevée (90 % CUR), le diffractogramme du mélange obtenu par évaporation de solvant présente encore des raies de Bragg indiquant qu'une partie de la CUR a cristallisé. Cependant la comparaison du spectre de diffraction avec celui de la CUR forme I indique, en plus des raies de Bragg caractéristiques de la forme I, la présence d'une raie à 14° supplémentaire. Cela indique qu'une partie de la curcumine a recristallisé dans la forme I et une autre dans une autre forme polymorphique (II ou III). Dans le cas de la DSA formulée par broyage, on

n'observe qu'un halo de diffusion indiquant que l'échantillon est complètement amorphe. Le broyage apparaît donc comme un processus de formulation plus efficace que l'évaporation de solvant pour formuler des DSA. On peut noter que dans le chapitre IV, il a été montré qu'un broyage à température ambiante ne permettait pas l'amorphisation totale de la CUR car une partie (35%) restait cristalline. Cependant, on observe ici que l'ajout de PVP, même en faible quantité (10%), permet l'obtention de mélanges CUR/PVP amorphes.

La formulation de mélange CUR/PVP-XMe<sub>5,1k</sub> a aussi été réalisée par co-broyage et par évaporation de solvant en suivant le même protocole que précédemment. Comme le montre les DRXP des mélanges obtenus par co-broyage (cf. annexe chapitre V Figure 6), aucun pic de Bragg n'est observé et seul un halo de diffusion est relevé quelle que soit la concentration de CUR dans le mélange, en particulier pour 90 % de CUR alors que, par évaporation de solvant, il y a recristallisation partielle pour cette concentration comme montré par la suite. Le processus de formulation par broyage est donc efficace pour la formulation de DSA même avec le polymère de PVP-XMe<sub>5,1k</sub> de masse molaire plus élevée.

Une étude plus détaillée des spectres montre une structuration du halo de diffusion. À titre de comparaison, les diffractogrammes des PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, PVP-XMe<sub>5,1k</sub> et PVP-XMe<sub>11k</sub> sont représentés sur les Figures V. 2 et V. 4. Ils sont constitués d'un halo bimodal dont la première composante atteint un maximum à 12 ° correspondant à la distance entre deux macromolécules, et une seconde composante dont le maximum est atteint à 19 ° correspondant à la distance entre deux groupements latéraux (Busselez *et al.*, 2012). Les DRXP des DSA montrent une évolution du halo amorphe avec l'augmentation de la fraction de CUR : le halo bimodal de la CUR amorphe (cf. chapitre IV partie 3.2) se développe tandis que la contribution du PVP diminue en intensité et change de forme. La première composante du PVP se transforme progressivement en un épaulement avec l'augmentation de la quantité de CUR et se déplace vers les bas angles. Cela prouve que la distance entre macromolécules augmente et que, par conséquent, la CUR s'insère entre ces macromolécules. L'évolution de la position de la seconde composante du PVP en fonction de la quantité de CUR dans l'échantillon est plus délicate à analyser étant donné qu'elle est fortement convoluée avec les deux composantes du halo amorphe de la CUR.

L'impact de l'extrémité de chaînes de la matrice PVP sur la microstructure des mélanges a ensuite été étudié. Les diffractogrammes DRXP des mélanges formulés par broyage avec les PVP synthétisés dont les masses molaires sont les plus faibles (PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, PVP-XAr<sub>2,5k</sub>, PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub>) ont été comparés. Une 4<sup>ème</sup> DSA formulée avec du PVP industriel Kollidon® K12 (masse molaire moyenne en masse de 2000 à 3000 g.mol<sup>-1</sup>) a été préparée pour servir de référence. Pour chaque concentration de CUR, les diffractogrammes RX ont été normalisés en fonction du maximum d'intensité du spectre de la DSA

formulée avec du PVP-XMe<sub>3,2k</sub>. Les diffractogrammes des échantillons sont présentés sur la Figure V. 3.

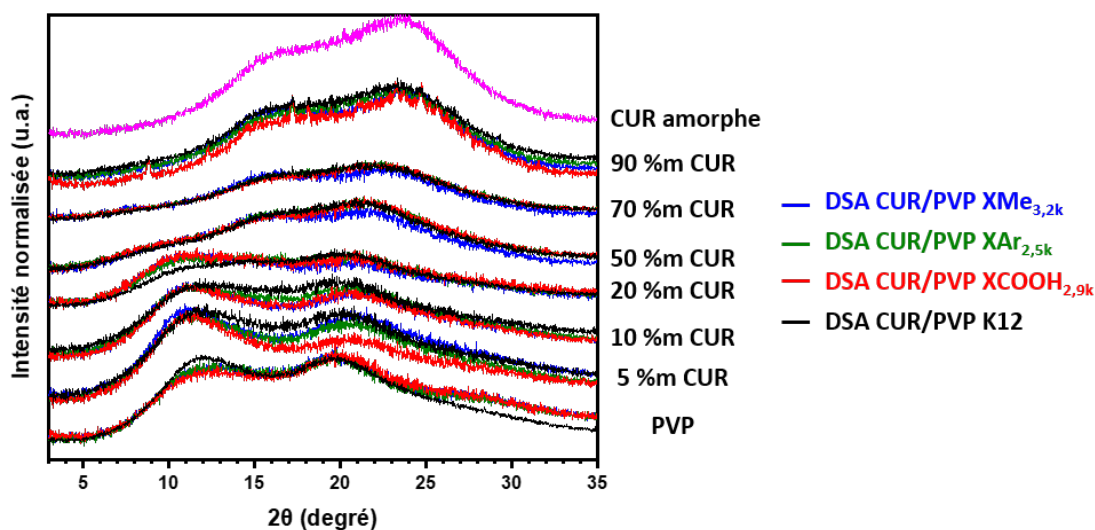


Figure V. 3 : Diffractogrammes DRXP des DSA formulées par broyage avec des polymères de PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, PVP-XAr<sub>2,5k</sub> et PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub>. La DSA formulée avec du PVP industriel Kollidon® K12 PF sert de référence. Les diffractogrammes de la CUR amorphe et des PVP sont également représentés.

Comme montré précédemment, le broyage de la CUR et du PVP-XMe<sub>3,2k</sub> (et du PVP-XMe<sub>5,1k</sub>) permet de formuler des DSA sur toute la gamme de concentrations étudiée. La Figure V. 3 montre que c'est également le cas pour les mélanges formulés avec les PVP-XAr<sub>2,5k</sub> et PVP-COOH<sub>2,9k</sub> puisqu'aucun pic de Bragg n'est observé. L'extrémité des chaînes ne semble pas avoir d'impact sur la microstructure ou l'état physique de la DSA. Cependant, des disparités sont visibles sur la figure entre les DSA formulées avec du PVP K12 et les DSA formulées avec les PVP synthétisés, surtout aux faibles concentrations de CUR (entre 5 % et 20 % de CUR). En effet, les intensités relatives des deux maxima du halo amorphe diffèrent. Ces disparités montrent que la microstructure de la DSA K12 diffère légèrement des DSA formulées avec les PVP synthétisés. Des travaux réalisés par Teng *et al.* (Teng *et al.*, 2010) sur des mélanges PVP/eau ont montré que la teneur en eau modifiait le diffractogramme, en particulier, les intensités relatives des deux maxima. Cependant, une inversion de ces intensités relatives n'est observée que pour une teneur en eau très élevée (40,3 %) ce qui n'est pas le cas du PVP K12 ou des PVP synthétisés dans ce travail, qui contiennent au maximum 10 % d'eau. Le PVP K12 est un PVP industriel et sa dispersité au cours de la synthèse n'est pas contrôlée contrairement aux PVP XMe, XAr et XCOOH. Il a été montré au cours du chapitre III que la dispersité de ce PVP est élevée et qu'il contient une forte proportion d'oligomères. Les disparités observées sur les diffractogrammes des DSA formulées avec le PVP K12 pourraient donc provenir d'un agencement structural quelque peu différent en raison de la présence en grand nombre d'oligomères.

Enfin, l'impact de la masse molaire sur la microstructure des DSA a été étudié. Les diffractogrammes des mélanges formulés par évaporation de solvant avec les PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, PVP-XMe<sub>5,1k</sub> et PVP-XMe<sub>11k</sub> sont reportés sur la Figure V. 4. Ici aussi, pour chaque concentration de CUR, les diffractogrammes sont normalisés en fonction du maximum d'intensité de la DSA formulée avec le PVP-XMe<sub>3,2k</sub>.

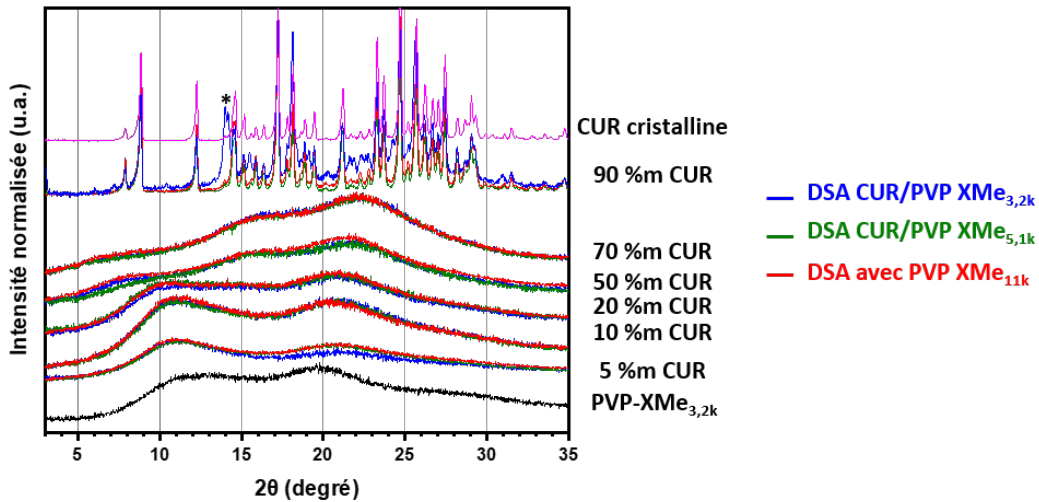


Figure V. 4 : Diffractogrammes DRXP des mélanges formulés par évaporation de solvant avec des PVP-XMe de masses molaires croissantes. Les diffractogrammes du PVP et de la CUR cristalline forme I sont également représentés. L'astérisque signale un pic de Bragg caractéristique d'une autre forme polymorphique de la CUR.

La Figure V. 4 montre que pour des concentrations inférieures ou égales à 70 % de CUR, un halo de diffusion est observé quelle que soit la masse molaire du PVP synthétisé utilisé pour la formulation du mélange. Pour une concentration en CUR égale à 90 %, des pics de Bragg sont visibles sur tous les diffractogrammes (seule la DSA à base de PVP-XMe<sub>3,2k</sub> recristallise vers un mélange de formes polymorphiques, les autres recristallisant vers la forme I uniquement). Dans le cas du mélange formulé avec le PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, comme indiqué précédemment, un halo de diffusion est également clairement visible indiquant une amorphisation partielle. L'amplitude de ce halo de diffusion diminue, voire même disparaît lorsque la masse molaire du PVP utilisé augmente. Pour ce pourcentage de CUR, il est donc impossible de formuler une DSA par évaporation de solvant.

L'étude structurale des mélanges CUR/PVP montre donc que, quelle que soit la méthode de formulation, des dispersions solides amorphes sont obtenues lorsque le taux de CUR est inférieur ou égal à 70 % en masse. Dans le cas des mélanges contenant 90 % de CUR, la formulation par broyage permet d'obtenir des DSA mais la formulation par évaporation de solvant produit un mélange dans lequel la CUR a, au moins partiellement, recristallisé. La fonctionnalisation des extrémités de chaînes de PVP n'a pas d'impact sur l'état physique (amorphe) du mélange CUR/PVP obtenu. Cependant, la comparaison avec les diffractogrammes obtenus pour les DSA à base de PVP K12 montre de petites

disparités qui pourraient provenir d'une organisation structurale légèrement différente en raison de la présence en grand nombre d'oligomères dans le PVP commercial.

### 3. Stabilité des dispersions solides amorphes

#### 3.1. Impact de l'excipient polymère sur la stabilité chimique des dispersions

La curcumine est une molécule active qui suscite beaucoup d'intérêt et de plus en plus d'études font appel à la formulation de DSA pour augmenter sa biodisponibilité. Cependant, dans le chapitre IV, l'étude de la stabilité chimique de la CUR par HPLC a révélé que la CUR commençait à se dégrader dans un domaine de températures proche de 150 °C. Il est donc important de déterminer si le polymère de PVP a un effet sur la stabilité chimique de la CUR.

##### 3.1.1 Analyses thermogravimétriques

La stabilité thermique des DSA a été analysée par analyse thermogravimétrique. Entre 2 mg et 4 mg de poudre ont été pesés directement dans la nacelle en platine puis l'échantillon a été séché à 50 °C et une rampe à 10 °C·min<sup>-1</sup> a été appliquée entre 50 °C et 500 °C. Les enregistrements obtenus pour les DSA formulées avec le PVP-XMe<sub>3,2k</sub> sont reportés sur la Figure V. 5. Pour mieux observer les évènements thermiques visibles sur le thermogramme, la dérivée en température de la masse est également représentée en fonction de la température sur la figure.

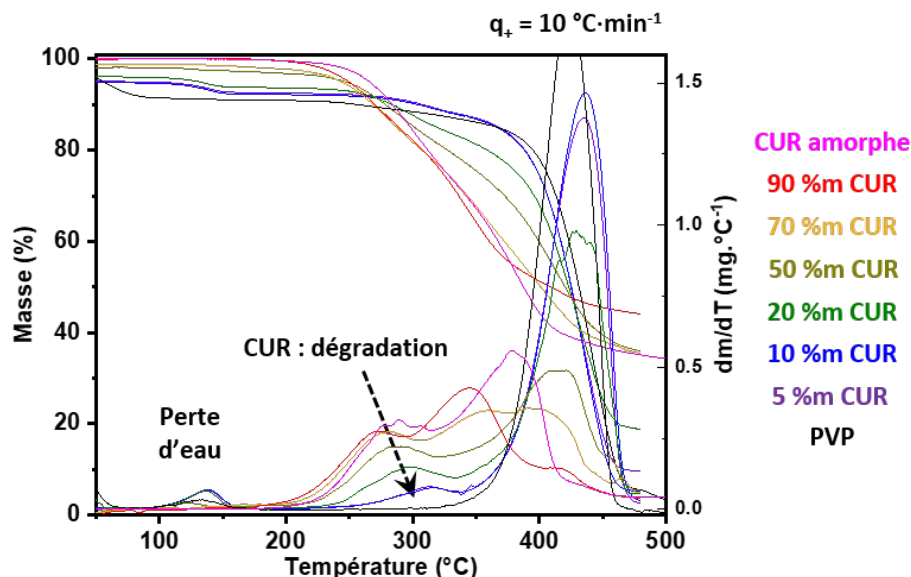


Figure V. 5 : Évolution en fonction de la température de la masse et de sa dérivée en température pour les DSA formulées avec le PVP-XMe<sub>3,2k</sub> par co-broyage. Les enregistrements du PVP et de la CUR amorphe figurent aussi sur le graphique.

Trois évènements distincts sont visibles sur les thermogrammes. Une première perte de masse survient entre 100 °C et 160 °C pour les échantillons contenant moins de 70 % de CUR, qui augmente pour des taux de CUR décroissants. Comme vu dans le cas du PVP pur dans la partie 3 du chapitre III, cette perte de masse correspond à une perte d'eau faiblement liée au polymère. Une 2<sup>ème</sup> perte de masse est visible entre 180 °C et 390 °C. La dérivée du signal montre qu'elle se fait en deux temps. Cette perte de masse a lieu dans la même gamme de températures que la dégradation thermique de la CUR qui se produit également en deux temps (*cf.* chapitre IV) et son amplitude diminue quand le pourcentage de CUR diminue. Elle peut donc être attribuée à la dégradation de la CUR. Enfin, la 3<sup>ème</sup> perte de masse, entre 320 °C et 480 °C, a lieu dans la même gamme de températures que celle du PVP et son intensité augmente avec le pourcentage de PVP. Elle correspond à la dégradation du polymère. Ces trois pertes de masse sont également observées pour les DSA formulées avec les PVP-XMe de masses molaires plus élevées et les PVP-XAr<sub>2,5k</sub> et PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> (*cf.* Figure 7-8 annexes chapitre V). Les résultats reportés sur la Figure V. 5 montrent que si la dégradation du PVP a lieu à la même température quelle que soit la proportion de CUR dans le mélange, le pic de dégradation de la CUR est déplacé vers les hautes températures lorsque le taux de PVP dans l'échantillon augmente.

Pour étudier ce point plus en détail, la température de début de dégradation de la CUR ( $T_{deg}$ ) est représentée en fonction de la fraction de PVP présente dans l'échantillon sur la Figure V. 6 pour les mélanges formulés :

- avec le PVP-XMe<sub>3,2k</sub> soit par co-broyage, soit par évaporation de solvant (Figure V. 6-A).
- avec les PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, PVP-XAr<sub>2,5k</sub> ou PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> d'extrémité de chaînes différentes (Figure V. 6-B).
- avec les PVP-XMe de différentes masses molaires (Figure V. 6-C).

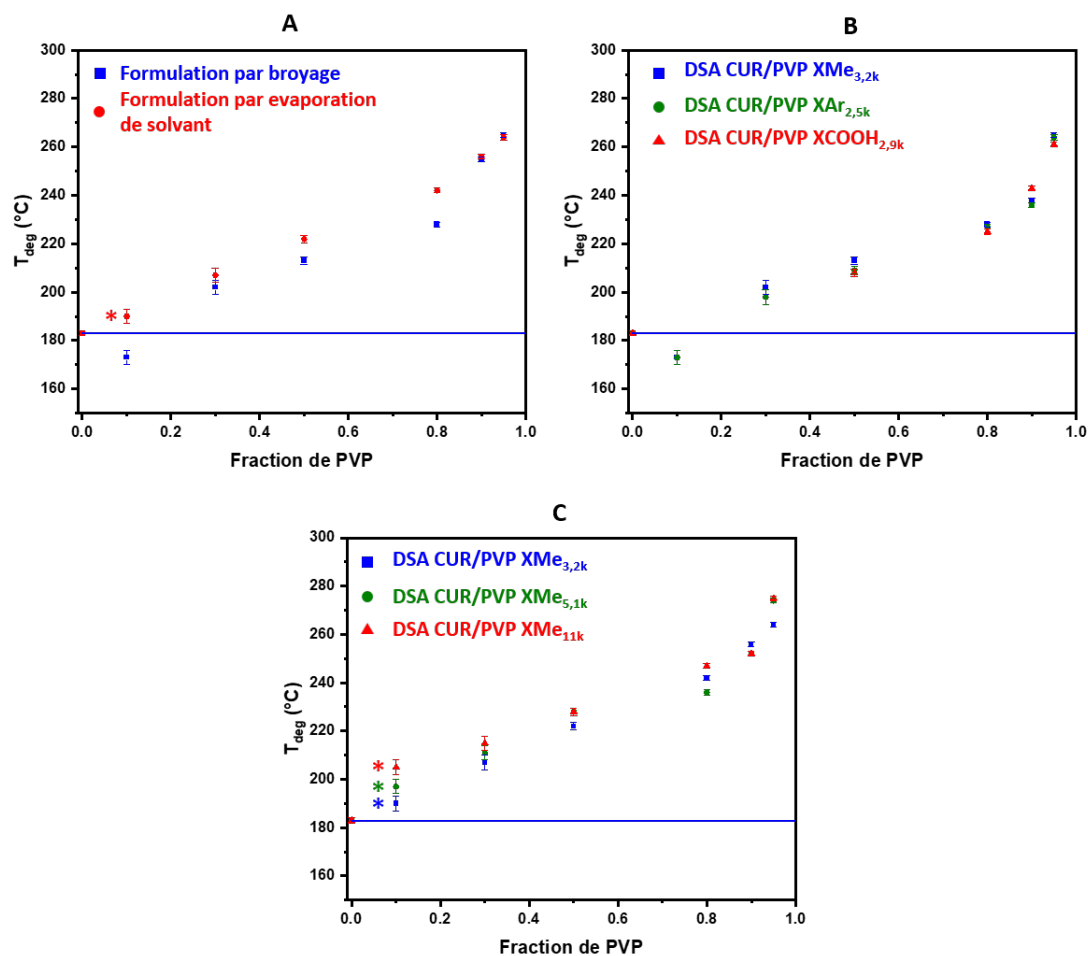


Figure V. 6 : Évolution de la température de début de dégradation ( $T_{deg}$ ) de la CUR en fonction de la fraction de PVP présente dans l'échantillon. Le graphique A présente les résultats en fonction de la technique de formulation (mélanges formulés avec du PVP-XMe<sub>3,2k</sub>), le graphique B, en fonction du type d'extrémités de chaînes (mélanges formulés par co-broyage avec les PVP de faibles masses molaires) et le graphique C, en fonction de la masse molaire (mélanges formulés par évaporation de solvant avec les PVP-XMe). Sur chaque graphique, la ligne bleue représente la température de dégradation de la CUR amorphe seule. (\*mélange cristallisé).

D'un point de vue général, la température de début de dégradation de la CUR est systématiquement repoussée vers les hautes températures lorsque la quantité de PVP dans l'échantillon augmente. Le PVP dans la DSA repousse la dégradation thermique de la CUR vers les hautes températures.

On peut cependant noter que :

- Sur le graphique A, le mélange contenant 10 % de PVP formulé par broyage présente une  $T_{deg}$  inférieure de 17 °C à son homologue formulé par évaporation de solvant. Comme l'a montré l'étude par DRXP (cf. Figure V. 2), l'échantillon formulé par évaporation de solvant est très majoritairement recristallisé alors que celui formulé par broyage est amorphe. Or la CUR cristalline est thermiquement plus stable que la CUR amorphe (cf. chapitre IV). Cela pourrait expliquer en partie la différence de  $T_{deg}$  de ces échantillons.
- Sur le graphique B, le type d'extrémité de chaînes ne semble pas avoir d'impact sur  $T_{deg}$ .



- Sur le graphique C, on observe une augmentation de la température de dégradation de 15 °C entre les mélanges formulés avec du PVP-XMe<sub>3,2k</sub> ( $T_{deg} = 190$  °C) et du PVP-XMe<sub>11k</sub> ( $T_{deg} = 205$  °C). Plus la masse molaire du PVP est importante, plus la stabilité de la CUR semble être importante et cela est d'autant plus marqué que la quantité de PVP dans l'échantillon est importante. De plus, on peut noter que, pour 10 % de PVP, les  $T_{deg}$  sont systématiquement plus hautes que pour les autres mélanges contenant la même fraction de PVP mais obtenus par broyage. Ces mélanges étant cristallins (cf. Figure V. 4) à la différence de ceux obtenus par broyage, cela confirme l'impact de l'état physique sur la dégradation.

### **3.1.2 Chromatographie en phase liquide**

Dans le chapitre IV, l'étude de la stabilité chimique de la CUR a montré que la chromatographie en phase liquide était plus sensible que l'ATG pour mettre en évidence la dégradation, notamment en montrant que la CUR commençait à se dégrader dans un domaine de températures proche de 150 °C alors que par ATG les signes de dégradation n'apparaissent qu'à partir de 185 °C. Pour étudier plus en détail l'impact du PVP sur la dégradation chimique de la CUR dans les mélanges, des DSA contenant 50 % de CUR formulée par co-broyage ont été étudiées lors de recuits effectués à 150 °C et de durées comprises entre 10 min et 8 h : les DSA à base de PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, PVP-XAr<sub>2,5k</sub>, PVP-COOH<sub>2,9k</sub> et PVP K12 formulées par co-broyage et celle à base de PVP-XMe<sub>11k</sub> formulée par évaporation de solvant. Les échantillons ont été préparés suivant le protocole décrit dans le chapitre II (partie 2.1.2). Entre 2 et 4 mg d'échantillon de DSA ont été recuits à 150 °C en capsule hermétique. Après recuit, la capsule a été ouverte et l'échantillon a été dissous dans de l'éthanol puis dilué avec de l'acétonitrile. La solution a finalement été placée dans un pilulier et analysée par HPLC. L'expérience a été réalisée trois fois. Comme pour l'étude réalisée au chapitre IV, l'analyse du pic dû à la CUR apparaissant à 44 min a permis de déterminer le taux de dégradation. Les résultats sont représentés sur la Figure V. 7 et tous les chromatogrammes sont présentés en annexe du chapitre V (cf. Figure 9-11).

