

# THESE

présentée à

**L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE  
EN  
SCIENCES DES MATERIAUX**

par

**Sylvain DESPREZ**

## **Transformation de phase induites par broyage dans un composé moléculaire : l'indométhacine**

Soutenue le 9 juillet 2004 devant le Jury composé de :

**Jean-Paul MORNIROLI**

**Gérard VIGIER**

**Eric GAFFET**

**Marc DESCAMPS**

**Georges MARTIN**

**Jacques LEFEBVRE**

**Joaquim J. MOURA RAMOS**

**Laurent CARPENTIER**

**Jean-François WILLART**

président,

rapporteur,

rapporteur,

directeur de thèse,

membre,

membre,

membre,

membre,

membre.

« La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne. La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait pourquoi. Ici, nous avons réuni théorie et pratique : Rien ne fonctionne... et personne ne sait pourquoi ! »

Albert Einstein

à ma femme, Anne-Sophie,

à mon fils, Thomas.

# SOMMAIRE

# SOMMAIRE

|                      |          |
|----------------------|----------|
| <b>REMERCIEMENTS</b> | <b>1</b> |
|----------------------|----------|

|                     |          |
|---------------------|----------|
| <b>INTRODUCTION</b> | <b>5</b> |
|---------------------|----------|

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Chapitre 1 : Généralités sur le broyage et sur la transition vitreuse</b> | <b>19</b> |
|--|-----------|

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 Le broyage mécanique</b>  | <b>19</b> |
| 1.1 Contexte de l'étude  | 19        |
| 1.2 Critère de Lindemann généralisé  | 21        |
| 1.3 Approche thermodynamique – modèle de Fecht                                 | 21        |
| 1.4 Approche hors équilibre – théorie des alliages forcés                      | 23        |
| 1.5 Notion de température effective  | 24        |
| <b>2 Modélisation classique des mécanismes de germination et de croissance</b> | <b>26</b> |
| <b>3 La transition vitreuse</b>  | <b>29</b> |
| 3.1 Conditions de vitrification  | 29        |
| 3.2 Manifestations calorimétriques de la transition vitreuse                   | 30        |
| 3.3 Propriétés des matériaux vitreux   | 31        |
| 3.4 Mise en évidence d'une « crise » entropique                                | 33        |
| 3.5 Dynamique des systèmes formateurs de verre                                 | 35        |
| 3.6 Corrélation entre les approches thermodynamiques et cinétiques             | 38        |
| 3.7 Température fictive  | 39        |

|                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| <b>Chapitre 2 : L'indométhacine</b> | <b>49</b> |
|-------------------------------------|-----------|

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 Propriétés pharmacologiques et indications thérapeutiques</b> | <b>50</b> |
| <b>2 Caractéristiques structurales des formes cristallines</b>     | <b>50</b> |
| <b>3 Comportement thermique des formes cristallines</b>            | <b>54</b> |
| <b>4 Propriétés de l'état amorphe</b>                              | <b>55</b> |

**Chapitre 3 : Influence de la température de trempe sur la dévitrification de l'indométhacine** \_\_\_\_\_ **63**

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Mesure de la chaleur spécifique et détermination de <math>T_K</math></b>        | <b>64</b> |
| 1.1      | Mesure de la chaleur spécifique  | 64        |
| 1.2      | Détermination de la température de Kauzmann  | 67        |
| 1.3      | Conclusions  | 69        |
| <b>2</b> | <b>Conditions de recristallisation de l'état amorphe</b>                           | <b>70</b> |
| 2.1      | Mise en évidence d'une cristallisation au réchauffage                              | 70        |
| 2.2      | Influence de la durée de vieillissement à basse température                        | 71        |
| 2.3      | Interprétation du signal calorimétrique par un mécanisme de germination-croissance | 75        |
| 2.4      | Mesures optiques   | 77        |
| 2.5      | Influence de la température de trempe  | 81        |
| 2.5.1    | Stratégie de mesures   | 81        |
| 2.5.2    | Recristallisation après une heure d'isotherme à basse température                  | 82        |
| 2.5.3    | Recristallisation après trois heures d'isotherme à basse température               | 85        |
| 2.6      | Discussion   | 87        |

**Chapitre 4 : Identification des états physiques obtenus par le broyage de l'indométhacine** \_\_\_\_\_ **95**

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| <b>1</b> | <b>Effets de la température sur le broyage de l'indométhacine</b> | <b>96</b>  |
| 1.1      | Description des résultats   | 96         |
| 1.2      | Discussion  | 100        |
| 1.2.1    | Influence de la température de broyage                            | 101        |
| 1.2.2    | Développement d'états intermédiaires                              | 103        |
| <b>2</b> | <b>Effet de l'intensité de broyage sur l'état final</b>           | <b>104</b> |
| 2.1      | Plan d'expériences  | 104        |
| 2.2      | Moyens expérimentaux  | 105        |
| 2.3      | Quantifications possibles de l'intensité de broyage               | 106        |
| 2.3.1    | Définition en terme de quantité de mouvement transmise            | 107        |
| 2.3.2    | Définition en terme d'énergie transmise                           | 107        |
| 2.3.3    | Conclusions   | 109        |
| 2.4      | Préparation des échantillons                                      | 110        |
| 2.5      | Broyage à « faible » intensité                                    | 111        |
| 2.6      | Broyage à « forte » intensité                                     | 116        |
| 2.7      | Expériences complémentaires                                       | 118        |
| 2.8      | Bilan des résultats expérimentaux                                 | 120        |