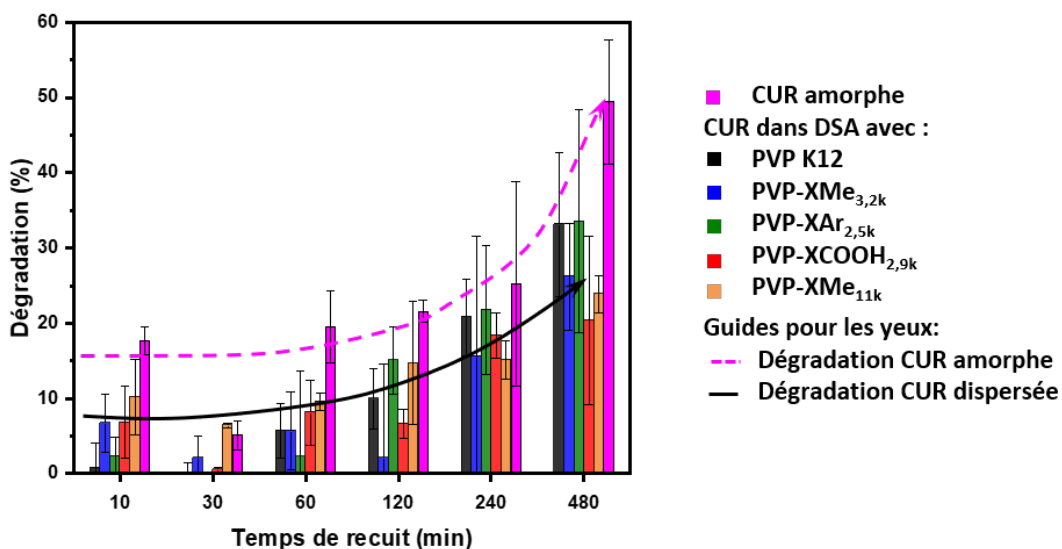


Figure V. 7 : Évolution de la dégradation de la CUR dans les DSA CUR/PVP avec 50 % en masse de PVP (avec PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, PVP-XAr<sub>2,5k</sub>, PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> ou PVP K12 formulées par broyage, et avec PVP-XMe<sub>11k</sub> formulée par évaporation de solvant) au cours de recuits effectués entre 10 min et 8 h à 150 °C. En fuchsia figurent les résultats représentatifs de la CUR amorphe pour comparaison. Les flèches sont des guides pour les yeux et montrent la tendance à la dégradation de la CUR pure (en pointillés) ou dans les DSA (en trait plein).

Pour les DSA contenant 50 % de CUR dispersée dans les PVP synthétisés, la dégradation de la CUR est encore observée. Cependant, au bout de 8 h (480 min) à 150 °C, on relève par rapport à la CUR amorphe pure une diminution significative du pourcentage de dégradation qui tombe à 20 % (-29 %) pour le PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub>, 26 % (-23 %) pour le PVP-XMe<sub>3,3k</sub>, 31 % (-18 %) pour le PVP-XAr<sub>2,5k</sub> et 33 % (-16 %) pour le PVP K12 (cf. Tableau 2 en annexe du chapitre V). Cela confirme que le PVP ralentit la dégradation thermique de la CUR. Aux temps courts, même si les incertitudes sont ici importantes et qu'il est difficile d'observer des différences entre les excipients polymères, la dégradation de la CUR semble également ralentie puisque jusqu'à 2 h d'exposition à 150 °C, le pourcentage de dégradation reste constant. De plus, sa valeur est diminuée de moitié par rapport à la CUR amorphe seule et demeure faible (< 10 %). Le PVP apparaît ici comme un bon moyen de limiter la dégradation de la CUR amorphe surtout lorsque les temps d'exposition sont relativement courts (< 2 h), ce qui confirme les résultats obtenus par ATG.

### 3.2. Stabilité physique des dispersions solides amorphes

#### 3.2.1 Stabilité physique des dispersions solides amorphes à bases de PVP-XMe<sub>3,2k</sub> formulées par co-broyage

La stabilité physique au réchauffage des DSA obtenues par co-broyage a été étudiée par MDSC. Les échantillons (≈ 4 mg), placés dans des capsules ouvertes ont été chauffés à 5 °C·min<sup>-1</sup> ± 0,531 °C/40 s

suivant le protocole décrit dans le chapitre II (cf. partie 2.2.2). Les thermogrammes représentant le flux de chaleur total sont présentés sur la Figure V. 8 dans le cas de mélanges CUR/PVP-XMe<sub>3,2k</sub>.

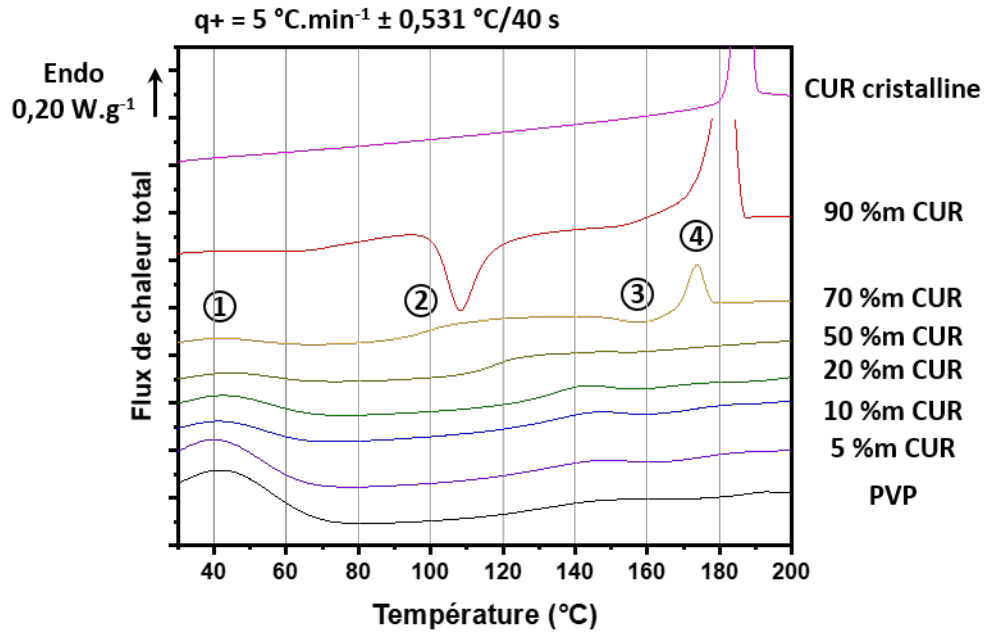


Figure V. 8 : Évolution du flux de chaleur total obtenu au cours du réchauffage ( $5 \text{ °C.min}^{-1} \pm 0.531 \text{ °C/40 s}$ ) des DSA formulées par co-broyage avec du PVP-XMe<sub>3,2k</sub>.

Sur les thermogrammes des échantillons obtenus par broyage (Figure V. 8), quatre évènements peuvent être observés :

① un large endotherme est visible en dessous de 70 °C dont l'amplitude diminue quand la teneur en CUR augmente (teneur en PVP diminue). Cet endotherme est dû à une perte d'eau adsorbée. En effet, les échantillons broyés, de par leur surface spécifique très importante, captent facilement l'humidité environnante.

② entre 100°C et 160°C, une augmentation du flux de chaleur qui se produit sur une plage de températures de plus en plus haute quand la teneur en CUR diminue. Cette augmentation est assez irrégulière. À titre d'exemple, le flux de chaleur total enregistré dans cette zone de températures dans le cas de la DSA contenant 50 % de CUR est représenté sur la Figure V. 9. Le flux de chaleur réversible est également reporté.

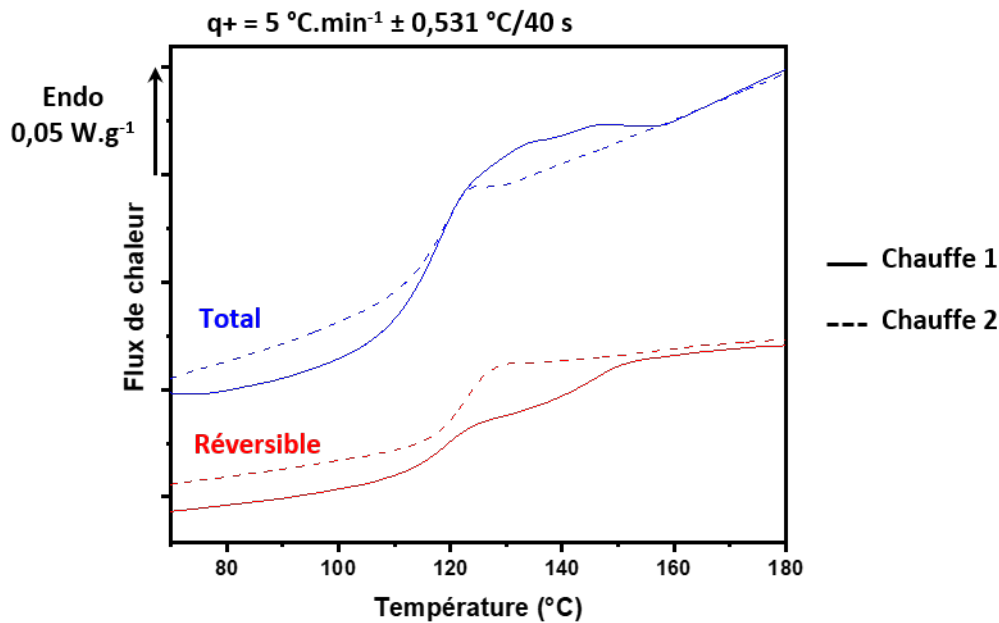


Figure V. 9 : Thermogrammes MDSC ( $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531 \text{ }^\circ\text{C}/40 \text{ s}$ ) d'un échantillon contenant 50 % de CUR formulé par co-broyage avec du PVP-XMe<sub>3,2k</sub> : flux de chaleur total et réversible relevés lors d'une première chauffe (trait plein) puis lors d'une seconde (tirets).

L'analyse du flux de chaleur réversible montre l'existence de deux sauts de  $C_p$  : le premier à  $T_g = 119 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$  d'amplitude  $\Delta C_p = 0,30 \pm 0,01 \text{ J}\cdot\text{g}\cdot^\circ\text{C}^{-1}$  et le deuxième à  $146 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$  de plus faible amplitude ( $\Delta C_p = 0,21 \pm 0,01 \text{ J}\cdot\text{g}\cdot^\circ\text{C}^{-1}$ ) étalé sur un domaine de températures plus important. La présence de ces signaux sur le flux de chaleur réversible indique qu'ils correspondent véritablement à des changements apparents de la chaleur spécifique du matériau. Après une chauffe à  $210^\circ\text{C}$  et un refroidissement à température ambiante, l'enregistrement du flux de chaleur total lors d'une deuxième chauffe montre une variation beaucoup plus régulière qui s'apparente à une transition vitreuse et, sur le flux de chaleur réversible, un seul saut de  $C_p$  est visible à  $T_g = 123 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$  d'amplitude  $\Delta C_p = 0,44 \pm 0,01 \text{ J}\cdot\text{g}\cdot^\circ\text{C}^{-1}$ . Ce saut apparaît au niveau du premier saut visible lors de la première chauffe et son amplitude est plus faible que l'amplitude cumulée des deux sauts de  $C_p$  reportés au cours de la première chauffe. Cela est dû au fait que la valeur de  $C_p$  du verre est plus basse que celle observée au premier passage alors qu'après les sauts de  $C_p$ , les chaleurs spécifiques du liquide sont égales.

Il faut noter que ce même phénomène est déjà visible lors de l'analyse de deux chauffes successives (dans les mêmes conditions) d'un échantillon de PVP-XMe<sub>3,2k</sub>. Les flux de chaleur totaux et réversibles correspondants sont présentés sur la Figure V. 10.

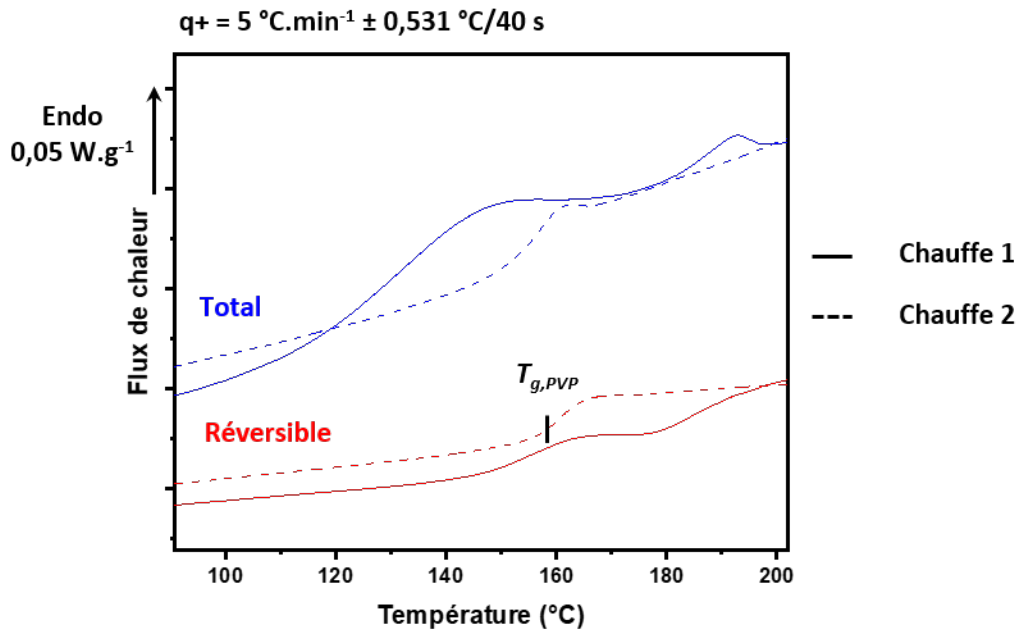


Figure V. 10 : Thermogrammes des flux de chaleur totaux et réversibles d'un échantillon de PVP-XMe<sub>3,2k</sub> enregistrés au cours de deux chauffes successives à  $5 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531 \text{ } ^\circ\text{C}/40 \text{ s}$ .

Sur cette figure, le flux de chaleur réversible lors de la première chauffe présente deux sauts de chaleur spécifique consécutifs, respectivement à  $154 \pm 1 \text{ } ^\circ\text{C}$  ( $\Delta C_p = 0,26 \pm 0,01 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}\cdot^\circ\text{C}^{-1}$ ) et  $185 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C}$  ( $\Delta C_p = 0,29 \pm 0,01 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}\cdot^\circ\text{C}^{-1}$ ) alors qu'il n'y en a qu'un seul lors de la deuxième chauffe visible à  $158 \pm 1 \text{ } ^\circ\text{C}$  ( $\Delta C_p = 0,50 \pm 0,01 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}\cdot^\circ\text{C}^{-1}$ ) associé à la transition vitreuse. Là aussi, ce saut survient dans la même gamme de températures que le 1<sup>er</sup> saut observé au 1<sup>er</sup> passage, son amplitude est inférieure à la somme des amplitudes relevées au 1<sup>er</sup> passage et la valeur de  $C_p$  du verre est plus basse que lors de la première chauffe alors que les valeurs de  $C_p$  du liquide sont égales. L'échantillon n'étant constitué que d'un seul matériau, ce double saut de  $C_p$  ne peut pas être attribué à la transition vitreuse de deux phases amorphes de compositions différentes.

En fait, l'existence d'une transition vitreuse caractérisée par un saut de chaleur spécifique en deux temps est fréquemment observée lors de la chauffe de verres formés par broyage. Salah (Salah, 2015), au cours de son étude du tréhalose amorphisé par broyage ou par lyophilisation, a montré que la microstructure des verres obtenus (granulaires ou poreux) engendre une mauvaise conductivité thermique qui se traduit par une chaleur spécifique apparente très inférieure à celle d'un verre compact obtenu par fusion/trempe. Si le premier saut de  $C_p$  correspond à la véritable transition vitreuse du matériau, le deuxième est engendré par la restauration de la conductivité thermique du matériau quand la viscosité diminue, qui se traduit par une augmentation apparente de la chaleur spécifique (création d'un saut de  $C_p$  artificiel).

On peut donc conclure de cette analyse que le deuxième saut de  $C_p$  observé lors de la chauffe du PVP ou des DSA est un artefact dû à la plus faible conductivité thermique apparente des échantillons

lyophilisés dans le cas du PVP ou broyés dans le cas des DSA mais que le premier saut correspond à la transition vitreuse. Les DSA à base de PVP-XMe<sub>3,2k</sub> obtenues par broyage sont donc homogènes (une seule phase amorphe caractérisée par cette  $T_g$ ).

③ et ④ (cf. Figure V. 8) : sur le thermogramme du mélange contenant 70 % de CUR, un exotherme de cristallisation ( $\Delta H_{cr} = 8 \pm 1 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ) est observé entre 147 °C et 170 °C. La CUR recristallise donc au cours du réchauffage de l'échantillon. Cet exotherme est suivi immédiatement par un endotherme de fusion ( $\Delta H_f = 11 \pm 1 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ) à 173,8 ± 0,4 °C. En appliquant l'équation IV.1 vue au cours du chapitre IV, on trouve que le taux de CUR amorphe  $\chi_{am}$  présente initialement dans la DSA (avant chauffe) est égal à 100 %, ce qui est en accord avec les analyses DRX. Sur le thermogramme du mélange contenant 90 % de CUR, après le saut de  $C_p$  associé à la transition vitreuse, un exotherme de recristallisation est visible entre 101 °C et 138 °C ( $\Delta H_{cr} = 43 \pm 1 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ). Il est suivi d'un large endotherme qui apparaît entre 148 °C et 187 °C et qui présente un épaulement entre 148 °C et environ 170 °C dû à un pic endothermique uniquement visible sur le flux de chaleur réversible (cf. annexe chapitre V Figure 12). Le fait que cet endotherme n'apparaisse que sur le flux réversible suggère qu'il est dû à un phénomène de dissolution à l'équilibre de la CUR qui a recristallisé à de plus basses températures dans le PVP. Il est immédiatement suivi par la fusion de la CUR cristalline restante quand la température atteint la température de fusion.

### **3.2.2 Impact de la méthode de formulation**

La stabilité physique au réchauffage des DSA obtenues par évaporation de solvant a aussi été étudiée par MDSC. Les échantillons ( $\approx 4 \text{ mg}$ ), placés dans des capsules ouvertes ont été chauffés à  $5 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531 \text{ }^\circ\text{C}/40 \text{ s}$  suivant le protocole décrit dans le chapitre II (cf. partie 2.2.2). Les thermogrammes représentant le flux de chaleur total sont présentés sur la Figure V. 11 dans le cas de mélanges CUR/PVP-XMe<sub>3,2k</sub>.

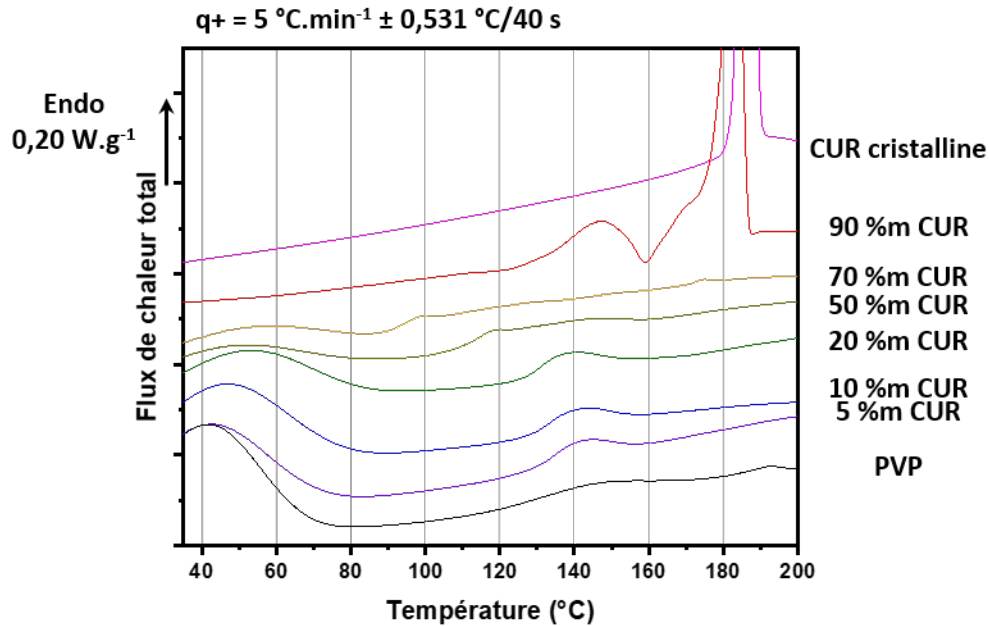


Figure V. 11 : Évolution du flux de chaleur total obtenu au cours de la chauffe ( $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0.531\text{ °C}/40\text{ s}$ ) des DSA formulées par évaporation de solvant avec du PVP-XMe<sub>3,2k</sub>.

L'étude de la Figure V. 11, montre que pour les DSA formulées par évaporation de solvant contenant moins de 70 % de CUR, les mêmes évènements sont visibles (perte d'eau et transition vitreuse) que pour les DSA formulées par broyage (cf. Figure V. 8). Sur le thermogramme MDSC du mélange contenant 70 % de CUR, il apparaît, en plus de ces deux évènements, la trace d'un pic endothermique de fusion vers 175 °C ( $\Delta H_f = 0,3\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ). En comparaison, l'échantillon obtenu par broyage recristallise beaucoup plus. L'échantillon obtenu par broyage est donc physiquement moins stable que l'échantillon obtenu par évaporation de solvant, ce qui s'explique certainement par la présence de noyaux cristallins résiduels puisqu'il a été vu au chapitre IV que, comme pour beaucoup d'autres matériaux, la CUR totalement amorphisée par broyage recristallisait au réchauffage. On peut noter que, dans le cas de la DSA contenant 70 % de CUR et 30 % de PVP-XMe<sub>5,1k</sub>, également formulée par broyage et par évaporation de solvant, la même tendance est observée : l'échantillon obtenu par broyage recristallise plus (entre 150 °C et 170 °C) (cf. annexe chapitre V Figures 16 et 18).

Le thermogramme du mélange contenant 90 % de CUR (Figure V. 11) est, quant à lui, bien différent du thermogramme obtenu pour la DSA formulée par broyage. En effet, aucun saut de  $C_p$  n'est observé, ce qui indique que l'échantillon est complètement recristallisé, et deux endothermes à 145 °C et 169 °C sont visibles. Ces deux endothermes ont également été observés par Thorat *et al.* et Pandey *et al.* (Thorat & Dalvi, 2015; Pandey & Dalvi, 2019) Le premier endotherme est dû à la phase III, ce qui confirme la présence d'une autre forme polymorphique détectée par DRX, et le deuxième endotherme est dû à la phase I. Alors que l'attribution de ce deuxième endotherme à la fusion de la phase I semble

claire, l'origine du premier reste incertaine. En effet, Torat *et al.* et Pandey *et al.* l'ont attribué à la transformation solide-solide de la phase III en phase I. Cependant, la nature endothermique de cette transformation indiquerait que les deux formes sont en situation d'énantiotropie, la phase III étant la forme la plus stable à de plus basses températures et la phase I étant la plus stable à de plus hautes températures. Cette interprétation est contradictoire avec l'idée que la phase I est la forme la plus stable (Sanphui *et al.*, 2011). Ce pic endothermique pourrait également être attribué à la fusion de la forme III mais c'est également en contradiction avec la température de fusion plus haute ( $T_f(III) = 179,8^\circ\text{C}$ ) reportée par Sanphui *et al.* (mais qui ne précisent pas les conditions de vitesse de chauffe). Cependant, quelle que soit l'interprétation, les résultats obtenus montrent que la CUR a complètement recristallisé et que, pour ce taux de CUR, il n'est pas possible de formuler une DSA par évaporation de solvant. C'est également le cas de la DSA contenant 90 % de CUR et 10 % de PVP-XMe<sub>5,1k</sub> : le mélange obtenu par évaporation de solvant a complètement recristallisé et le thermogramme ne présente qu'un endotherme de fusion (*cf.* 3.2.4. impact de la masse molaire) tandis que le mélange obtenu par broyage et qui est amorphe recristallise au réchauffage entre 100 °C et 130 °C.

L'analyse des thermogrammes des DSA à base de PVP-XMe obtenues par les deux procédés de formulation montre donc que :

- Quel que soit le procédé d'obtention, les DSA contenant jusqu'à 50 % de CUR sont stables physiquement au réchauffage,
- Les DSA contenant 70 % de CUR qui ont été obtenues par broyage recristallisent au réchauffage entre 150 °C et 170 °C, très certainement en raison de la présence de noyaux résiduels laissés par le broyage, alors que les DSA obtenues par évaporation de solvant ne montrent qu'une légère trace de recristallisation au réchauffage.
- Les mélanges contenant 90 % de CUR obtenus par broyage sont amorphes et recristallisent également au réchauffage mais entre 100 °C et 130 °C. Les mélanges obtenus par évaporation de solvant, quant à eux, ont déjà commencé à recristalliser pendant la formulation et finissent pendant le stockage. Au réchauffage, les thermogrammes ne montrent donc qu'un endotherme de fusion.

### **3.2.3 Impact de la fonctionnalisation des extrémités de chaînes du poly(N-vinylpyrrolidone)**

Les DSA formulées par co-broyage avec les PVP-XAr<sub>2,5k</sub>, PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> et K12 ont également été étudiées par MDSC selon le même protocole. Les thermogrammes sont présentés en annexe du chapitre V (Figures 13-15). Aucune différence de comportement n'est observée par rapport aux



résultats des DSA à base de PVP-XMe<sub>3,2k</sub>. Pour des teneurs en CUR inférieures à 70 %, les thermogrammes ne montrent que la perte d'eau sous 70 °C et la transition vitreuse des DSA : les DSA sont stables physiquement au réchauffage. Pour 70 % de CUR, on observe la recristallisation au chauffage puis la fusion dans les mêmes zones de températures et avec les mêmes enthalpies de cristallisation et de fusion que les DSA à base de PVP-XMe<sub>3,2k</sub>. Pour 90 % de CUR, exactement les mêmes phénomènes sont observés, en particulier l'endotherme uniquement visible sur le flux réversible entre 150 °C et 170 °C, qui semble-t-il, est associé à une dissolution à l'équilibre, juste avant la fusion au-dessus de 170 °C. La fonctionnalité des extrémités de chaînes de PVP n'a donc pas d'influence sur la stabilité physique des DSA.

### 3.2.4 Impact de la masse molaire du poly(N-vinylpyrrolidone)

Les DSA formulées par évaporation de solvant avec les PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, PVP-XMe<sub>5,1k</sub> et PVP-XMe<sub>11k</sub> ont été étudiées par MDSC pour déterminer l'impact de la masse molaire du PVP sur la stabilité physique des DSA. Les thermogrammes de tous les mélanges sont reportés en annexe (cf. annexe chapitre V Figures 17-19). Pour les compositions inférieures à 70 % de CUR, aucune différence majeure n'est visible selon la masse molaire du PVP utilisé. Les résultats concernant le mélange à 70 % de CUR sont présentés sur la Figure V. 12.

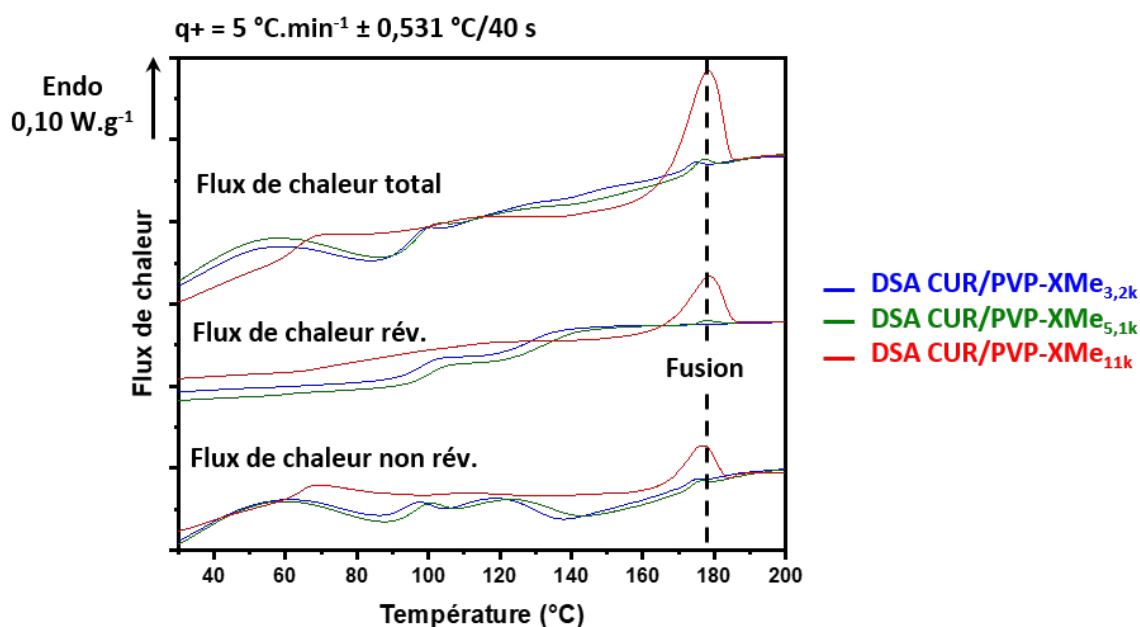


Figure V. 12 : Enregistrement MDSC ( $5^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531^{\circ}\text{C}/40\text{ s}$ ) des flux de chaleur totaux, réversibles et non réversibles des échantillons formulés par évaporation de solvant contenant 70 % de CUR et 30 % de PVP-XMe de masse molaire variable ( $3200\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,  $5100\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  et  $11000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ )

Dans le cas des DSA formulées avec les PVP-XMe<sub>3,2k</sub> et PVP-XMe<sub>5,1k</sub>, un endotherme est visible avant 80 °C (flux de chaleur non réversible) lié à l'évaporation de l'eau. Il est suivi entre 90 °C et 150 °C du

double saut de  $C_p$  (flux de chaleur réversible) qui présente les mêmes caractéristiques observées précédemment suggérant qu'il est induit par la faible conductivité thermique de la poudre et que les DSA formulées avec les PVP-XMe<sub>3,2k</sub> et PVP-XMe<sub>5,1k</sub> sont homogènes. Dans la même zone de températures, sont visibles sur le flux de chaleur non réversible un endotherme de vieillissement physique et un endotherme de perte d'eau (cf. ATG en annexe chapitre V Figure 8). Enfin, un léger endotherme est observé à  $178\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$  mais aucun exotherme n'est clairement visible. Les analyses DRXP montrent que, pour ces mélanges, aucun pic de Bragg n'est visible et que l'échantillon est donc amorphe. Ainsi, soit une très faible partie de la CUR a recristallisé entre l'analyse DRXP et l'analyse MDSC au cours du stockage (quatre mois), soit une légère recristallisation se produit lors de la chauffe mais l'exotherme est masqué par l'endotherme de perte d'eau.

Dans le cas de la DSA formulée avec le PVP-XMe<sub>11k</sub>, on observe sur le flux de chaleur réversible un très large saut de  $C_p$  continu entre  $63\text{ °C}$  et  $123\text{ °C}$ . Sur ce saut de  $C_p$  s'additionnent un premier endotherme d'évaporation d'eau (adsorbée), ainsi qu'un endotherme de vieillissement physique vers  $70\text{ °C}$  et un deuxième endotherme vers  $120\text{ °C}$  lié à la perte d'eau faiblement liée (cf. ATG en annexe chapitre V Figure 8) visibles sur le flux de chaleur non réversible. L'allure de ce saut de  $C_p$  suggère que la DSA formulée avec le PVP-XMe<sub>11k</sub> n'est pas homogène. Enfin, un large endotherme de fusion à  $178\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  est visible mais aucun exotherme n'est observé. Les analyses DRXP suggèrent que la recristallisation de la CUR s'est produite au cours du stockage. L'amplitude de cet endotherme de fusion est bien plus importante ( $\Delta H_f = 12,9\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ) que celles des endothermes de fusion observés au cours du réchauffage des DSA formulées avec les PVP-XMe<sub>3,2k</sub> ( $\Delta H_f = 0,3\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ) et PVP-XMe<sub>5,1k</sub> ( $\Delta H_f = 0,6\text{ J}\cdot\text{g}^{-1}$ ). Le saut de  $C_p$  très étalé et qui démarre à plus basse température suggère qu'il y a démixtion de l'échantillon, ce qui peut favoriser la recristallisation. Ce résultat suggère qu'une augmentation de la masse molaire diminue la stabilité physique de l'échantillon lors du stockage, ce qui est certainement lié à l'hétérogénéité (coexistence de phases amorphes de compositions différentes) de l'échantillon.

On peut noter que pour les mélanges contenant 90 % de CUR, aucune transition vitreuse n'est observée indiquant que la CUR a complètement recristallisé soit pendant la formulation (cf. DRXP) soit au cours du stockage. Seule la fusion est observée au réchauffage (fusion uniquement de la phase I pour les DSA à base de PVP-XMe<sub>5,1k</sub> et PVP-XMe<sub>11k</sub>).

### **3.2.5 Conclusion partielle**

L'analyse de la stabilité chimique des mélanges CUR/PVP a révélé que l'ajout de PVP avait un impact positif sur la dégradation thermique de la CUR. En effet, les résultats obtenus par HPLC ont montré que la cinétique de dégradation est ralentie et les mélanges sont thermiquement stables jusqu'à 2 h à

150 °C. L'étude structurale par DRXP avait déjà permis d'établir que des DSA étaient obtenues par broyage et évaporation de solvant pour des taux de CUR inférieurs ou égaux à 70 % et seulement par broyage pour 90 % de CUR. L'étude thermodynamique a montré que ces DSA sont homogènes (une seule transition vitreuse) sauf celle contenant 70 % de CUR et 30 % de PVP-XMe<sub>11k</sub>. Ces DSA sont physiquement stables au réchauffage quand elles contiennent moins de 70 % de CUR. Pour un taux de 70 %, les DSA formulées par broyage recristallisent au réchauffage (entre 150 °C et 170 °C) alors que celles à base de PVP-XMe<sub>3,2k</sub> ou PVP-XMe<sub>5,1k</sub> obtenues par évaporation de solvant sont plus stables, certainement à cause de la persistance de germes cristallins résiduels après broyage. Enfin, les DSA contenant 90 % de CUR formulées par broyage recristallisent au réchauffage entre 100 °C et 130 °C. À de plus hautes températures, une dissolution à l'équilibre de la CUR dans le PVP semble être observée entre 150 °C et 170 °C avant la fusion. La comparaison des résultats obtenus pour les DSA formulées à base de PVP-XMe, PVP-XAr ou PVP-XCOOH n'a pas permis de mettre en évidence d'impact de la fonctionnalisation des extrémités de chaînes. En ce qui concerne la masse molaire, la DSA à base de PVP-XMe<sub>11k</sub> contenant 70 % de CUR s'est révélée moins stable que les autres mais c'est également la seule qui n'est pas homogène.

## **4. Évolution de la température de transition vitreuse des dispersions solides amorphes curcumine/poly(*N*-vinylpyrrolidone) : Application du modèle de Gordon-Taylor**

### **4.1. Impact du poly(*N*-vinylpyrrolidone) sur la transition vitreuse des dispersions solides amorphes**

Comme vu dans la section précédente (partie 3.2), l'analyse MDSC des DSA formulées avec du PVP-XMe<sub>3,2k</sub> par broyage ou par évaporation de solvant a montré que la  $T_g$  des mélanges ne peut être mesurée précisément directement lors de la chauffe à cause du phénomène de conductivité thermique qui fausse la réponse observée sur le flux de chaleur réversible. Aussi, la  $T_g$  des DSA a été mesurée lors d'une seconde chauffe à  $5 \text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531 \text{ °C}/40 \text{ s}$  après refroidissement rapide du liquide depuis 210°C jusqu'à 20 °C. Il faut noter qu'aucun signe de recristallisation n'a été observé lors du refroidissement, ni de la deuxième chauffe. Les thermogrammes des flux de chaleur réversibles obtenus et de leur dérivée en température sont présentés sur la Figure V. 13 dans le cas des mélanges obtenus par broyage (A) et par évaporation de solvant (B).

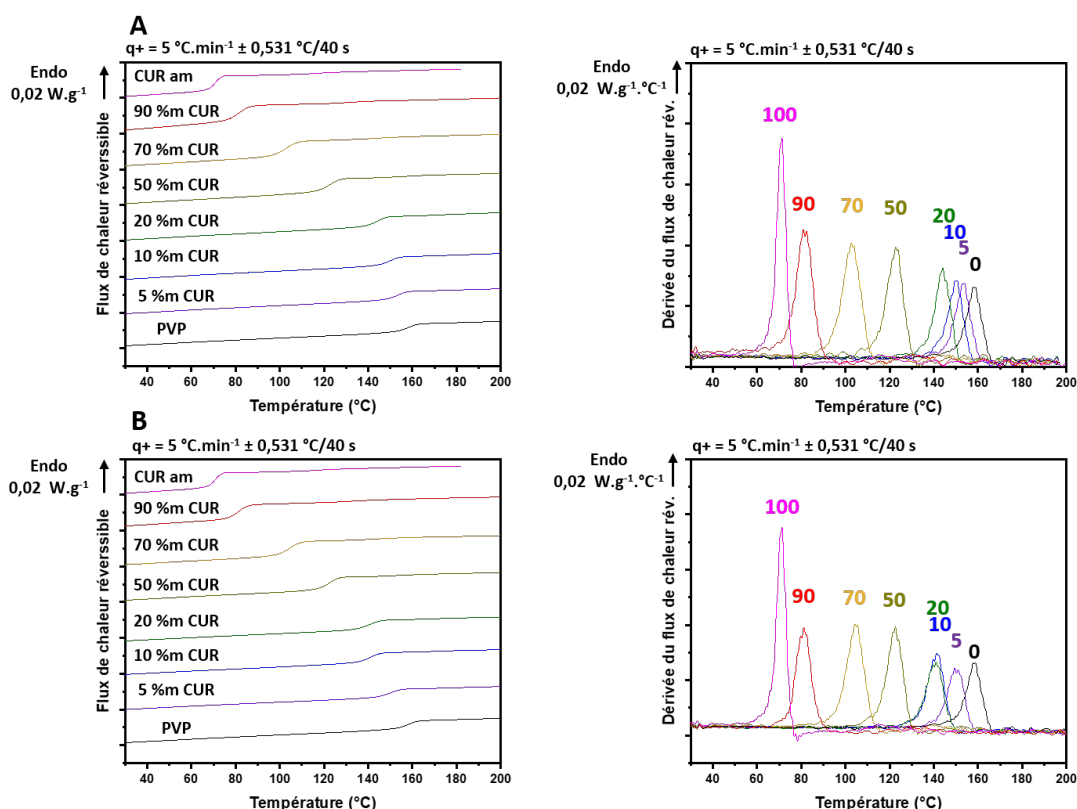


Figure V. 13 : Enregistrements, à gauche, du flux de chaleur réversible et, à droite, de sa dérivée en température, des DSA formulées avec le PVP-XMe<sub>3,2k</sub> par (A) broyage et (B) évaporation de solvant. Le pourcentage massique de CUR dans le mélange est indiqué sur chaque figure.

Les enregistrements des flux de chaleur réversibles des DSA obtenues par broyage (Figure V. 13-A) montrent un seul saut de  $C_p$  caractéristique de la transition vitreuse quelle que soit la concentration en CUR. Cela indique que la DSA est homogène. La  $T_g$  du mélange augmente avec la quantité de PVP dans l'échantillon ce qui révèle l'effet antiplastifiant du PVP. La dérivée du saut de  $C_p$  se traduit par un pic assez étroit. Pour les DSA formulées par évaporation de solvant, on remarque que les échantillons composés de 10 % et de 20 % de CUR montrent des  $T_g$  très similaires (cf. Figure V. 13-B) comme le confirme la superposition des pics de dérivée de saut de  $C_p$ . De plus, ces pics sont plus larges et moins bien définis que pour les autres mélanges ce qui semble indiquer une plus grande hétérogénéité de la dynamique des mélanges pour ces compositions.

#### 4.2. Application du modèle de Gordon-Taylor aux systèmes curcumine/poly(*N*-vinylpyrrolidone)

Pour les différents teneurs en CUR des DSA CUR/PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, les valeurs de  $T_g$  ont été relevées (cf. annexe chapitre V Tableau 3-A et 3-F) et sont représentées en fonction de la fraction massique de CUR sur la Figure V. 14. Les évolutions de  $T_g$  de ces DSA formulées par broyage ou évaporation de solvant sont globalement semblables. Ces évolutions sont monotones, diminuant de la  $T_g$  du PVP à

celle de la CUR amorphe quand le taux de CUR augmente. Elles sont ajustées par le modèle de Gordon-Taylor (Gordon & Taylor, 2007) :

$$T_g(w_{CUR}) = \frac{w_{CUR}T_{g,CUR} + K_{GT}(1 - w_{CUR})T_{g,PVP}}{w_{CUR} + K_{GT}(1 - w_{CUR})} \quad \text{équation V.1}$$

où  $w_{CUR}$  est la fraction massique de CUR dans la DSA,  $T_{g,CUR}$  et  $T_{g,PVP}$  sont les températures de transition vitreuse respectivement de la CUR et du PVP et  $K_{GT}$  est un paramètre d'ajustement qui renseigne sur la nature des interactions entre molécules de CUR et de PVP.

Les valeurs de  $K_{GT}$  obtenues lors de l'ajustement des  $T_g$  des DSA formulées avec du PVP-XMe<sub>3,2k</sub> par broyage ou évaporation de solvant sont reportées dans le tableau V.2 et les ajustements sont représentés sur la Figure V. 14. L'incertitude sur le paramètre  $K_{GT}$  engendre les fuseaux d'incertitude décrits par les aires rouge et bleue.

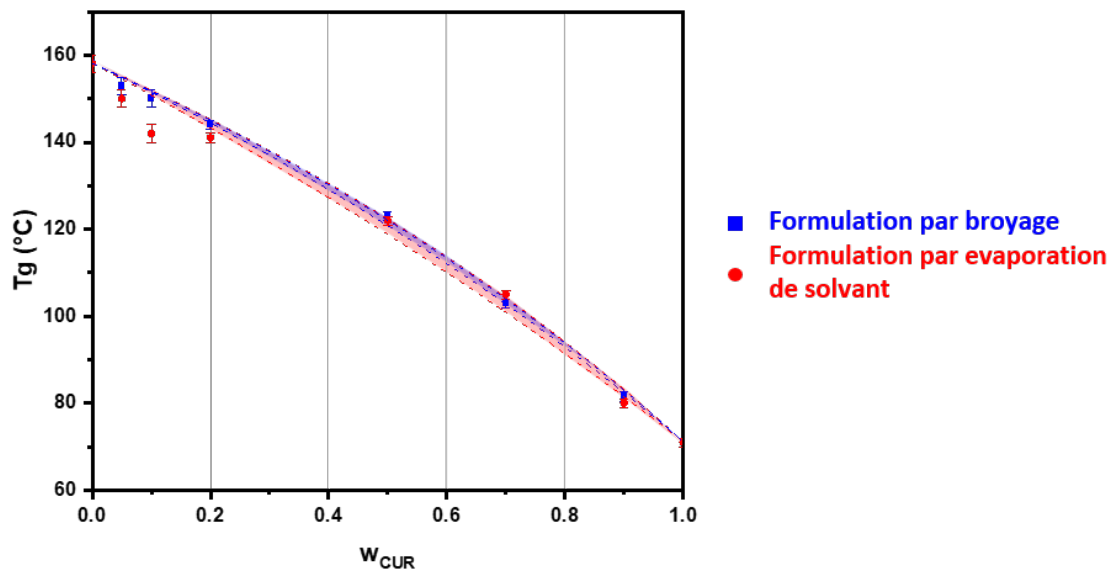


Figure V. 14 : Évolution, en fonction de la fraction massique de CUR, de la  $T_g$  des DSA formulées avec le PVP-XMe<sub>3,2k</sub> par broyage (■) et par évaporation de solvant (●). Les ajustements par le modèle de Gordon-Taylor sont présentés en pointillés. Les aires bleue et rouge représentent les fuseaux d'incertitude engendrés par l'incertitude sur le paramètre d'ajustement  $K_{GT}$ .

Les valeurs de  $T_g$  issues de l'analyse des enregistrements MDSC des DSA formulées par broyage (■) sont bien décrites par le modèle de Gordon-Taylor. Concernant les mélanges obtenus par évaporation de solvant (●), on observe une assez forte déviation pour les compositions à plus de 90 % de PVP qui traduit les incohérences relevées sur la Figure V. 13-B.

Le même type d'analyse par MDSC a été réalisé sur toutes les DSA obtenues, et les valeurs de  $T_g$  sont présentées en annexe du chapitre V (cf. Tableau 3). Il faut noter que, quel que soit le mélange (type de PVP, teneur en CUR, méthode de formulation), aucun signe de recristallisation n'est observé lors du refroidissement ni de la chauffe au cours de laquelle est mesurée la  $T_g$ . L'évolution de la  $T_g$  des DSA formulées avec les PVP-XAr<sub>2,5k</sub>, PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> et PVP-XMe<sub>5,1k</sub> par broyage et le PVP-XMe<sub>11k</sub> par évaporation de solvant est présentée sur la Figure V. 15. Dans tous les cas, la  $T_g$  des DSA évolue de façon monotone entre la  $T_g$  du PVP et celle de la CUR amorphe. Elle est ajustée avec le modèle de Gordon-Taylor. Les valeurs de  $K_{GT}$  obtenues sont présentées dans le Tableau V.2.

Tableau V. 2 : Paramètre d'ajustement du modèle de Gordon-Taylor ( $K_{GT}$ ) et paramètre calculé à partir du modèle de Couchman-Karasz ( $K_{CK}$ ). Les valeurs de  $\Delta C_p$  des PVP utilisés sont également indiquées.

DSA	$K_{GT}$	$K_{CK}$	$\Delta C_{p,PVP}$ (J·g·°C <sup>-1</sup> ) <sup>a)</sup>
CUR/XMe <sub>3,2k</sub> (broy.)	1,39 ± 0,04	0,51 ± 0,06	0,25 ± 0,01
CUR/XMe <sub>3,2k</sub> (évap. sol.)	1,25 ± 0,16	0,51 ± 0,06	0,25 ± 0,01
CUR/XAr <sub>2,5k</sub> (broy.)	1,51 ± 0,14	0,57 ± 0,06	0,28 ± 0,01
CUR/XCOOH <sub>2,9k</sub> (broy.)	1,28 ± 0,03	0,51 ± 0,06	0,25 ± 0,01
CUR/XMe <sub>5,1k</sub> (broy.)	1,16 ± 0,13	0,45 ± 0,07	0,23 ± 0,03
DSA-XMe <sub>11k</sub> (évap. sol.)	1,06 ± 0,09	0,44 ± 0,12	0,21 ± 0,01

<sup>a)</sup>Obtenue à 5 °C·min<sup>-1</sup> ± 0,531 °C/40 s.

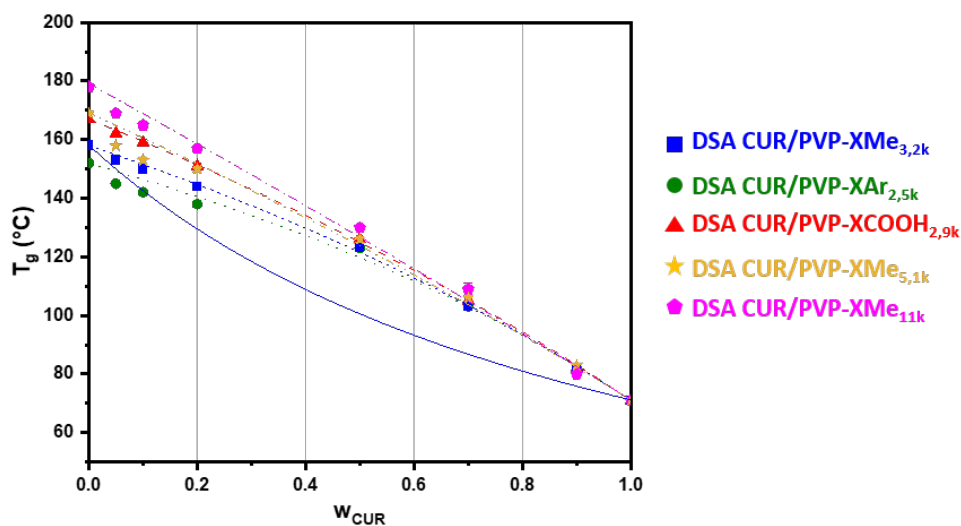


Figure V. 15 : Évolution, en fonction de la fraction massique de CUR, de la  $T_g$  des DSA formulées avec différents PVP. Les courbes en tirets représentent l'ajustement par le modèle de Gordon-Taylor. Un exemple de l'évolution prédite par le modèle de Couchman-Karasz (courbe en trait plein) est donné pour la DSA CUR/PVP-XMe<sub>3,2k</sub> formulée par co-broyage.

Dans le cas d'une solution athermale, le formalisme de Couchman-Karasz (Couchman & Karasz, 1978) montre que le paramètre d'ajustement du modèle de Gordon-Taylor devrait être égal au rapport des amplitudes des transitions vitreuses des composants purs :

$$K_{CK} = \frac{\Delta C_{p,PVP}}{\Delta C_{p,CUR}} \quad \text{équation V.2}$$

A partir des valeurs de  $\Delta C_{p,CUR} = 0,48 \pm 0,01 \text{ J.g}^{-1}.\text{C}^{-1}$  et  $\Delta C_{p,PVP}$  (cf. tableau V.2), le paramètre  $K_{CK}$  est calculé et reporté dans le Tableau V. 2. Quel que soit le polymère utilisé pour la formulation de la DSA, le paramètre  $K_{GT}$  est, en moyenne, 2,5 fois plus élevé que la valeur théorique  $K_{CK}$  obtenue lorsque la solution est considérée athermale. Comme le montre l'exemple reporté sur la Figure V. 15 de l'évolution de la  $T_g$  prédite par le modèle de Couchman-Karasz dans le cas de la DSA CUR/PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, les valeurs expérimentales de  $T_g$  sont donc plus élevées que les valeurs prédites. Cette déviation suggère que des liaisons intermoléculaires entre CUR et PVP se développent dans la DSA. Le rapport des valeurs de  $K_{GT}$  et  $K_{CK}$  étant du même ordre pour toutes les DSA étudiées, il ne semble pas y avoir d'impact de la fonctionnalité d'extrémité de chaînes ou de la masse molaire des différents polymères sur la nature ou le nombre de ces liaisons. La seule différence observée entre toutes les évolutions de  $T_g$  des DSA semble provenir uniquement de la différence des valeurs de  $T_g$  du PVP (étudiée au chapitre III), une  $T_g$  plus haute du PVP induisant une  $T_g$  plus haute de la DSA (pour un taux de CUR donné).

#### **4.3. Comparaison avec les dispersions solides amorphes formulées avec un poly(N-vinylpyrrolidone) industriel (PVP kollidon® K12 PF)**

Pour mieux comprendre l'impact des polymères PVP synthétisés dans ce travail de thèse sur la stabilité des DSA CUR/PVP, la  $T_g$  des DSA formulées par broyage avec le PVP K12 a également été étudiée par MDSC (au 2<sup>e</sup> passage). Le profil des transitions vitreuses, représenté par la dérivée en température du flux de chaleur réversible, est comparé à celui des transitions vitreuses des DSA CUR/PVP-XMe<sub>3,2k</sub>. Les résultats sont présentés sur la Figure V. 16.

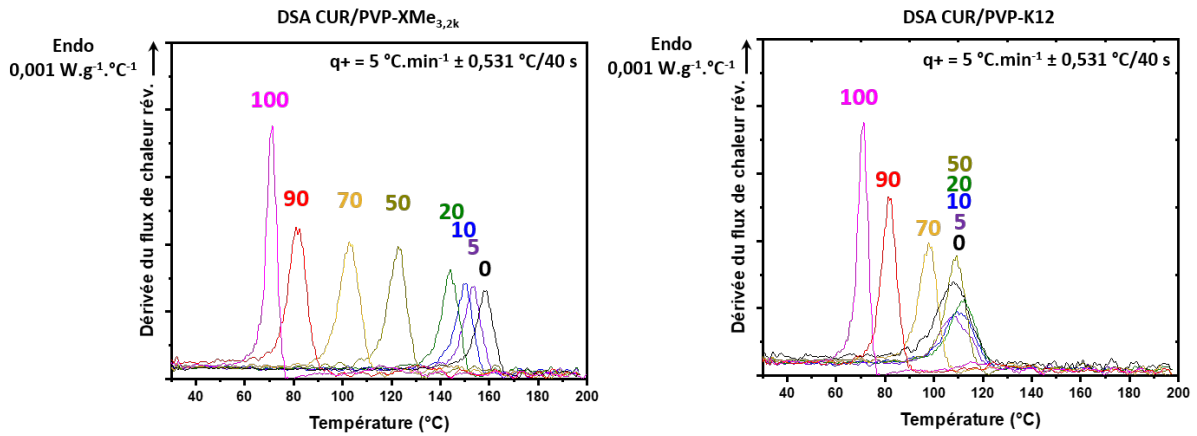


Figure V. 16 : Dérivées en température des flux de chaleur réversibles obtenus pour des DSA formulées avec : à gauche, le PVP- $XMe_{3,2k}$  et à droite le PVP K12. Les pourcentages de CUR contenue dans les DSA sont indiqués au-dessus des courbes.

Pour les deux polymères, la dérivée du flux de chaleur réversible des échantillons dont la composition est supérieure à 50 % de CUR présente des pics assez fins et symétriques ce qui suggère que les mélanges sont homogènes. Cependant, lorsque la fraction de CUR est inférieure à 50 % (fraction de PVP supérieure à 50 %), un important élargissement ainsi qu'une forte asymétrie du pic sont observés pour les échantillons synthétisés avec le PVP K12 en comparaison des échantillons formulés avec le PVP- $XMe_{3,2k}$ . Comme vu au chapitre III, la dispersité du PVP industriel K12 est beaucoup plus élevée ( $\mathcal{D} = 1,42$ ) que celle du PVP- $XMe_{3,2k}$  ( $\mathcal{D} = 1,18$ ). Cela engendre non seulement un abaissement de la valeur de  $T_g$ , les chaînes les plus courtes plastifiant les chaînes les plus longues, mais la distribution des masses molaires engendre également un élargissement de la transition vitreuse. La  $T_g$  peut alors être vue comme une collection de transitions vitreuses associées aux populations de différentes longueurs de chaîne, plus ou moins plastifiées par les plus courtes. Cette hétérogénéité de la dynamique du PVP se retrouve dans la dynamique des DSA avec la CUR. La  $T_g$  plus large des DSA formulées avec le PVP K12 suggère donc que les échantillons dont la composition dépasse 70 % de PVP K12 montrent une plus grande hétérogénéité dynamique.

L'évolution de la  $T_g$  des DSA formulées par broyage avec le PVP- $XMe_{3,2k}$  est reportée sur la Figure V. 17 (■) et comparée avec les résultats expérimentaux obtenus pour les DSA formulées avec le PVP K12 (de masse molaire moyenne en masse comparable) (◆).



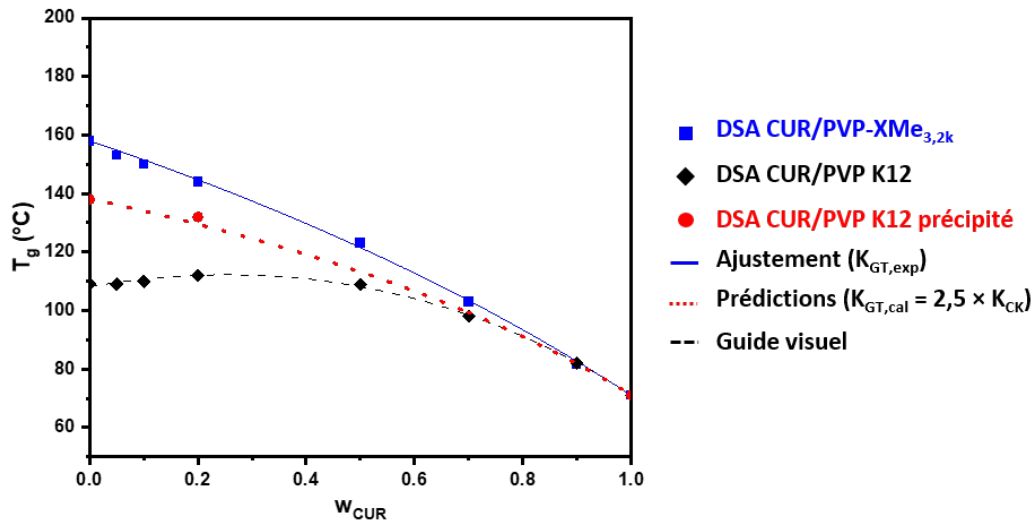


Figure V. 17 : Évolution des valeurs expérimentales de  $T_g$  des DSA formulées par broyage avec du PVP- $XMe_{3,2k}$  (■), du PVP K12 (◆) et du PVP K12 précipité (●). La courbe en trait plein décrit l'ajustement par le modèle de Gordon-Taylor, et la courbe en pointillés la prédiction calculée en se basant sur  $K_{GT,cal} = 2,5 \times K_{CK}$ . Les tirets sont un guide pour les yeux.

L'évolution de  $T_g$  de la DSA formulée avec le PVP K12 décrit une cloche avec un maximum vers 112 °C atteint entre 20 % et 30 % de CUR. Ce genre d'évolution en cloche a déjà été décrit dans la littérature (Kwei, 1984; Kwei *et al.*, 1987; Tajber *et al.*, 2005) et est souvent attribué au développement d'interactions fortes, ce qui rend le modèle de Gordon-Taylor inadapté pour prédire l'évolution de la  $T_g$  du système. Par exemple, Tajber *et al.* (Tajber *et al.*, 2005) ont reporté, en étudiant des DSA de diurétiques thiazidiques dispersés dans du PVP, que la présence de liaisons Hydrogène de forte intensité induit une très forte déviation par rapport aux prédictions du modèle de Gordon-Taylor. Cela pourrait suggérer que des liaisons intermoléculaires fortes se développent entre le PVP K12 et la CUR mais cette évolution en forme de cloche n'est pas visible sur les données issues des DSA formulées avec le PVP- $XMe_{3,2k}$  et plus généralement sur toutes les données issues des DSA formulées avec les PVP synthétisés qui montrent des tendances strictement décroissantes lorsque la quantité de CUR dans la DSA augmente. De plus, nous avons vu que l'extrémité de chaîne ne semble pas avoir d'influence sur l'évolution de  $T_g$  de la DSA avec le taux de CUR. Il semble donc peu probable que les grandes disparités observées entre une DSA formulée avec un PVP industriel (K12) et une DSA formulée avec un PVP synthétisé de manière contrôlée soient dues au développement d'interactions intermoléculaires entre la CUR et le PVP qui seraient plus fortes uniquement pour ce PVP et dans cette gamme de concentrations en CUR. Ce comportement a certainement une autre origine.

Premièrement, sur la Figure V. 17, on remarque que pour les mélanges contenant le plus de CUR ( $\geq 70$  % de CUR), les  $T_g$  des DSA formulées avec le PVP K12 sont très similaires à celles obtenues pour les DSA formulées avec le PVP synthétisé qui, comme on vient de le voir, sont plus hautes que dans le cas d'une solution athermale à cause du développement d'interactions intermoléculaires entre CUR et

PVP. Deuxièmement, comme vu au chapitre III, après plusieurs précipitations dans l'éther diéthylique qui permettent l'élimination des plus petites chaînes de polymère, la  $T_g$  du PVP K12 précipité augmente jusque 138 °C. La  $T_g$  d'un mélange formulé par broyage contenant 20 % de CUR et 80 % de ce PVP précipité a été mesurée par MDSC. La valeur de  $T_g$  obtenue est  $T_g = 132 \pm 1$  °C, ce qui est 20 °C plus élevé que la  $T_g$  de la DSA formulée en co-broyant la même quantité de CUR avec ce PVP commercial non-précipité. Cela indique que la valeur de  $T_g$  plus basse obtenue est due à la présence d'oligomères. Une dernière remarque intéressante concerne le paramètre d'ajustement. En faisant l'hypothèse que  $K_{GT}$  est environ 2,5 fois supérieur à  $K_{CK}$ , comme dans le cas des DSA formulées avec les PVP synthétisés, on calcule à l'aide de la valeur de  $\Delta C_p$  du PVP précipité ( $\Delta C_p = 0,27 \pm 0,01 \text{ J}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{°C}^{-1}$ ) la valeur de ce paramètre ( $K_{GT,cal}$ ) et la prédiction de l'évolution de  $T_g$  des DSA formulées avec le PVP commercial précipité. Cette évolution est reportée en rouge sur la Figure V. 17. Elle suit correctement l'évolution décrite par les valeurs de  $T_g$  des DSA formulées avec le PVP commercial contenant plus de 70 % de CUR et la valeur de  $T_g$  de la DSA formulée avec 20 % de CUR et 80 % de PVP précipité. Le comportement particulier de l'évolution de  $T_g$  des DSA formulées avec le PVP K12 pourrait donc résulter de la compétition entre le développement d'interactions attractives entre la CUR et le PVP et un effet plastifiant créé par la distribution de longueurs de chaînes, et donc de masses molaires, du PVP K12. En effet, en partant de la CUR pure, l'ajout d'une petite quantité de PVP crée un effet antiplastifiant : les macromolécules (principalement de grandes masses molaires) diminuent la mobilité des molécules de CUR et provoquent l'augmentation de la  $T_g$  du mélange (attendue dans le cas d'une solution athermale). Le développement d'interactions attractives faibles entre le PVP et la CUR renforce cette augmentation de  $T_g$  et l'évolution de la  $T_g$  suit donc la même tendance que lorsque la DSA est formulée avec un PVP de faible dispersité comme ceux synthétisés. Cependant, au fur et à mesure que la quantité de PVP K12 dans le mélange augmente, la quantité d'oligomères augmente elle aussi, ce qui accélère la mobilité, et réduit l'augmentation de  $T_g$  liée au développement des interactions CUR-PVP. L'évolution des valeurs de  $T_g$  s'écarte alors de celles obtenues avec les PVP synthétisés. La déviation observée pour les taux de CUR croissants serait ainsi d'autant plus importante que la distribution de masses molaires du PVP est importante et que, par conséquent, le nombre d'oligomères est important.

#### 4.4. Conclusion partielle

L'analyse au réchauffage (2<sup>e</sup> cycle) par MDSC des mélanges CUR/PVP montre un saut de  $C_p$  unique, sur tout le domaine de concentrations étudié, ce qui indique que les DSA sont homogènes. La formulation par évaporation de solvant semble cependant produire des DSA moins homogènes lorsque la quantité de PVP dans l'échantillon est élevée ( $\geq 80$  % de PVP). De plus, les DSA formulées avec les PVP synthétisés présentent toutes une homogénéité dynamique supérieure aux DSA formulées avec un

PVP industriel (PVP Kollidon® K12 PF). La description de l'évolution de  $T_g$  des DSA en fonction du taux de CUR a été réalisée en appliquant le modèle de Gordon-Taylor. La forte déviation observée entre les prédictions théoriques dans le cas de solutions athermales et les ajustements expérimentaux suggère le développement de liaisons intermoléculaires faibles entre CUR et PVP. Enfin, un comportement particulier des DSA formulées avec le PVP K12 a été mis en évidence. Ce comportement particulier semble directement lié à la dispersité élevée de ce PVP et résulter de la compétition entre le développement d'interactions attractives entre CUR et PVP et un effet plastifiant engendré par la distribution de longueurs de chaînes (ou de masses molaires) du PVP K12 lorsque le taux de PVP augmente.

## **5. Détermination de la solubilité de la curcumine dans le poly(*N*-vinylpyrrolidone)**

### **5.1. Établissement du protocole expérimental**

Il existe différentes méthodes pour déterminer de façon expérimentale la solubilité d'un PA dans un excipient polymère. Pour rappel, la méthode de suivi de dissolution lors d'isothermes, développée par Sun *et al* (Sun *et al.*, 2010), et le suivi de la recristallisation du PA dans un polymère proposée par Mahieu *et al* (Mahieu *et al.*, 2013) sont très coûteuses en temps et peuvent être difficiles à mettre en œuvre (cf. chapitre I). Latreche *et al.* (Latrech *et al.*, 2019) ont récemment proposé une nouvelle méthode d'étude de la solubilité d'un principe actif dans un excipient polymère. Cette méthode consiste à suivre la dissolution de petits cristallites de PA finement dispersés dans un mélange amorphe PA/polymère, la dispersion fine permettant une dissolution plus rapide. L'échantillon est recuit à une température choisie et pendant un temps suffisant pour que la dissolution jusqu'à la concentration à saturation soit atteinte. Pour déterminer cette concentration limite, la  $T_g$  de la DSA restante est ensuite mesurée lors d'une chauffe depuis les basses températures. Le diagramme de Gordon-Taylor permet, par report de cette valeur de  $T_g$ , de déterminer la concentration à saturation et donc la limite de solubilité à la température de recuit testée. L'obtention de la fine dispersion de petits cristallites est réalisée en plaçant, à température ambiante, la DSA CUR/PVP (obtenue par co-broyage) sous atmosphère saturée en vapeur de solvant. Pour être mise en œuvre, la méthode de Latreche *et al.* nécessite au préalable de déterminer :

- le temps de stockage sous atmosphère saturée en vapeur de solvant optimum pour la recristallisation de la CUR en petits cristallites,

- le temps de recuit nécessaire pour être sûr d'atteindre la concentration à saturation, quelle que soit la température de recuit au cours duquel a lieu la dissolution,
- l'évolution de  $T_g$  de la DSA CUR/PVP en fonction du taux de CUR.

### 5.1.1 Détermination du temps de stockage sous atmosphère saturée en éthanol

Dans un premier temps, le temps de stockage à température ambiante sous atmosphère saturée en éthanol (EtOH), nécessaire pour la cristallisation de la CUR sous forme de petits cristallites, a été déterminé. Une DSA contenant 70 % de CUR a été formulée par broyage avec du PVP-XMe<sub>3,2k</sub> (protocole appliqué précédemment) puis stockée (3 h, 6 h ou 9 h) à température ambiante ( $T_{amb}$ ) sous atmosphère saturée en EtOH dans un dessiccateur. Après ce stockage, l'échantillon a été analysé en DRXP. Les diffractogrammes obtenus sont présentés sur la Figure V. 18.

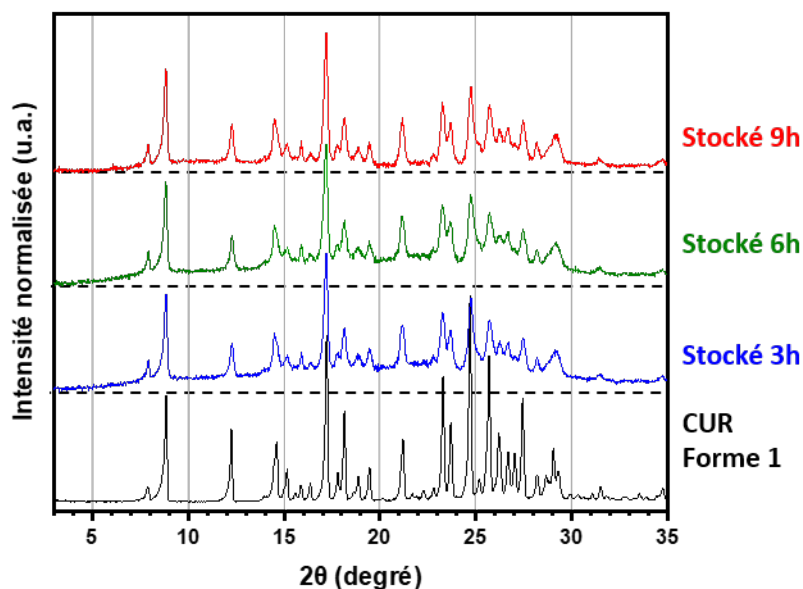


Figure V. 18 : DRXP (capillaire) des échantillons de DSA formulée par broyage contenant 70 % de CUR et 30% de PVP-XMe<sub>3,2k</sub> après stockage (3 à 9 h) à  $T_{amb}$  sous atmosphère saturée en EtOH.

Après stockage à  $T_{amb}$  sous atmosphère saturée en EtOH, les diffractogrammes DRXP des échantillons présentent des pics de Bragg plus larges que ceux observés sur le diffractogramme de la CUR cristalline. Ces pics sont tous présents sur le spectre de la forme I de la CUR et aucun des pics caractéristiques des formes II et III n'est visible sur ces analyses DRXP. De plus, un halo de diffusion est systématiquement observé, même après 9 h de stockage. Cela montre qu'une partie seulement de la CUR amorphe contenue dans l'échantillon a recristallisé au cours du stockage sous forme de plus petits cristallites (forme I). La diminution de l'intensité de ce halo pour des temps de stockage croissants montre également qu'une proportion de plus en plus importante de CUR recristallise. Les DSA contenant 70 % de CUR formulées par broyage seront donc stockées 9 h sous atmosphère saturée en EtOH.

### 5.1.2 Détermination du temps de recuit à haute température nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre à saturation

Comme il a été vu au cours du chapitre IV, la CUR est thermiquement instable aux températures avoisinant 150 °C. Or, l'étude de la solubilité de la CUR dans le PVP se fait à des températures comprises entre  $T_{g,DSA} \approx 140$  °C et  $T_{f,CUR} = 183 \pm 1$  °C. Pour limiter au maximum la dégradation de la CUR, le temps de recuit des DSA est optimisé tout en assurant la dissolution de la CUR jusqu'à la concentration à saturation. Un échantillon de DSA (70 % de CUR) formulée par broyage et stocké 9 h sous EtOH à température ambiante ( $T_{amb}$ ) a été séché pendant 1 h à 80 °C pour éliminer toute trace de solvant adsorbé. Une série de neuf cycles chauffe/recuit à  $T_c = 140$  °C/trempe est effectuée, le temps de recuit étant de  $t_r = 40$  min. Les chauffes ont été réalisées à  $5$  °C·min<sup>-1</sup>  $\pm$  0,531 °C/40 s et les trempes à  $20$  °C·min<sup>-1</sup>. L'évolution du flux de chaleur réversible lors de la chauffe est représentée sur la Figure V. 19-A et celle du flux de chaleur à  $T_r$  en fonction du temps sur la Figure V. 19-B.

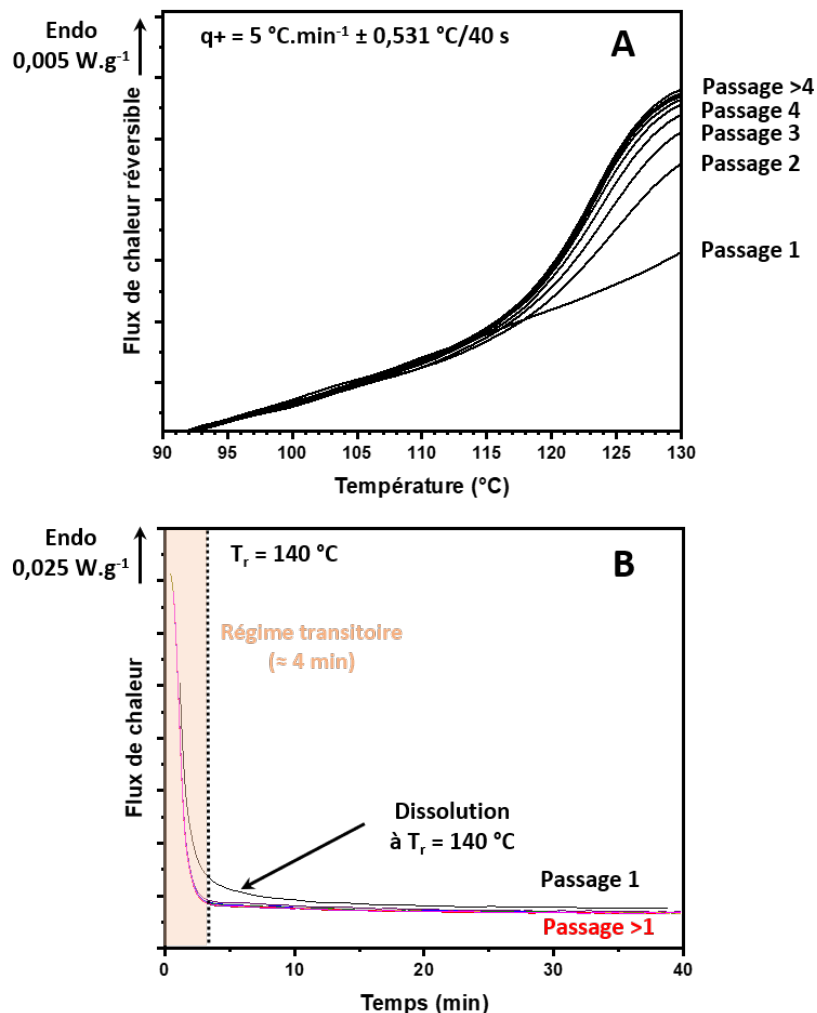


Figure V. 19 : (A) Évolution du flux de chaleur réversible relevé au cours de 9 chauffes à  $5$  °C·min<sup>-1</sup>  $\pm$  0,531 °C/40 s jusqu'à  $T_r = 140$  °C et (B) évolution du flux de chaleur en fonction du temps relevé durant les recuits à  $T_r$ .

Sur le flux de chaleur réversible (Figure V. 19-A), on n'observe pas au réchauffage (passage 1) la  $T_g$  de la DSA restant suite à la recristallisation partielle de l'échantillon car comme le taux de CUR amorphe est moins important, la  $T_g$  est plus élevée que celle de la DSA initiale contenant 70 % de CUR ( $T_g = 103 \pm 1^\circ\text{C}$ ) et n'appartient pas au domaine de températures étudié ici. Lorsque la température de recuit ( $T_r = 140^\circ\text{C}$ ) est atteinte, l'échantillon est recuit pendant 40 min. Au cours de ce recuit, l'évolution temporelle du flux de chaleur est enregistrée (Figure V.17-B). Sur cet enregistrement deux phénomènes sont observés : le premier, visible lors des quatre premières minutes de recuit, est induit par la transition brutale de vitesse de chauffe entre la rampe menant à  $T_r$  et l'isotherme (de  $5^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531^\circ\text{C}/40\text{ s}$  à  $0^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ). Le deuxième phénomène est induit par la dissolution dans la DSA des petits cristallites de CUR formés pendant le stockage. Cette dissolution est très bien visible lors du premier recuit (passage 1) et montre qu'une importante quantité de CUR cristalline se dissout dans la DSA. Suite à cette dissolution, le taux de CUR de la DSA augmente, ce qui diminue sa  $T_g$  (le début de transition vitreuse commence à apparaître dans le domaine de températures étudié). Au cours du recuit suivant, l'évolution décroissante tout au long des 40 min de recuit à  $140^\circ\text{C}$  montre que la CUR cristalline continue de se solubiliser dans la DSA. Globalement, lors des quatre premiers cycles de chauffe/recuit/trempe, une diminution systématique de la  $T_g$  jusqu'à  $T_g = 123 \pm 1^\circ\text{C}$  est visible sur le flux de chaleur réversible enregistré au cours de la chauffe et l'évolution temporelle du flux de chaleur lors du recuit est strictement décroissante. Au 5<sup>e</sup> cycle, plus aucune évolution de ces deux flux n'est observée ce qui montre que la concentration à saturation en CUR de la DSA est atteinte. Ainsi, le temps optimum pour atteindre cet état d'équilibre à  $140^\circ\text{C}$  est le temps de quatre recuits de 40 min, soit 160 min. Cette méthode de détermination du temps de recuit  $t_r$  est appliquée pour les différentes températures où la limite de solubilité est déterminée.

### **5.1.3 Protocole expérimental pour déterminer la limite de solubilité de la curcumine dans les différents poly(N-vinylpyrrolidone)**

Une DSA contenant 70 % de CUR a été formulée par broyage. Puis environ 4 mg de cette DSA ont été stockés pendant 9 h à température ambiante dans un dessiccateur sous une atmosphère saturée en EtOH. La redissolution des cristallites ainsi formés a ensuite été immédiatement suivie par MDSC. Après une isotherme d'une heure à  $80^\circ\text{C}$  pour éliminer toute trace de solvant adsorbé, l'échantillon a été chauffé à  $5^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531^\circ\text{C}/40\text{ s}$  jusqu'à la température de recuit  $T_r$  et maintenu à cette température pendant un temps  $t_r$  (déterminé précédemment) pour permettre la dissolution de la CUR jusqu'à atteindre l'état d'équilibre. Après une trempe à  $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  jusqu'à  $20^\circ\text{C}$  et une nouvelle chauffe à  $5^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531^\circ\text{C}/40\text{ s}$ , la concentration à saturation de CUR dissoute dans le PVP à  $T_r$  a été déduite de la valeur de  $T_g$  de la DSA restante. En effet, le report de cette valeur sur le diagramme

de Gordon-Taylor (Figure V. 15) permet de déterminer la concentration en CUR de la DSA correspondante. Une succession de cycles chauffe/recuit/trempe a ainsi été répétée sur le même échantillon en augmentant à chaque fois  $T_r$  de 5 °C entre 140°C et 170°C. La durée du recuit était de 160 min entre 140 °C et 155 °C puis 40 min entre 160 °C et 170 °C. Ce protocole est décrit sur la Figure V. 20. L'évolution de la solubilité avec la température a ainsi été déterminée. Les valeurs expérimentales ( $T_{g,DSA}$ , concentration à saturation) issues de l'étude de la solubilité de la CUR dans le PVP sont reportées en annexe du chapitre V (cf Tableau 4).

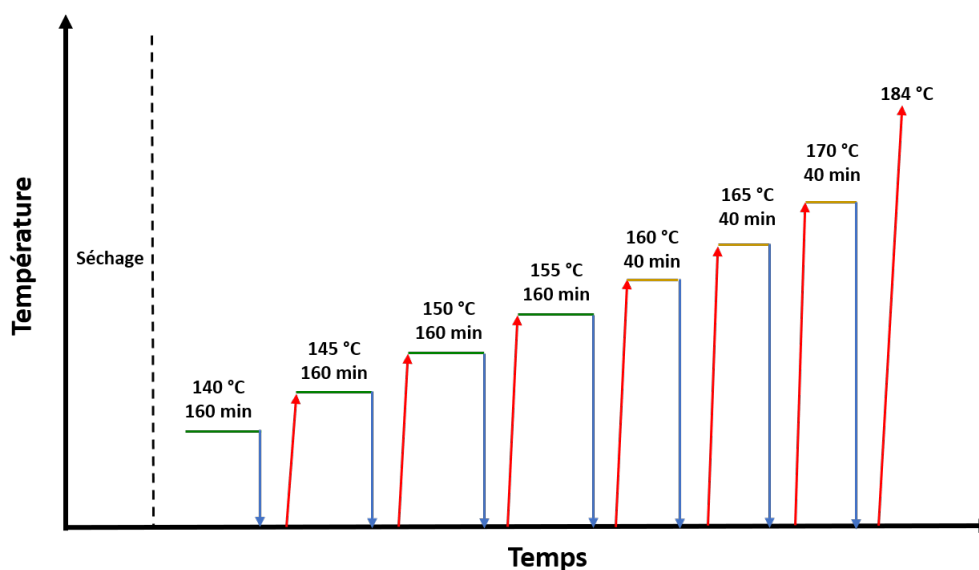


Figure V. 20 : Protocole utilisé pour l'étude de la solubilité de la CUR dans le PVP. Les chauffes sont réalisées à  $5 \text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531 \text{ °C}/40 \text{ s}$  et les trempes à  $10 \text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  jusque  $20 \text{ °C}$ .

## 5.2. Solubilité de la curcumine dans les matrices de PVP : Loi de Flory-Huggins

La solubilité de la CUR dans les PVP synthétisés (PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, PVP-XAr<sub>2,5k</sub> et PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub>) et le PVP K12 est ainsi déterminée. L'évolution de la température correspondant à la solubilité limite de la CUR dans les PVP est reportée sur la Figure V. 21. Les valeurs expérimentales sont ajustées par le modèle de Flory-Huggins. Pour rappel, ce modèle est décrit par l'équation suivante (cf. chapitre I partie 4.2.2)

$$T = \frac{T_f \Delta H_f}{\Delta H_f - RT_f \left[ \ln(\phi_{CUR}) + \left(1 - \frac{1}{\lambda}\right) (1 - \phi_{CUR}) + \chi (1 - \phi_{CUR})^2 \right]} \quad \text{équation V. 3}$$

où  $T_f$  et  $\Delta H_f$  sont la température et l'enthalpie de fusion de la CUR,  $R$  est la constante des gaz parfaits ( $8,314 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ) et  $\chi$  le paramètre de Flory-Huggins qui rend compte des interactions existantes entre molécules de PVP et de CUR.

$\lambda$  et  $\phi_{CUR}$  sont respectivement le ratio volumique molaire entre le PVP et la CUR et la fraction volumique de CUR, définis par :

$$\lambda = \frac{M_{PVP}\rho_{CUR}}{\rho_{PVP}M_{CUR}} \quad \text{équation V.4}$$

$$\phi_{CUR} = \frac{\frac{x_{CUR}}{\rho_{CUR}}}{\frac{x_{CUR}}{\rho_{CUR}} + \frac{1-x_{CUR}}{\rho_{PVP}}} \quad \text{équation V.5}$$

L'application de ce modèle requiert l'utilisation de la masse volumique de la CUR, égale à 1,19 g.cm<sup>-3</sup> (obtenue par simulation en dynamique moléculaire) et du PVP. Les polymères synthétisés et celui commercial étant de faible masse molaire ( $\approx 3000$  g.mol<sup>-1</sup>), leur masse volumique est prise égale à 1,25 g.cm<sup>-3</sup> (Khougaz & Clas, 2000; Paudel *et al.*, 2010).

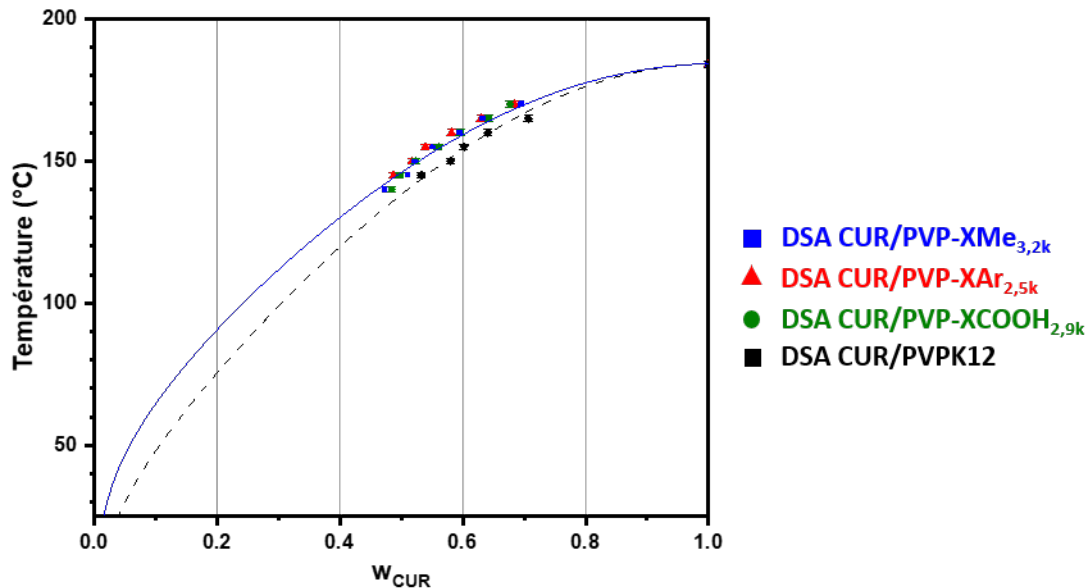


Figure V. 21 : Évolution de la solubilité de la CUR dans les matrices de PVP ( $XMe_{3,2k}$ ,  $XAr_{2,5k}$ ,  $XCOOH_{2,9k}$  et K12) de plus faibles masses molaires. Les ajustements par le modèle de Flory-Huggins de la limite de solubilité de la CUR dans le PVP- $XMe_{3,2k}$  et le PVP K12 sont représentés, respectivement, par la courbe en trait plein et celle en pointillés.

Les paramètres de Flory-Huggins  $\chi$  obtenus sont reportés dans le Tableau V. 3. Ce paramètre est systématiquement négatif ce qui suggère que des interactions attractives entre CUR et PVP se développent, en accord avec les conclusions issues de l'analyse de l'évolution de  $T_g$  des DSA avec le taux de CUR. Comme on le voit sur la Figure V. 21 pour les PVP synthétisés, la limite de solubilité de la CUR dans le PVP ne semble pas affectée par le type d'extrémités de chaînes du polymère. Cela peut s'expliquer par le fait que, comme il n'y a qu'une seule extrémité de chaînes fonctionnalisée par chaîne de polymère, le nombre d'interactions que la CUR pourraient former avec ces motifs serait négligeable par rapport au nombre d'interactions formées avec les unités monomériques. Par ailleurs, de précédents travaux réalisés par Marsac *et al.* (Marsac *et al.*, 2009), Sun *et al.* (Sun *et al.*, 2010) et Knopp *et al.* (Knopp *et al.*, 2015) ont montré qu'une bonne estimation de la solubilité d'un PA dans un



polymère pouvait être obtenue à partir de la solubilité de ce PA dans le monomère correspondant. En effet, les interactions entre le monomère et le PA devraient être les mêmes qu'entre le PA et le polymère. On attend seulement une solubilité du PA dans le polymère légèrement plus basse puisque l'entropie de mélange avec le polymère est réduite. Par conséquent, lorsque l'on compare des polymères de différentes masses molaires, la solubilité est en général peu impactée (Sun *et al.*, 2010).

Cependant, comme le montre la Figure V. 17, dans le cas du mélange avec le PVP K12, la solubilité de la CUR semble impactée. La différence entre la solubilité de la CUR dans les différents PVP synthétisés et la solubilité de la CUR dans le PVP K12, illustrée par les ajustements de Flory-Huggins des valeurs obtenues pour le PVP-XMe<sub>3,2k</sub> et le PVP K12 sur la Figure V. 21, est donc surprenante. Elle est certainement liée à la présence, dans le PVP K12, d'oligomères avec lesquels les molécules de CUR se mélangeraient préférentiellement, ce qui augmenterait la solubilité de la CUR dans le PVP K12. Une investigation plus poussée est nécessaire pour éclaircir ce point.

*Tableau V. 3 : Paramètres de Flory-Huggins, températures de croisement et solubilités de la CUR dans le PVP à cette température.*

<b>PVP</b>	$\chi$	<b>T<sub>crois</sub></b> <b>(°C)</b>	<b>Solubilité à T<sub>crois</sub></b> <b>(%)</b>
<b>PVP K12</b>	-5,54 ± 0,15	112	36
<b>PVP-XMe<sub>3,2k</sub></b>	-4,30 ± 0,12	130	40
<b>PVP-XAr<sub>2,5k</sub></b>	-4,38 ± 0,13	128	39
<b>PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub></b>	-3,98 ± 0,09	134	42

### 5.3. Diagrammes de phases et d'états du mélange CUR/poly(N-vinylpyrrolidone)

L'évolution de  $T_g$  des DSA (diagramme d'états) et la solubilité de la CUR dans les polymères synthétisés (PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, PVP-XAr<sub>2,5k</sub>, PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub>) et commercial (PVP K12) (diagramme de phases) sont reportées sur la Figure V. 22, ce qui constitue le diagramme de phases et d'états.

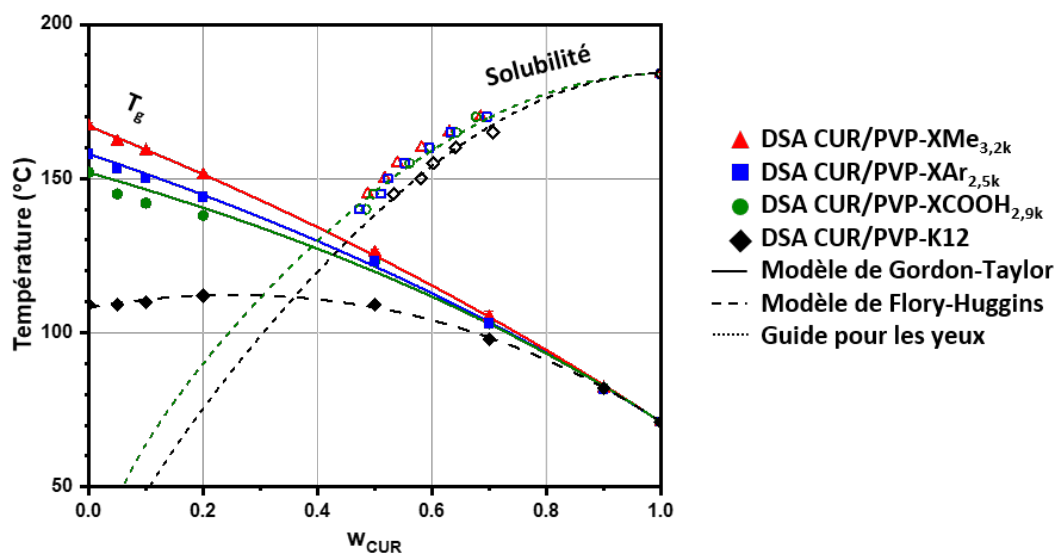


Figure V. 22 : Diagrammes de phases et d'états des mélanges CUR/PVP formulés avec les PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, PVP-XAr<sub>2,5k</sub>, PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> et le PVP K12.

La superposition des diagrammes de phases et d'états décrit quatre zones différentes. Dans les deux zones situées au-dessus de la limite de solubilité, de part et d'autre de la courbe décrivant l'évolution de  $T_g$  de la DSA, la CUR est soluble dans le PVP et le mélange (amorphe) est stable dans le temps. L'extrapolation de la limite de solubilité de la CUR dans le PVP indique que ce n'est le cas, à température ambiante, que pour un mélange contenant moins de 5 % de CUR. Toutes les DSA formulées dans ce travail appartiennent donc, à température ambiante, à la 3<sup>ème</sup> zone située sous la courbe décrite par le modèle de Gordon-Taylor et sous la limite de solubilité. Dans cette zone, la DSA est sursaturée en CUR mais la mobilité des molécules est trop faible (gel des mouvements de grandes amplitudes) pour permettre la démixtion et la recristallisation de la CUR. Dans la 4<sup>ème</sup> zone du diagramme, entre la courbe de  $T_g$  et la limite de solubilité, la DSA est instable et la recristallisation de la CUR peut se produire. Cela explique pourquoi, lors du chauffage des DSA contenant entre 70 % et 90 % de CUR, la recristallisation de la CUR a été observée en MDSC (cf. Figure V. 8). Cette recristallisation est favorisée si des germes cristallins sont déjà présents (cas des formulations par broyage) et elle se fait à de plus basses températures dans le cas d'une DSA contenant 90 % de CUR car la mobilité est libérée à de plus basses températures et la sursaturation est plus importante. Cette recristallisation s'est faite jusqu'à ce que la limite de solubilité soit atteinte. Comme cette limite augmente avec la température, la re-dissolution progressive de la CUR dans le PVP a pu être observée dans le cas du mélange contenant 90 % de CUR (cf. annexe chapitre V Figure 12), jusqu'à ce que la température atteigne la température de fusion.

La Figure V. 22 montre que, dans le cas des DSA formulées avec le PVP K12, cette 4<sup>ème</sup> zone du diagramme couvre un domaine de concentrations et de températures plus important qu'avec les différents PVP synthétisés. La température à laquelle les courbes décrites par les deux modèles

employés se coupent est la température de croisement,  $T_{crois}$  (cf. Tableau V. 3). Cette température définit la température la plus basse à laquelle la concentration la plus élevée de CUR pouvant être dissoute dans le PVP peut être atteinte sans risque de recristallisation ou de démixtion. En d'autres termes, c'est la température à laquelle la plus grande sursaturation en CUR peut être maintenue dans la DSA formée par co-broyage. Dans les DSA formulées avec les PVP synthétisés de faible dispersité,  $T_{cross}$  est augmentée de plus de 15 °C et la solubilité de la CUR à cette température est améliorée de 10 % par rapport à la DSA formulée avec le PVP K12 de dispersité plus élevée.

## 6. Conclusion

Des mélanges à base de curcumine et des différents PVP synthétisés ont été formulés soit par co-broyage à température ambiante soit par évaporation de solvant afin d'éviter la dégradation engendrée par broyage pour les PVP de plus hautes masses molaires. L'étude de la stabilité chimique en température des mélanges obtenus a montré qu'ils sont thermiquement stables jusqu'à 2 h à 150 °C. L'ajout de PVP a un impact positif sur la dégradation thermique de la CUR puisqu'il ralentit la cinétique de dégradation de la CUR pour des temps d'exposition plus longs aux hautes températures.

L'analyse structurale de tous les mélanges a montré que les deux procédés de formulation permettent d'obtenir des mélanges complètement amorphes pour des concentrations massiques de CUR inférieures ou égales à 70 %. La formulation par co-broyage est même plus efficace car elle permet de formuler des DSA contenant 90 % de CUR : l'ajout d'une faible quantité de PVP permet d'obtenir un mélange complètement amorphe alors que le broyage dans les mêmes conditions de la curcumine ne permet l'amorphisation qu'à 65 %. La comparaison des résultats des mélanges à bases des différents PVP synthétisés a indiqué que ni la masse molaire du polymère, ni sa fonctionnalité en extrémité de chaîne ne semblent affecter l'état physique du mélange obtenu.

La caractérisation thermodynamique a montré, d'une part, que les DSA étaient homogènes (une seule phase amorphe caractérisée par une transition vitreuse) qu'elles aient été formulées par co-broyage ou par évaporation de solvant, exceptée celle obtenue par évaporation de solvant contenant 70 % de CUR et 30 % de PVP-XMe<sub>11k</sub>. D'autre part, l'analyse des thermogrammes a montré que cet état physique amorphe est thermiquement stable pour une concentration en CUR inférieure à 70 %. Cependant, pour les DSA formulées par co-broyage ayant des taux de 70 % ou 90 % de CUR, la recristallisation de la CUR a été observée au réchauffage. Par comparaison, celles formulées par évaporation de solvant contenant 70 % de CUR et 30 % de PVP-XMe<sub>3,2k</sub> ou PVP-XMe<sub>5,1k</sub> ont moins recristallisé (certainement à cause du nombre moins élevé de germes cristallins laissés lors de la formulation). Ces conditions de stabilité ne sont pas influencées par la fonctionnalité en extrémité de

chaînes, mais semblent impactées par la masse molaire du PVP puisque la DSA contenant 70 % de CUR formulée par évaporation de solvant avec du PVP-XMe<sub>11k</sub> a recristallisé au cours des quatre mois de stockage probablement à cause de son hétérogénéité (coexistence de phases amorphes de compositions différentes).

La détermination de la température de transition vitreuse (au second passage) de toutes les DSA obtenues a permis d'établir l'évolution de la  $T_g$  des DSA en fonction du taux de CUR. La description de cette évolution a été réalisée en appliquant le modèle de Gordon-Taylor. La forte déviation observée entre les prédictions théoriques dans le cas de solutions athermales et les ajustements expérimentaux suggère le développement de liaisons intermoléculaires faibles entre molécules de CUR et PVP. La comparaison des résultats obtenus pour les DSA formulées à base des différents PVP synthétisés n'a pas révélé d'impact de la fonctionnalisation de l'extrémité de chaînes, ni d'impact de la masse molaire autre que celui engendré sur la  $T_g$  du polymère. Cependant, un comportement particulier des DSA formulées avec le PVP K12 a été mis en évidence. Ce comportement particulier semble directement lié à la dispersité élevée de ce PVP et résulter de la compétition entre le développement d'interactions attractives entre CUR et PVP et un effet plastifiant engendré par la distribution des masses molaires du PVP K12 lorsque le taux de PVP augmente.

Enfin, la détermination de la limite de solubilité de la CUR dans les différentes matrices PVP a permis d'établir le diagramme de phases CUR/PVP. La valeur négative obtenue pour le paramètre d'interactions  $\chi$  du modèle de Flory-Huggins suggère également le développement d'interactions attractives entre molécules de CUR et de PVP en accord avec les conclusions précédemment tirées. La comparaison des résultats obtenus pour les PVP synthétisés n'a pas révélé d'impact de l'extrémité de chaînes sur la solubilité de la CUR même pour les PVP de plus faibles masses molaires. En revanche, des disparités entre la solubilité de la CUR dans les PVP synthétisés ou dans le PVP K12 ont été mises en évidence. Elles sont certainement liées à la présence, dans le PVP K12, d'oligomères avec lesquelles les molécules de CUR se mélangeraient préférentiellement. Pour finir, la confrontation du diagramme de phases et d'états CUR/PVP a permis de rationaliser le comportement au réchauffage des différents mélanges CUR/PVP formulés et de révéler que l'utilisation de PVP synthétisés de façon contrôlée permet d'obtenir des DSA stables sur des domaines de températures et de concentrations en curcumine plus étendus que lorsque les DSA sont formulées avec un PVP industriel de forte dispersité.

## Références

- Bama, J. A. (2021). *Mobilité et stabilité des matériaux pharmaceutiques multi-composants*. Université de Lille.
- Busselez, R., Arbe, A., Cervený, S., Capponi, S., Colmenero, J., & Frick, B. (2012). Component dynamics in polyvinylpyrrolidone concentrated aqueous solutions. *Journal of Chemical Physics*, *137*(8). <https://doi.org/10.1063/1.4746020>
- Couchman, P. R., & Karasz, F. E. (1978). A Classical Thermodynamic Discussion of the Effect of Composition on Glass-Transition Temperatures. *Macromolecules*, *11*(1), 117–119. <https://doi.org/10.1021/ma60061a021>
- Descamps, M., Willart, J. F., Dudognon, E., & Caron, V. (2007). Transformation of Pharmaceutical Compounds upon Milling and Comilling: The Role of Tg. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *96*(5), 1398–1407. <https://doi.org/10.1002/jps.20939>
- Gordon, M., Taylor, J.S. (2007). Ideal copolymers and the second-order transitions of synthetic rubbers. i. non-crystalline copolymers. *Journal of Applied Chemistry*, *2*, 493–500. <https://doi.org/10.1002/jctb.5010020901>
- Khougaz, K., & Clas, S. D. (2000). Crystallization inhibition in solid dispersions of MK-0591 and poly(vinylpyrrolidone) polymers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *89*(10), 1325–1334. [https://doi.org/10.1002/1520-6017\(200010\)89:10<1325::AID-JPS10>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1520-6017(200010)89:10<1325::AID-JPS10>3.0.CO;2-5)
- Knopp, M. M., Olesen, N. E., Holm, P., Langguth, P., Holm, R., & Rades, T. (2015). Influence of Polymer Molecular Weight on Drug–polymer Solubility: A Comparison between Experimentally Determined Solubility in PVP and Prediction Derived from Solubility in Monomer. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *104*(9), 2905–2912. <https://doi.org/10.1002/jps.24410>
- Kwei, T. K. (1984). The effect of hydrogen bonding on the glass transition temperatures of polymer mixtures. *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition*, *22*(6), 307–313. <https://doi.org/10.1002/pol.1984.130220603>
- Kwei, T. K., Pearce, E. M., Pennacchia, J. R., & Charton, M. (1987). Correlation between the glass transition temperatures of polymer mixtures and intermolecular force parameters. *Macromolecules*, *20*(5), 1174–1176. <https://doi.org/10.1021/ma00171a055>
- Latreche, M., Willart, J. F., Guérain, M., Danède, F., & Hédoux, A. (2019). Interest of molecular/crystalline dispersions for the determination of solubility curves of drugs into

- polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 570, 118626. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118626>
- Mahieu, A., Willart, J. F., Dudognon, E., Daneide, F., & Descamps, M. (2013). A new protocol to determine the solubility of drugs into polymer matrixes. *Molecular Pharmaceutics*, 10(2), 560–566. <https://doi.org/10.1021/mp3002254>
- Marsac, P. J., Li, T., & Taylor, L. S. (2009). Estimation of Drug–Polymer Miscibility and Solubility in Amorphous Solid Dispersions Using Experimentally Determined Interaction Parameters. *Pharmaceutical Research*, 26(1), 139–151. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9721-1>
- Pandey, K. U., & Dalvi, S. V. (2019). Understanding stability relationships among three curcumin polymorphs. *Advanced Powder Technology*, 30(2), 266–276. <https://doi.org/10.1016/j.apt.2018.11.002>
- Paudel, A., Van Humbeeck, J., & Van Den Mooter, G. (2010). Theoretical and experimental investigation on the solid solubility and miscibility of naproxen in poly(vinylpyrrolidone). *Molecular Pharmaceutics*, 7(4), 1133–1148. <https://doi.org/10.1021/mp100013p>
- Peterson, G. I., Ko, W., Hwang, Y.-J., & Choi, T.-L. (2020). Mechanochemical Degradation of Amorphous Polymers with Ball-Mill Grinding: Influence of the Glass Transition Temperature. *Macromolecules*, 53(18), 7795–7802. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c01510>
- Salah, A. M. (2015). *Effet du broyage mécanique sur l'état physique des matériaux pharmaceutiques vitreux*. Université de Lille sciences et technologies.
- Sanphui, P., Goud, N. R., Khandavilli, U. B. R., Bhanoth, S., & Nangia, A. (2011). New polymorphs of curcumin. *Chemical Communications*, 47(17), 5013. <https://doi.org/10.1039/c1cc10204d>
- Schmidt-Naake, G., Frenzel, A., Drache, M., & Janke, G. (2001). Mechanochemical Modification of Polystyrene and Polymethylmethacrylate. *Chemical Engineering & Technology*, 24(9), 889–894. [https://doi.org/10.1002/1521-4125\(200109\)24:9<889::AID-CEAT889>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1521-4125(200109)24:9<889::AID-CEAT889>3.0.CO;2-6)
- Smith, A. P., Shay, J. S., Spontak, R. J., Balik, C. M., Ade, H., Smith, S. D., & Koch, C. C. (2000). High-energy mechanical milling of poly(methyl methacrylate), polyisoprene and poly(ethylene- alt - propylene). *Polymer*, 41(16), 6271–6283. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(99\)00830-7](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(99)00830-7)
- Sun, Y. E., Tao, J., Zhang, G. G. Z., & Yu, L. (2010). Solubilities of crystalline drugs in polymers: An improved analytical method and comparison of solubilities of indomethacin and nifedipine in PVP, PVP/VA, and PVAc. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(9), 4023–4031. <https://doi.org/10.1002/jps.22251>

- Tajber, L., Corrigan, O. I., & Healy, A. M. (2005). Physicochemical evaluation of PVP-thiazide diuretic interactions in co-spray-dried composites - Analysis of glass transition composition relationships. In *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 24(5), 553–563. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2005.01.007>
- Teng, J., Bates, S., Engers, D. A., Leach, K., Schields, P., & Yang, Y. (2010). Effect of Water Vapor Sorption on Local Structure of Poly(vinylpyrrolidone). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(9), 3815–3825. <https://doi.org/10.1002/jps.22204>
- Thorat, A. A., & Dalvi, S. V. (2015). Solid-State Phase Transformations and Storage Stability of Curcumin Polymorphs. *Crystal Growth & Design*, 15(4), 1757–1770. <https://doi.org/10.1021/cg501814q>





# Conclusion générale

Au cours de ce travail de thèse, la synthèse contrôlée de poly(*N*-vinylpyrrolidone) (PVP) et son utilisation pour la formulation de mélanges avec la curcumine nous a permis d'améliorer nos connaissances fondamentales des mécanismes qui interviennent lors de la formation d'une dispersion solide amorphe (DSA). Les DSA sont des mélanges de molécules pharmaceutiques actives dispersées à l'échelle moléculaire dans un excipient polymère. Nous nous sommes, en particulier, intéressés au lien entre stabilité physique de ces DSA et architecture macromoléculaire du polymère. Cela a été possible par l'investigation expérimentale avancée aussi bien chimique (HPLC) que structurale (DRXP), thermique (ATG) ou thermodynamique (MDSC) des DSA curcumine/PVP synthétisés formulées par broyage ou évaporation de solvant, mais également de DSA à base de curcumine et de PVP Kollidon® commercial.

Notre investigation s'est d'abord portée sur l'étude des composés purs : la curcumine et le PVP.

La forme amorphe de la curcumine (CUR) peut être facilement obtenue par fusion de la forme cristalline et refroidissement du liquide et nous nous sommes attachés à caractériser la stabilité chimique en température de cette forme amorphe. L'utilisation de la chromatographie en phase liquide a permis de mettre en évidence la dégradation chimique à des températures plus basses que celle indiquée par ATG (210 °C) et communément admise. En effet, si la CUR amorphe est chimiquement stable au moins pendant 8 h à 120 °C, elle se dégrade rapidement à partir de 150 °C. Les analyses MDSC ont, par ailleurs, révélé que la transition vitreuse de la CUR est particulièrement sensible à la dégradation, et est donc un bon marqueur de la stabilité chimique, puisque ses caractéristiques ( $T_g$ ,  $\Delta C_p$ ) sont systématiquement modifiées. La stabilité physique du verre a ensuite pu être étudiée en se plaçant dans des conditions limitant au maximum cette dégradation. Des études réalisées sur des verres obtenus par fusion/refroidissement puis ensemencés ont permis de situer le maximum de la vitesse de nucléation proche de 100 °C et le maximum de croissance vers 140 °C, ce qui explique la stabilité de ces verres à température ambiante. Enfin, l'étude de la transformation sous broyage de la CUR cristalline a montré qu'à température ambiante, il n'y avait qu'amorphisation partielle (65 %) mais qu'il y avait amorphisation totale par cryo-broyage. Cependant, ces états amorphes obtenus par broyage recristallisent très rapidement au réchauffage dès que la température avoisine la température de transition vitreuse ( $T_g = 71$  °C).

La synthèse à façon du PVP a été réalisée par Reversible Addition Fragmentation chain Transfer / Macromolecular Design by Interchange of Xanthates (RAFT/MADIX), ce qui a permis de produire neuf

PVP de différentes masses molaires (environ 3000, 5000 et 10000 g·mol<sup>-1</sup>) et fonctionnalisés en extrémités de chaînes par un groupement méthyle, aromatique ou une fonction acide carboxylique. La caractérisation par RMN <sup>1</sup>H et SEC de ces PVP a démontré le bon contrôle de la polymérisation ainsi que la bonne rétention des fonctions aux extrémités de chaînes. La caractérisation thermodynamique des polymères synthétisés et du PVP Kollidon® K12 PF commercial a montré l'impact fort de la dispersité du polymère sur la température de transition vitreuse ( $T_g$ ) du PVP. Dans le PVP commercial, de forte dispersité, les oligomères présents dans l'échantillon jouent le rôle de plastifiant et diminuent la valeur de  $T_g$  comparée à celle obtenue pour les polymères synthétisés, de faible dispersité. Les résultats semblent également indiquer que la fonction acide carboxylique en extrémités de chaînes induit une légère augmentation de  $T_g$  qui pourrait s'expliquer par la formation d'interactions intermoléculaires supplémentaires.

Notre investigation s'est ensuite poursuivie par l'étude des DSA CUR/PVP après formulation par co-broyage ou évaporation de solvant. Il faut noter que les mélanges à base de curcumine et de PVP de plus haute masse molaire n'ont été formulés que par évaporation de solvant puisqu'il a été établi que, sous broyage, ce PVP se dégradait.

L'étude par ATG et HPLC de la stabilité chimique des mélanges a montré que l'augmentation de la concentration en PVP au sein de la DSA permettait de ralentir la cinétique de dégradation de la CUR dispersée dans les différentes matrices de PVP, la CUR restant stable 2 h à 150°C.

L'étude structurale et thermodynamique approfondie de ces mélanges a montré que le procédé de broyage permet d'obtenir des DSA homogènes en toutes proportions. Cependant, pour des taux de CUR de 70 % ou 90 %, la recristallisation de la CUR a été observée au réchauffage. L'évaporation de solvant n'a pas permis d'obtenir des DSA contenant 90 % de CUR et la DSA contenant 70 % de CUR et 30 % de PVP de plus haute masse molaire (11000 g·mol<sup>-1</sup>) s'est révélée non homogène. Le procédé d'évaporation de solvant semble donc moins efficace pour formuler des DSA que le broyage mais les DSA homogènes obtenues par ce procédé sont physiquement plus stables au réchauffage.

Quel que soit le PVP synthétisé utilisé, l'établissement de l'évolution de  $T_g$  des DSA CUR/PVP en fonction du taux de CUR, et l'ajustement par le modèle de Gordon-Taylor suggèrent le développement d'interactions intermoléculaires entre CUR et PVP. La confrontation des résultats obtenus pour les différents PVP a permis de révéler l'impact de chacun des paramètres structuraux étudiés :

**La fonctionnalité des extrémités de chaînes** n'a pas montré d'impact sur la stabilité (physique et chimique) et les propriétés physico-chimiques des DSA.

**La masse molaire** impacte la  $T_g$  du PVP. Une augmentation de la masse molaire du PVP, et donc de sa  $T_g$ , rend difficile la formation de DSA homogènes ce qui limite leur stabilité dans le temps. Par voie de conséquence, la  $T_g$  de la DSA est également impactée mais aucun effet supplémentaire n'a été observé.

Un effet important de **la dispersité** du PVP a été observé en comparant les résultats obtenus pour les DSA à base de PVP synthétisés et ceux obtenus pour des DSA formulées avec le PVP commercial K12. Une évolution particulière de  $T_g$  de ces DSA a été mise en évidence. Ce comportement particulier semble directement lié à la dispersité élevée de ce PVP et résulter de la compétition entre le développement d'interactions attractives entre CUR et PVP et, lorsque le taux de PVP augmente, un effet plastifiant engendré par la distribution des masses molaires du PVP K12.

Enfin, la limite de solubilité de la CUR dans les différentes matrices de PVP de faibles masses molaires a été déterminée. La valeur négative obtenue pour le paramètre d'interactions  $\chi$  du modèle de Flory-Huggins suggère également le développement d'interactions attractives entre molécules de CUR et de PVP. Des études expérimentales supplémentaires notamment par spectroscopies (Infra-rouge, Raman, RMN du solide) permettraient de définir la nature de ces interactions intermoléculaires. Il serait également intéressant d'étudier l'impact de ces interactions sur le tautomérisme céto-énolique de la curcumine.

Finalement, la confrontation du diagramme de phases et d'états du mélange CUR/PVP a permis de rationaliser le comportement au réchauffage des différents mélanges CUR/PVP formulés. Elle a également permis de révéler que l'utilisation de PVP synthétisés de façon contrôlée permet d'obtenir des DSA stables sur un domaine de températures et de concentrations en curcumine plus étendu que lorsque les DSA sont formulées avec un PVP industriel de forte dispersité.



# Annexes

## Annexes du chapitre III

Évolution de la température de transition vitreuse des polymères commerciaux.

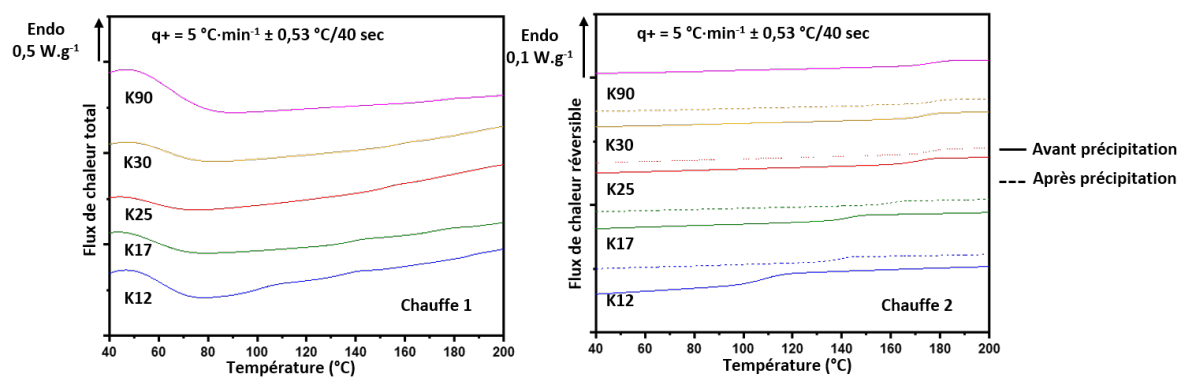


Figure 1 : Thermogrammes MDSC enregistrés à  $5 \text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531 \text{ °C}/40 \text{ s}$  des PVP commerciaux. Le flux de chaleur total est enregistré lors du premier passage (chauffe 1) et le flux de chaleur réversible lors du 2<sup>ème</sup> passage (chauffe 2).

## Annexes du chapitre IV

### Étude de la stabilité chimique de la curcumine

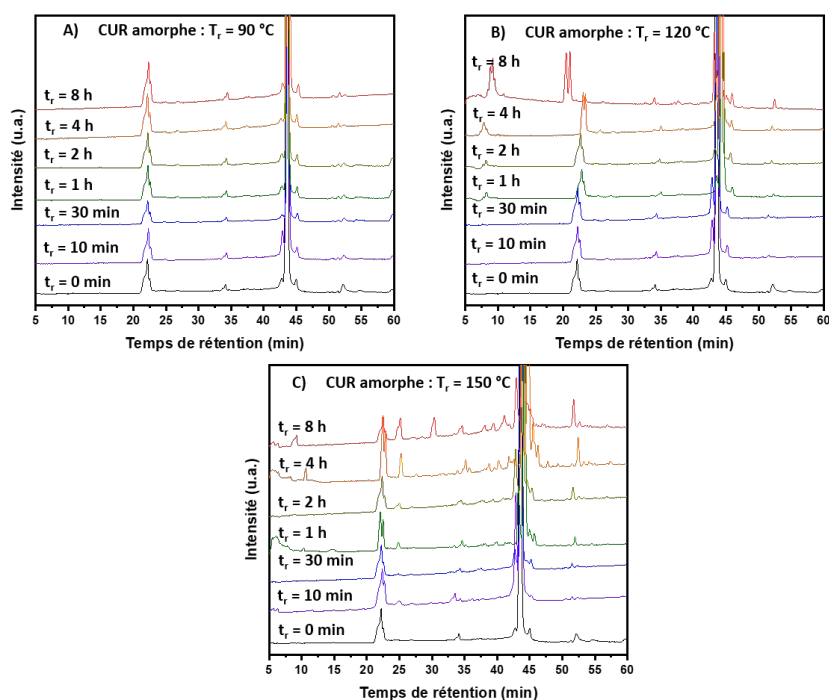


Figure 2 : Chromatogrammes HPLC de la curcumine amorphe recuite durant un temps  $t_r$ , croissant à une température  $T_r$ , de (A)  $90\text{ }^\circ\text{C}$ , (B)  $120\text{ }^\circ\text{C}$  et (C)  $150\text{ }^\circ\text{C}$  (1<sup>er</sup> batch).

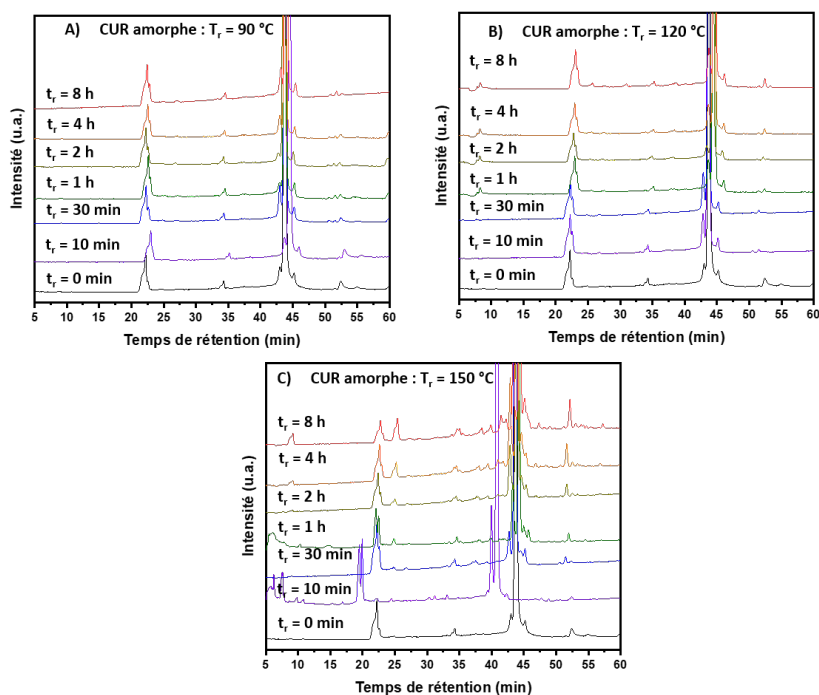


Figure 3 : Chromatogrammes HPLC de la curcumine amorphe recuite durant un temps  $t_r$ , croissant à une température  $T_r$ , de (A)  $90\text{ }^\circ\text{C}$ , (B)  $120\text{ }^\circ\text{C}$  et (C)  $150\text{ }^\circ\text{C}$  (2<sup>ème</sup> batch).

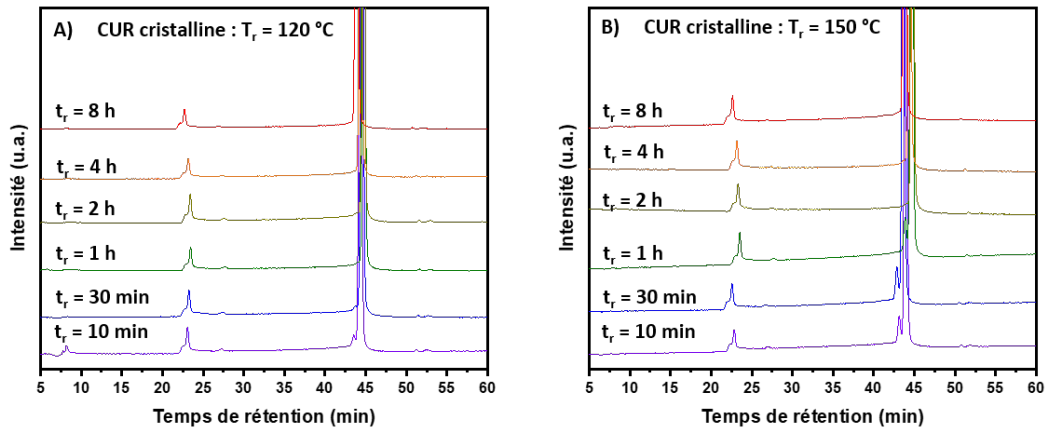


Figure 4 : Chromatogrammes HPLC de la curcumine cristalline recuite durant un temps  $t_r$  croissant à une température  $T_r$  de (A)  $120\text{ °C}$  et (B)  $150\text{ °C}$  (1<sup>er</sup> lot).

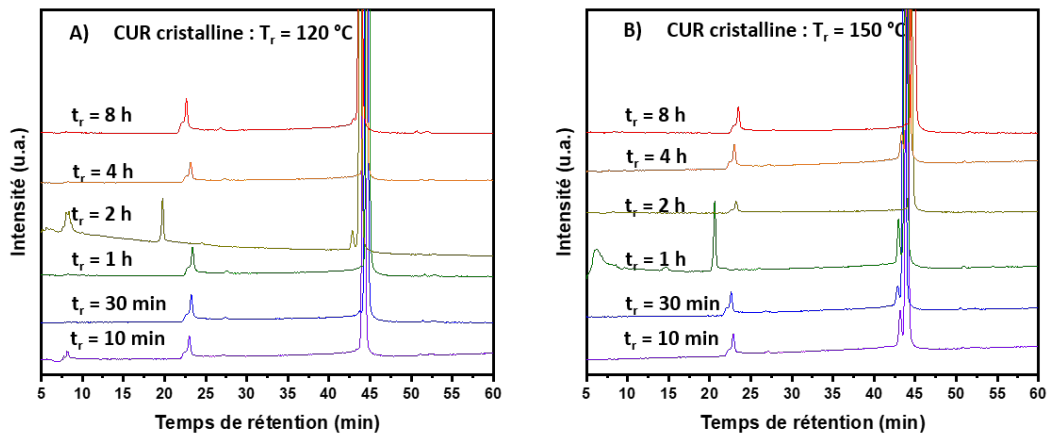


Figure 5 : Chromatogrammes HPLC de la curcumine cristalline recuite durant un temps  $t_r$  croissant à une température  $T_r$  de (A)  $120\text{ °C}$  et (B)  $150\text{ °C}$  (2<sup>ème</sup> lot).



Tableau 1 : Dégradation au cours d'un recuit d'une durée  $t_r$ , à la température  $T_r$  de la CUR (A) amorphe et (B) cristalline

**A)**

$t_r$ (min)	Dégradation ( $T_r = 90\text{ °C}$ ) (%)	Dégradation ( $T_r = 120\text{ °C}$ ) (%)	Dégradation ( $T_r = 150\text{ °C}$ ) (%)
<b>0</b>	6 ± 6	6 ± 6	6 ± 6
<b>10</b>	9 ± 1	12 ± 1	18 ± 2
<b>30</b>	4 ± 2	11 ± 2	5 ± 2
<b>60</b>	10 ± 6	13 ± 5	20 ± 5
<b>120</b>	7 ± 2	5 ± 2	22 ± 2
<b>240</b>	8 ± 9	11 ± 5	25 ± 14
<b>480</b>	4 ± 1	12 ± 19	49 ± 8

**B)**

$t_r$ (min)	Dégradation ( $T_r = 120\text{ °C}$ ) (%)	Dégradation ( $T_r = 150\text{ °C}$ ) (%)
<b>10</b>	13 ± 1	24 ± 6
<b>30</b>	8 ± 4	6 ± 4
<b>60</b>	8 ± 4	12 ± 12
<b>120</b>	4 ± 1	10 ± 1
<b>240</b>	10 ± 18	10 ± 16
<b>480</b>	12 ± 23	10 ± 17

## Annexes du chapitre V

### Étude de la microstructure des mélanges curcumine/poly(*N*-vinylpyrrolidone) formulés

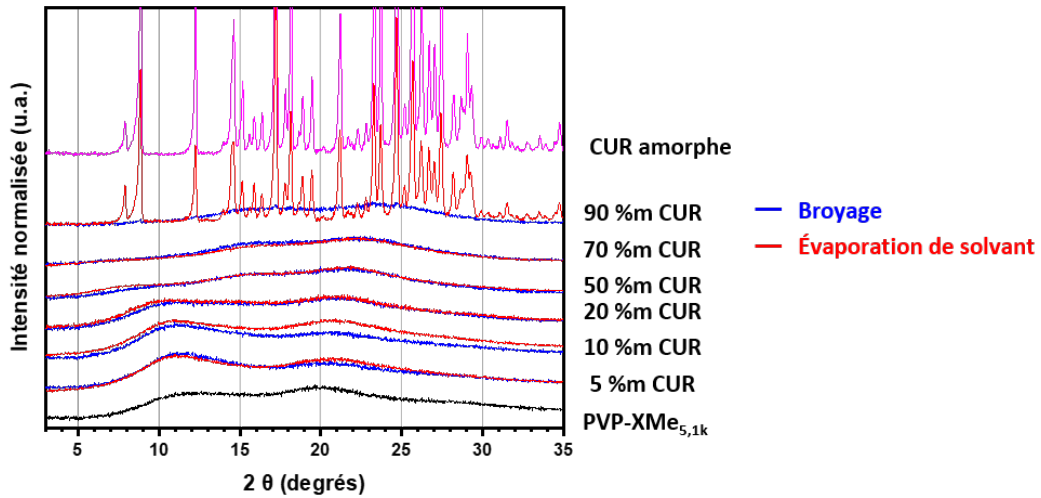


Figure 6 : Diffractogrammes DRXP des DSA CUR/PVP-XTM<sub>5,1k</sub> formulés par co-broyage (bleu) et évaporation de solvant (rouge).

### Impact du poly(*N*-vinylpyrrolidone) sur la stabilité chimique des dispersions

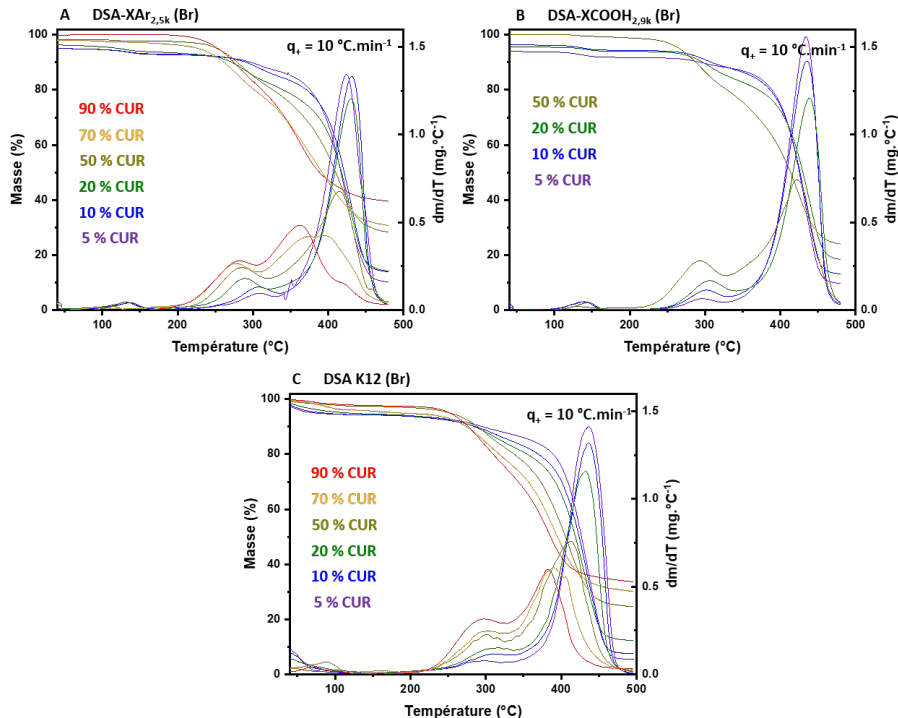


Figure 7 : Thermogrammes ATG et DTG enregistrés à  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  (A) des DSA-XAR<sub>2,5k</sub>, (B) des DSA-XCOOH<sub>2,9k</sub> et (C) des DSA-K12. Les DSA sont formulées par broyage (BR).

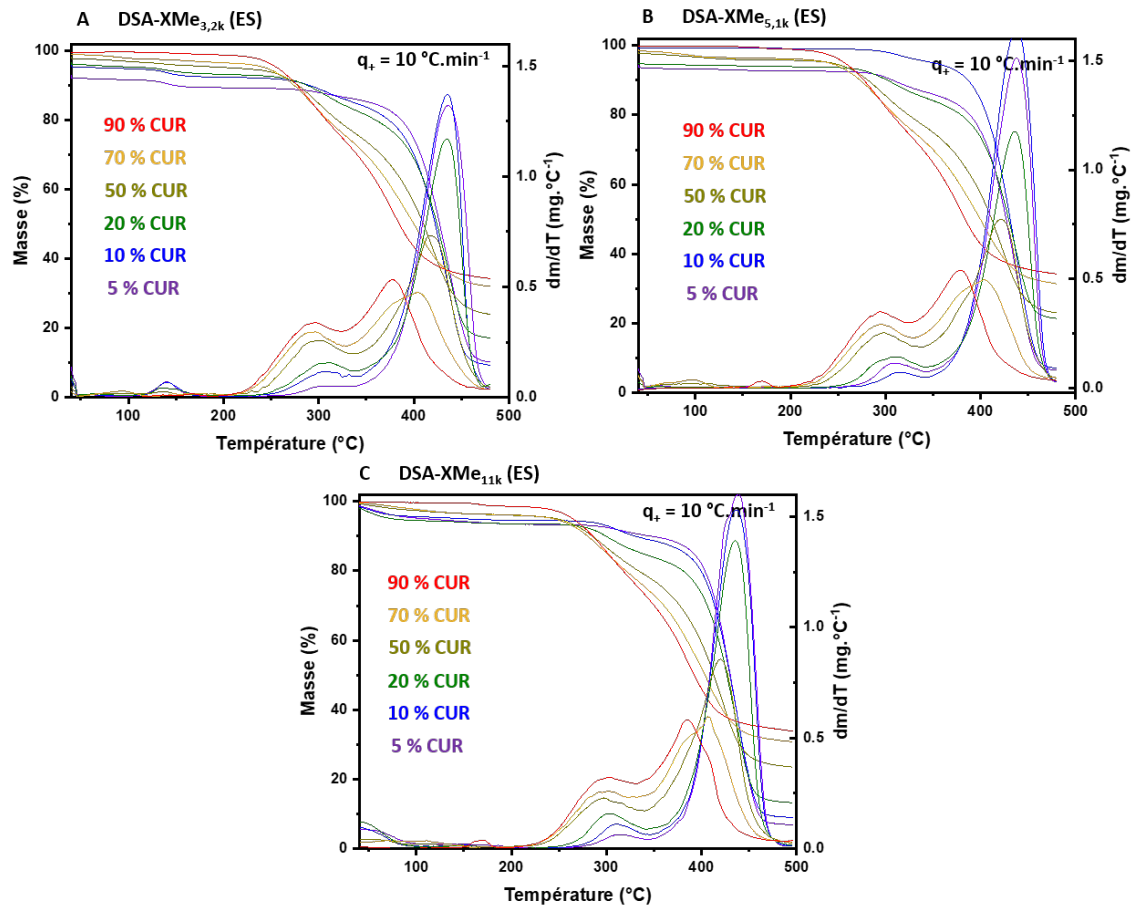


Figure 8 : Thermogrammes ATG et DTG enregistrés à  $10 \text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  (A) des DSA-XMe<sub>3,2k</sub>, (B) des DSA-XMe<sub>5,1k</sub> et (C) des DSA-XMe<sub>11k</sub>. Les DSA sont formulées par évaporation de solvant (ES).

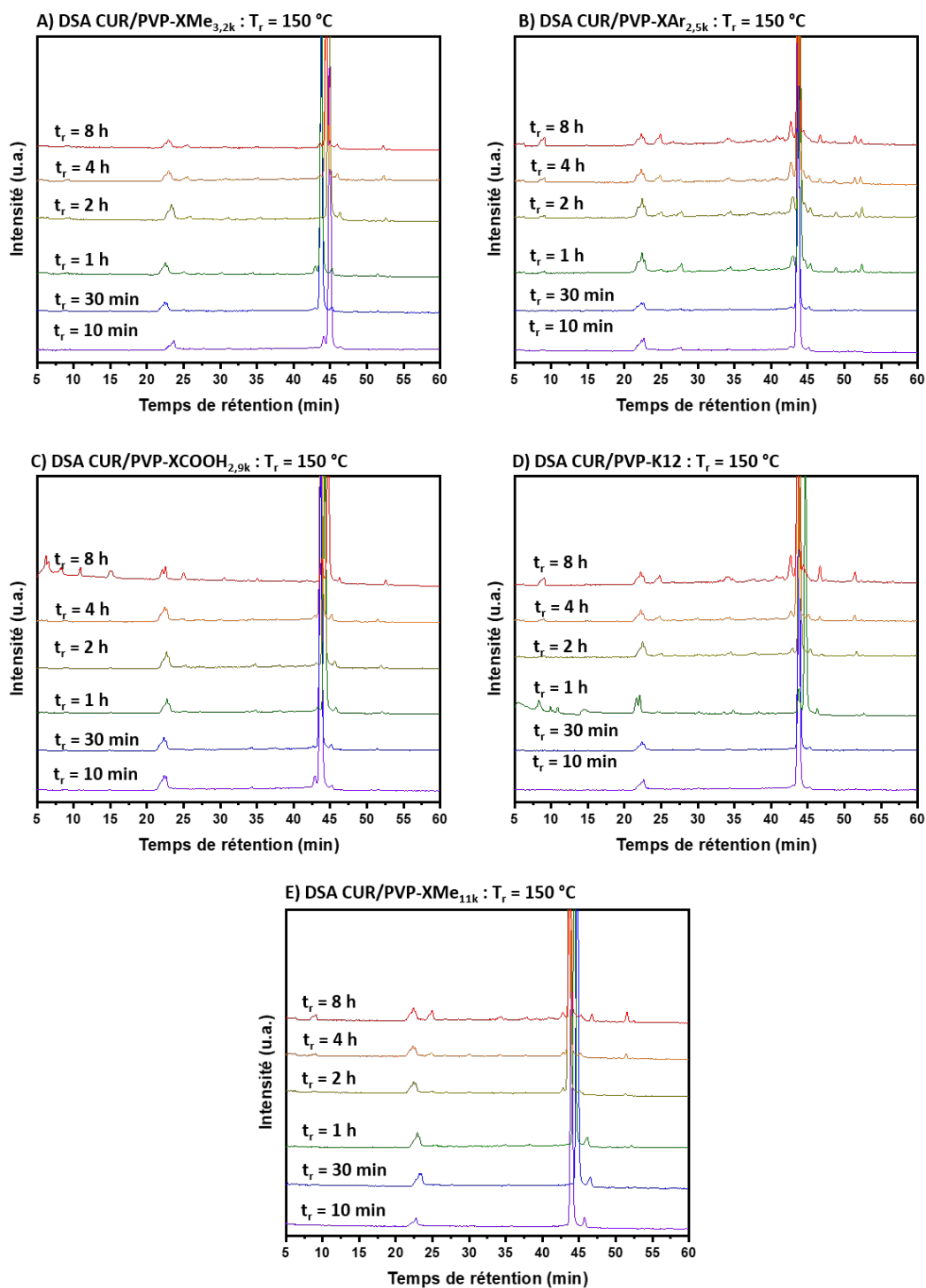


Figure 9 : Chromatogrammes HPLC des DSA contenant 50 % de curcumine recuites durant un temps  $t_r$  croissant à une température  $T_r = 150$  °C. La curcumine est dispersée dans une matrice de (A) PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, (B) PVP-XAr<sub>2,5k</sub>, (C) PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub>, (D) PVP K12 et (E) PVP-XMe<sub>11k</sub> (1<sup>er</sup> lot).

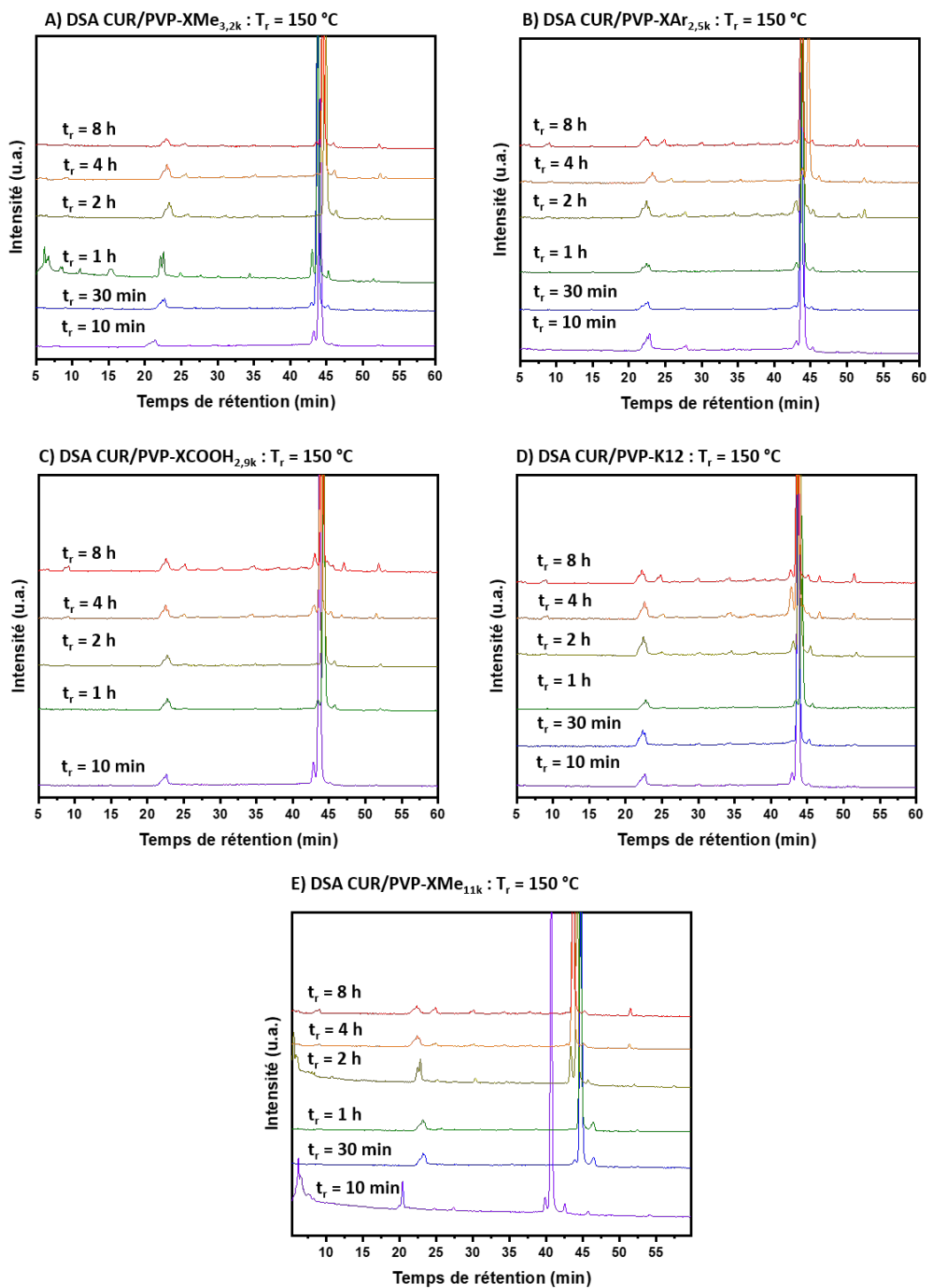


Figure 10 : Chromatogrammes HPLC des DSA contenant 50 % de curcumine recuites durant un temps  $t_r$  croissant à une température  $T_r = 150$  °C. La curcumine est dispersée dans une matrice de (A) PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, (B) PVP-XAr<sub>2,5k</sub>, (C) PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub>, (D) PVP K12 et (E) PVP-XMe<sub>1,1k</sub> (2<sup>ème</sup> lot).

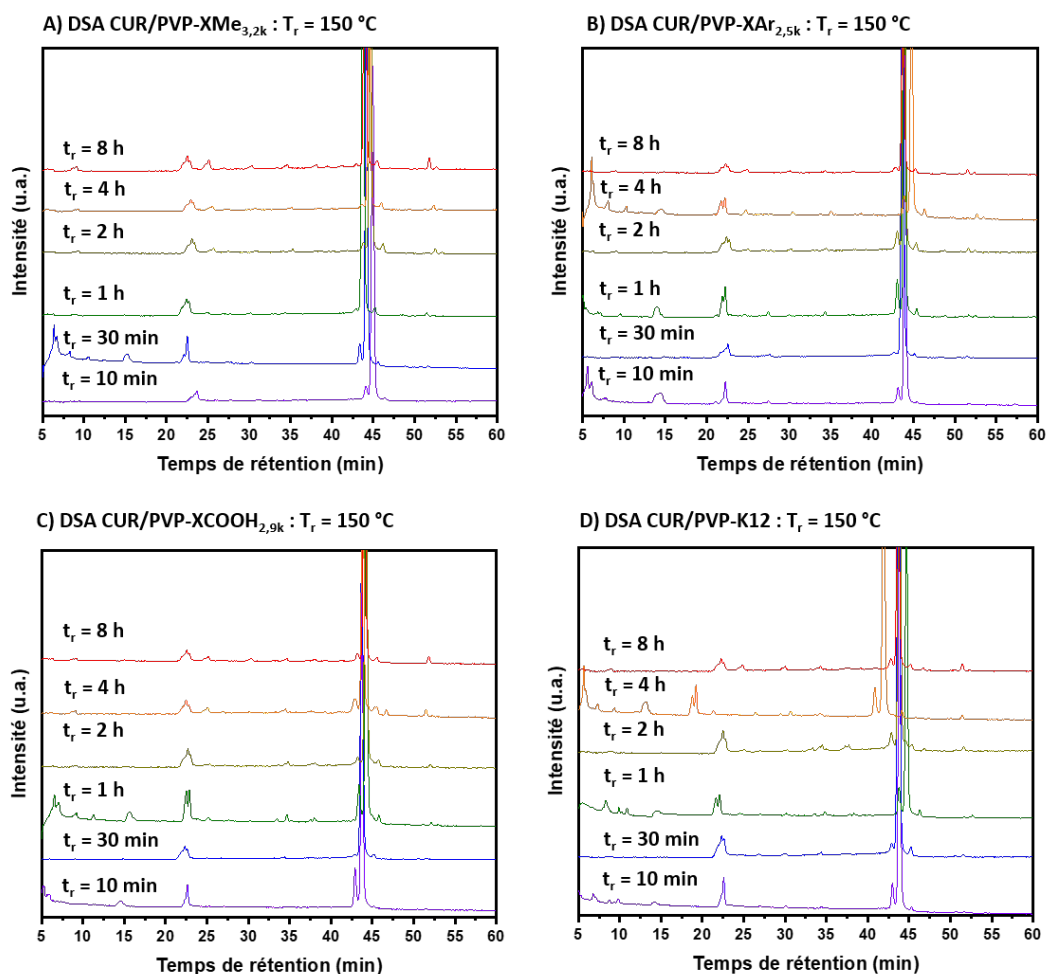


Figure 11 : Chromatogrammes HPLC des DSA contenant 50 % de curcumine recuites durant un temps  $t_r$  croissant à une température  $T_r = 150\text{ °C}$ . La curcumine est dispersée dans une matrice de (A) PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, (B) PVP-XAr<sub>2,5k</sub>, (C) PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub>, (D) PVP K12 et (E) PVP-XMe<sub>11k</sub> (3<sup>ème</sup> lot).

Tableau 2 : Dégradation de la CUR dans les DSA contenant 50 % de CUR formulées avec différents PVP en fonction du temps de recuit  $t_r$  à  $150\text{ °C}$ .

$t_r$ (min)	Dégradation de la CUR dispersée dans le : (%)				
	PVP-XMe <sub>3,2k</sub>	PVP-XAr <sub>2,5k</sub>	PVP-XCOOH <sub>2,9k</sub>	PVP-K12	PVP-XMe <sub>11k</sub>
10	7 ± 4	2 ± 2	7 ± 5	1 ± 4	10 ± 5
30	2 ± 3	0 ± 2	1 ± 1	0 ± 3	7 ± 1
60	6 ± 5	2 ± 11	8 ± 4	6 ± 4	10 ± 1
120	2 ± 12	15 ± 5	7 ± 2	10 ± 4	15 ± 8
240	16 ± 16	21 ± 9	18 ± 3	21 ± 5	15 ± 3
480	26 ± 7	31 ± 15	20 ± 11	33 ± 10	24 ± 3

## Stabilité physique des dispersions solides amorphes

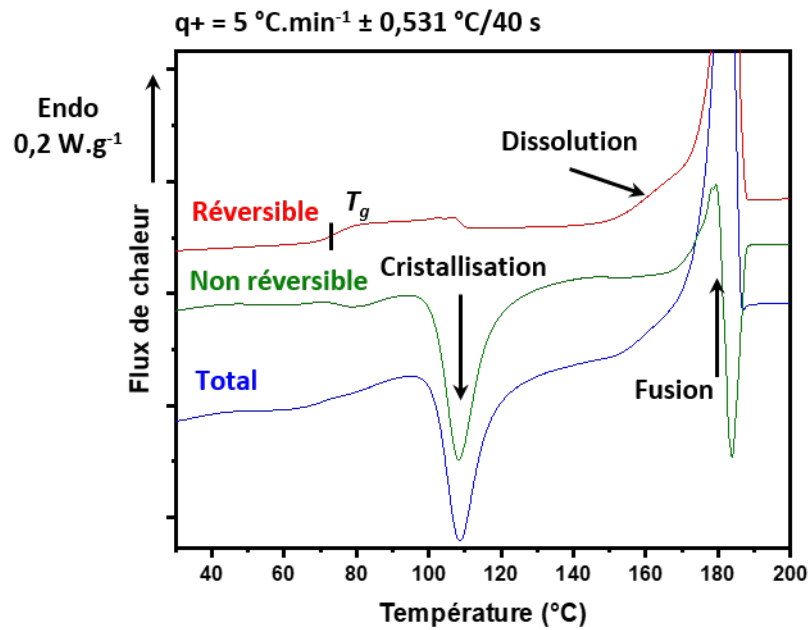


Figure 12 : Thermogrammes MDSC ( $5 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531 \text{ } ^\circ\text{C}/40 \text{ s}$ ) d'un échantillon contenant 90 % de CUR formulé par co-broyage avec du PVP-XMe<sub>3,2k</sub> : flux de chaleur réversible (rouge), non réversible (vert) et total (bleu).

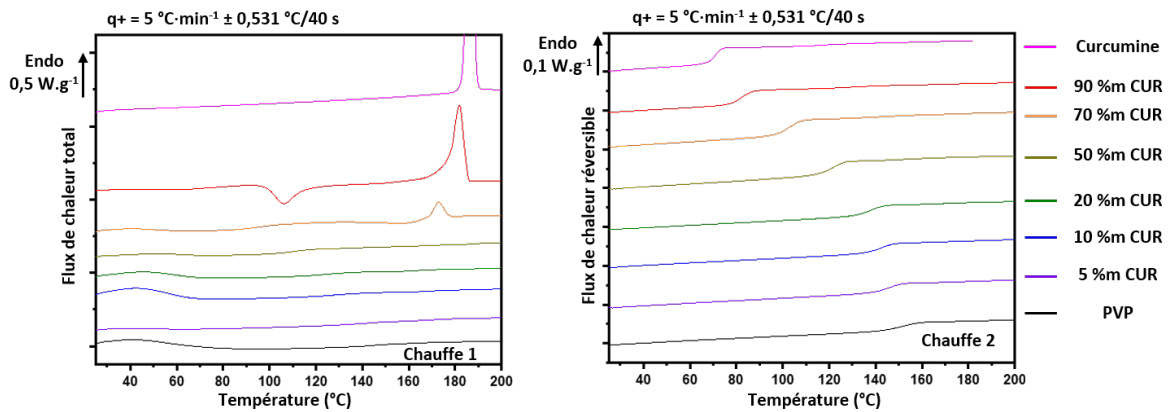


Figure 13 : Thermogrammes MDSC enregistrés à  $5 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531 \text{ } ^\circ\text{C}/40 \text{ s}$  des DSA CUR/PVP-XAr<sub>2,5k</sub> formulées par broyage. Le flux de chaleur total est enregistré lors du premier passage (chauffe 1) et le flux de chaleur réversible lors du 2<sup>ème</sup> passage (chauffe 2).

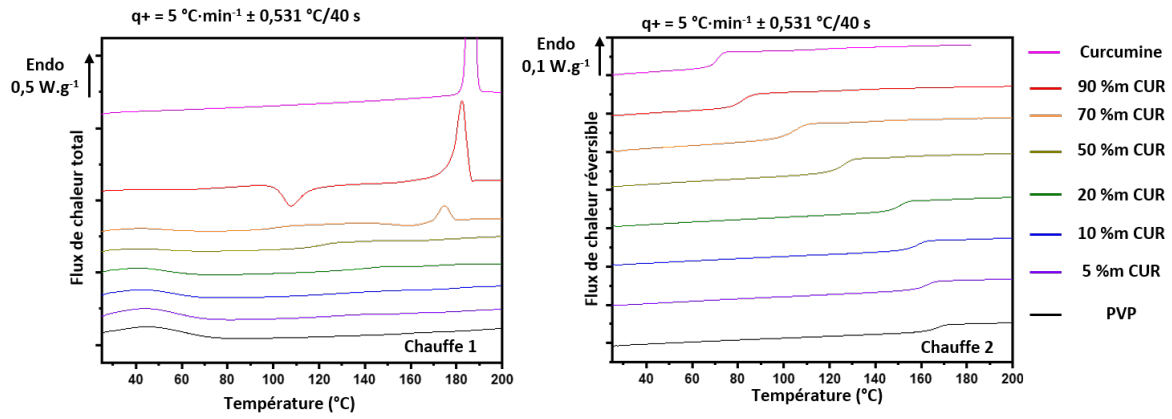


Figure 14 : Thermogrammes MDSC enregistrés à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531\text{ °C}/40\text{ s}$  des DSA CUR/PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> formulées par broyage. Le flux de chaleur total est enregistré lors du premier passage (chauffe 1) et le flux de chaleur réversible lors du 2<sup>ème</sup> passage (chauffe 2).

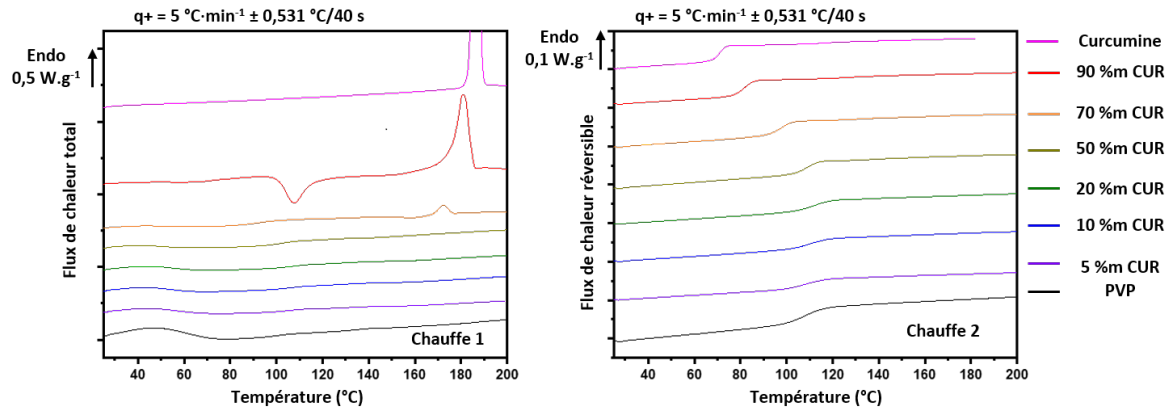


Figure 15 : Thermogrammes MDSC enregistrés à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531\text{ °C}/40\text{ s}$  des DSA CUR/PVP-K12 formulées par broyage. Le flux de chaleur total est enregistré lors du premier passage (chauffe 1) et le flux de chaleur réversible lors du 2<sup>ème</sup> passage (chauffe 2).

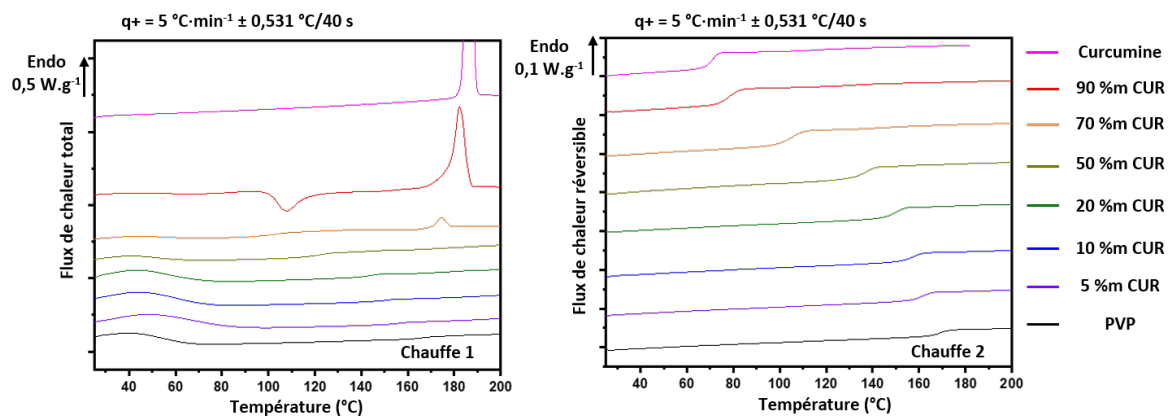


Figure 16 : Thermogrammes MDSC enregistrés à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531\text{ °C}/40\text{ s}$  des DSA CUR/PVP-XMe<sub>5,1k</sub> formulées par broyage. Le flux de chaleur total est enregistré lors du premier passage (chauffe 1) et le flux de chaleur réversible lors du 2<sup>ème</sup> passage (chauffe 2).



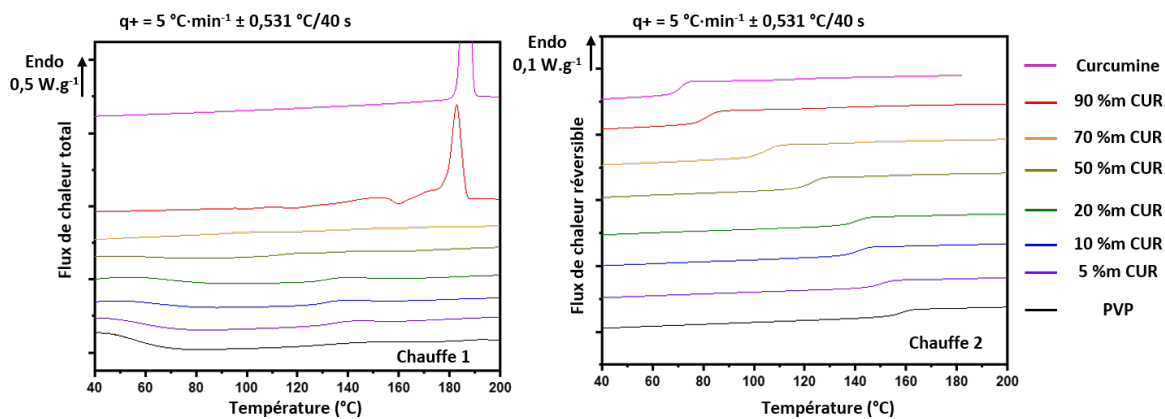


Figure 17 : Thermogrammes MDSC enregistrés à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531\text{ °C}/40\text{ s}$  des DSA CUR/PVP- $\text{XMe}_{3,2k}$  formulées par évaporation de solvant. Le flux de chaleur total est enregistré lors du premier passage (chauffe 1) et le flux de chaleur réversible lors du 2<sup>ème</sup> passage (chauffe 2).

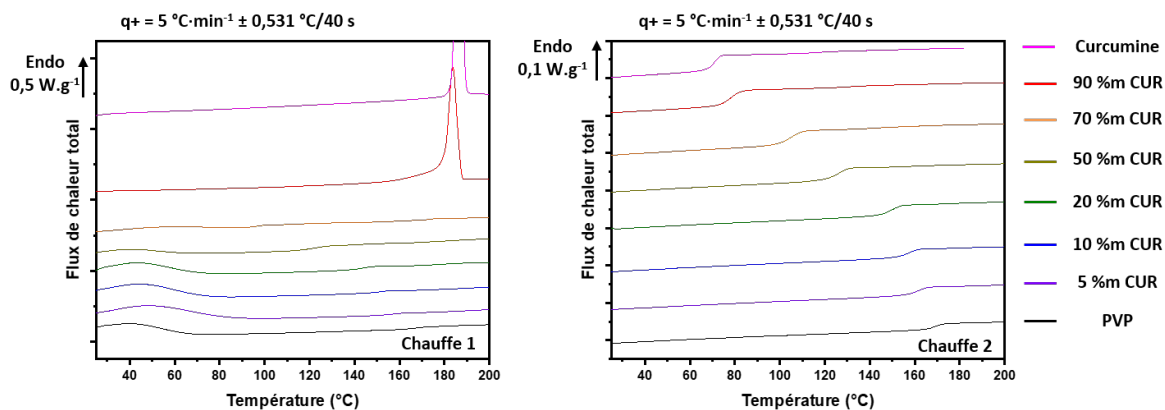


Figure 18 : Thermogrammes MDSC enregistrés à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531\text{ °C}/40\text{ s}$  des DSA CUR/PVP- $\text{XMe}_{5,1k}$  formulées par évaporation de solvant. Le flux de chaleur total est enregistré lors du premier passage (chauffe 1) et le flux de chaleur réversible lors du 2<sup>ème</sup> passage (chauffe 2).

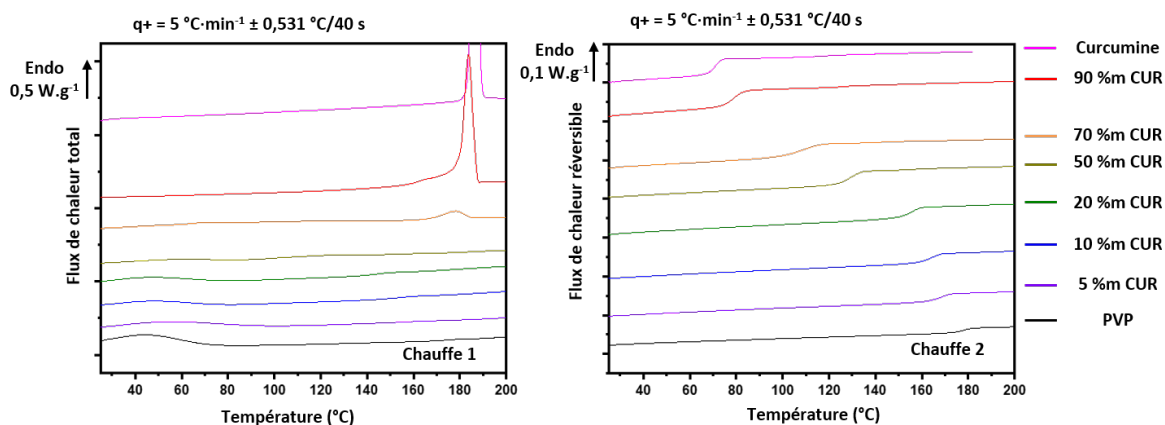


Figure 19 : Thermogrammes MDSC enregistrés à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531\text{ °C}/40\text{ s}$  des DSA CUR/PVP- $\text{XMe}_{11k}$  formulées par évaporation de solvant. Le flux de chaleur total est enregistré lors du premier passage (chauffe 1) et le flux de chaleur réversible lors du 2<sup>ème</sup> passage (chauffe 2).

## Application du modèle de Gordon-Taylor aux systèmes CUR-PVP

Tableau 3 : Pour chaque fraction de curcumine ( $w_{CUR}$ ) : valeurs de la température de transition vitreuse ( $T_g$ ) relevées au cours d'une 2<sup>ème</sup> chauffe ( $5 \text{ } ^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531 \text{ } ^\circ\text{C}/40 \text{ s}$ ) des DSA formulées avec (A) le PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, (B) le PVP-XAr<sub>2,5k</sub>, (C) le PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> (D) le PVP K12, (E) le PVP-XMe<sub>5,1k</sub> obtenues par co-broyage et des DSA formulées avec (F) le PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, (G) le PVP-XMe<sub>5,1k</sub> et (H) le PVP-XMe<sub>11k</sub> obtenues par évaporation de solvant (évap. sol.).

**A)**

<b>DSA avec PVP-XMe<sub>3,2k</sub> (broyage)</b>	
<b>w<sub>CUR</sub></b>	<b>T<sub>g</sub><sup>a)</sup> (°C)</b>
0,05	153
0,1	150
0,2	144
0,5	123
0,7	103
0,9	82

**B)**

<b>DSA avec PVP-XAr<sub>2,5k</sub> (broyage)</b>	
<b>w<sub>CUR</sub></b>	<b>T<sub>g</sub><sup>a)</sup> (°C)</b>
0,05	145
0,1	142
0,2	138
0,5	123
0,7	103
0,9	82

C)

<b>DSA avec PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> (broyage)</b>	
<b>w<sub>CUR</sub></b>	<b>T<sub>g</sub><sup>a)</sup> (°C)</b>
0,05	162
0,1	159
0,2	151
0,5	126
0,7	105
0,9	82

D)

<b>DSA avec PVP K12 (broyage)</b>	
<b>w<sub>CUR</sub></b>	<b>T<sub>g</sub><sup>a)</sup> (°C)</b>
0,05	108
0,1	110
0,2	112
0,5	109
0,7	98
0,9	82

E)

<b>DSA avec PVP-XMe<sub>5,1k</sub> (broyage)</b>	
<b>w<sub>CUR</sub></b>	<b>T<sub>g</sub><sup>a)</sup> (°C)</b>
0,05	158
0,1	153
0,2	150
0,5	126
0,7	106
0,9	83

F)

<b>DSA avec PVP-XMe<sub>3,2k</sub> (évap. sol.)</b>	
<b>w<sub>CUR</sub></b>	<b>T<sub>g</sub><sup>a)</sup> (°C)</b>
0,05	150
0,1	142
0,2	141
0,5	122
0,7	105
0,9	80

G)

<b>DSA avec PVP-XMe<sub>5,1k</sub> (évap.sol.)</b>	
<b>w<sub>CUR</sub></b>	<b>T<sub>g</sub><sup>a)</sup> (°C)</b>
0,05	161
0,1	157
0,2	150
0,5	126
0,7	106
0,9	79

H)

<b>DSA avec PVP-XMe<sub>11k</sub> (évap. sol.)</b>	
<b>w<sub>CUR</sub></b>	<b>T<sub>g</sub><sup>a)</sup> (°C)</b>
0,05	169
0,1	165
0,2	157
0,5	130
0,7	109
0,9	80

<sup>a)</sup>Obtenue à 5 °C·min<sup>-1</sup> ± 0,531 °C/40 s. Valeurs données à ± 1 °C.

## Solubilité de la curcumine dans les matrices de poly(*N*-vinylpyrrolidone)

Tableau 4 : Pour chaque température de recuit : valeurs de la température de transition vitreuse ( $T_g$ ) de la DSA après dissolution et de la concentration à saturation de curcumine atteinte (obtenue à partir de l'ajustement de Gordon-Taylor)  
(A) dans le PVP-XMe<sub>3,2k</sub>, (B) dans le PVP-XAr<sub>2,5k</sub>, (C) dans le PVP-XCOOH<sub>2,9k</sub> et (D) dans le PVP K12.  
ND : valeurs non définies

**A)**

Temps (min)	Température de recuit (°C)	$T_g^{aj}$ (°C)	Solubilité CUR (%)
160	140	124	68
160	145	122	72
160	150	119	75
160	155	117	79
40	160	114	84
40	165	109	91
40	170	104	99
ND	184	ND	100

**B)**

Temps (min)	Température de recuit (°C)	$T_g^{aj}$ (°C)	Solubilité CUR (%)
160	140	121	69
160	145	120	71
160	150	117	75
160	155	115	80
40	160	112	85
40	165	108	92
40	170	104	97
ND	184	ND	100

**C)**

<b>Temps (min)</b>	<b>Température de recuit (°C)</b>	<b><math>T_g^{a)}</math> (°C)</b>	<b>Solubilité CUR (%)</b>
160	140	ND	ND
160	145	126	70
160	150	123	74
160	155	121	77
40	160	117	83
40	165	112	90
40	170	107	98
ND	184	ND	100

**D)**

<b>Temps (min)</b>	<b>Température de recuit (°C)</b>	<b><math>T_g^{a)}</math> (°C)</b>	<b>Solubilité CUR (%)</b>
160	140	ND	ND
160	145	122	76
160	150	119	83
160	155	117	86
40	160	114	91
40	165	109	100
40	170	105	100*
ND	184	ND	100

<sup>a)</sup>Obtenu à  $5\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1} \pm 0,531\text{ °C}/40\text{ s}$ . Valeurs données à  $\pm 1\text{ °C}$ .

\*Début de dégradation chimique de la CUR.









L'objectif de ce travail de thèse est d'améliorer la connaissance fondamentale des mécanismes intervenant dans la formation de dispersions solides amorphes (DSA) d'un principe actif pharmaceutique au sein d'un excipient polymère, en particulier l'impact de l'architecture macromoléculaire des polymères sur la stabilité physique des DSA.

Des polymères de poly(*N*-vinylpyrrolidone) (PVP) de faible dispersité, de masses molaires et fonctionnalités d'extrémités de chaînes différentes sont d'abord synthétisés de façon contrôlée par RAFT/MADIX (Reversible Addition-Fragmentation chain Transfer/ Macromolecular design by Interchange of Xanthates). Ils sont ensuite utilisés pour la formulation, par co-broyage et évaporation de solvant, de mélanges à base de curcumine (CUR). La caractérisation physico-chimique avancée du PVP, de la CUR et des DSA obtenues nous permet d'établir le diagramme de phases (courbe de solubilité) et d'états (évolution de la température de transition vitreuse ( $T_g$ )) CUR/PVP. Ce diagramme permet, d'une part, de mieux comprendre les conditions de stabilité des DSA CUR/PVP et l'impact de la masse molaire ou de la fonctionnalité des extrémités de chaînes du PVP. D'autre part, la comparaison avec des DSA formulées avec du PVP commercial de forte dispersité nous permet d'établir le rôle particulier de la dispersité sur la  $T_g$  du PVP et celle des DSA CUR/PVP. En effet, dans le cas de DSA formulées avec du PVP de forte dispersité, les résultats montrent une diminution de  $T_g$  pour des taux élevés de PVP qui dévoile une compétition entre le développement d'interactions attractives entre CUR et PVP et un effet plastifiant engendré par la grande distribution des masses molaires du PVP. Enfin, ce travail révèle que l'utilisation de PVP synthétisés de façon contrôlée permet d'obtenir des DSA stables sur un domaine de températures et de concentrations en curcumine plus étendu que pour des DSA formulées avec un PVP industriel de forte dispersité.

---

Mots clefs :

États physiques, dispersions solides amorphes, structures et dynamiques, stabilité, poly(*N*-vinylpyrrolidone), transition vitreuse

---

#### Synthesis and physical characterisations of polymeric matrices for the formulation of amorphous solid dispersions curcumin/polyvinylpyrrolidone

This thesis aims at improving our fundamental knowledge on the mechanisms involved in the formation of amorphous solid dispersions (ASD) of a drug within a polymer excipient, in particular the impact of the macromolecular architecture on the physical stability of ASD.

Poly(*N*-vinylpyrrolidone) (PVP) polymers with low dispersity and different molar masses and chain-end functionalities are first synthesised in a controlled manner by RAFT/MADIX (Reversible Addition-Fragmentation chain Transfer/ Macromolecular design by Interchange of Xanthates). They are then used to formulate, by co-milling and solvent evaporation processes, mixtures with curcumin (CUR). The advanced physico-chemical characterisation of PVP, CUR and the obtained ASD enables us to establish the CUR/PVP phase (solubility limit) and state (glass transition temperature ( $T_g$ ) evolution) diagrams. On the one hand, this diagram allows us to better understand the stability conditions of CUR/PVP ASD and the impact of the PVP molar mass and chain-end functionality. On the other hand, comparison with ASD formulated with high dispersity commercial PVP allows us to highlight the specific role of the dispersity on the  $T_g$  of PVP and of CUR/PVP ASD. Indeed, for ASD formulated with high dispersity PVP, results show the decrease of  $T_g$  at high PVP contents, which unveils a competition between the development of attractive interactions between CUR and PVP and a plasticising effect induced by the broad distribution of PVP molar masses. Finally, this work reveals that the use of PVP synthesised in a controlled manner allows to obtain stable ASD over a broader range of temperatures and CUR concentrations than for ASD formulated with industrially available PVP of high dispersity.