|   |            |
|---|------------|
| <b>3 Synthèse : effets de température et d'intensité de broyage</b>             | <b>121</b> |
| 3.1 Diagramme Température-Intensité   | 121        |
| 3.2 Application du concept de température effective                             | 123        |
| 3.3 Conclusions   | 128        |
| <br>  |            |
| <b>Chapitre 5 : Etude de l'amorphisation par broyage</b>                        | <b>135</b> |
| <br>  |            |
| <b>1 Résultats expérimentaux</b>  | <b>136</b> |
| <b>2 Transformations de l'état amorphe obtenu par broyage au réchauffage</b>    | <b>139</b> |
| <b>3 Evolution de la cristallinité des échantillons</b>                         | <b>140</b> |
| 3.1 Justification de la méthode de détermination                                | 140        |
| 3.2 Résultats   | 141        |
| <b>4 Transformation cristal → verre à l'état solide</b>                         | <b>142</b> |
| <b>5 Analyse de la microstructure des poudres</b>                               | <b>145</b> |
| 5.1 Choix de la méthode   | 145        |
| 5.2 Facteurs d'accord obtenus   | 146        |
| 5.3 Evolution des paramètres structuraux  | 147        |
| 5.4 Analyse de l'anisotropie des défauts structuraux                            | 150        |
| 5.5 Conclusions   | 156        |
| <br>  |            |
| <b>Chapitre 6 : Manipulation de l'état amorphe par broyage</b>                  | <b>161</b> |
| <br>  |            |
| <b>1 Dévitrification de l'indométhacine en fonction de l'histoire thermique</b> | <b>162</b> |
| <b>2 Effet du broyage à température ambiante sur l'état vitreux</b>             | <b>164</b> |
| 2.1 Recristallisation induite par broyage                                       | 164        |
| 2.1.1 Résultats expérimentaux   | 164        |
| 2.1.2 Interprétation  | 168        |
| 2.2 Broyage du verre à haute énergie  | 170        |
| 2.2.1 Résultats expérimentaux   | 170        |
| 2.2.2 Analyse   | 173        |
| 2.3 Dévitrification de l'état amorphe formé par le broyage du cristal           | 174        |
| 2.3.1 Résultats expérimentaux   | 174        |
| 2.3.2 Analyse des résultats   | 176        |
| 2.4 Synthèse des résultats  | 177        |
| 2.4.1 Influence du broyage sur la dévitrification                               | 177        |
| 2.4.2 Hypothèse d'une désorganisation à l'échelle moléculaire                   | 178        |

|   |  |            |
|---|--|------------|
| 2.4.3   | Existence d'un polymorphisme ? _____   | 178        |
| <b>3</b>  | <b>Modification de l'état de vieillissement des verres _____</b>                         | <b>180</b> |
| 3.1   | Résultats antérieurs sur le cryobroyage des phases cristallines de l'indométhacine _____ | 180        |
| 3.2   | Cryobroyage du verre _____   | 182        |
| 3.2.1   | Protocole expérimental _____   | 183        |
| 3.2.2   | Résultats _____  | 184        |
| 3.2.3   | Expériences complémentaires _____  | 188        |
| 3.2.4   | Conclusions _____  | 189        |
| <br><b>Chapitre 7 : Modélisation des transitions de phases sous broyage _____</b> |  | <b>195</b> |
| <b>1</b>  | <b>Modèle de Mott et Gurney _____</b>  | <b>195</b> |
| 1.1   | Généralités _____  | 195        |
| 1.2   | Description du modèle _____  | 196        |
| <b>2</b>  | <b>Modélisation des effets du broyage _____</b>  | <b>199</b> |
| <b>3</b>  | <b>Définition d'une énergie libre effective _____</b>                                    | <b>200</b> |
| <b>4</b>  | <b>Evolution de l'énergie libre effective à haute température _____</b>                  | <b>201</b> |
| <b>5</b>  | <b>Evolution de l'énergie libre effective à basse température _____</b>                  | <b>202</b> |
| <b>6</b>  | <b>Discussion _____</b>  | <b>203</b> |
| <br><b>CONCLUSION _____</b>   |  | <b>211</b> |
| <br><b>ANNEXE I : La diffraction des rayons X _____</b>                           |  | <b>221</b> |
| <b>1</b>  | <b>Cristal, cristallite, grain et poudre _____</b>                                       | <b>221</b> |
| <b>2</b>  | <b>Dispositif expérimental _____</b>   | <b>222</b> |
| <b>3</b>  | <b>Intensité diffractée _____</b>  | <b>224</b> |
| <b>4</b>  | <b>Profil des raies de diffraction _____</b>   | <b>225</b> |
| 4.1   | Résolution instrumentale _____   | 226        |
| 4.2   | Modélisation du profil des raies de diffraction _____                                    | 227        |
| 4.2.1   | Influence de la taille des domaines de cohérence _____                                   | 227        |
| 4.2.2   | Influence des déformations _____   | 231        |
| 4.2.3   | Méthode des largeurs intégrales _____  | 232        |



***ANNEXE II : Analyse des figures de diffraction par la méthode de Rietveld \_\_\_\_\_ 239***

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| <b>1</b> | <b>Modélisation du profil des raies _____</b>  | <b>240</b> |
| <b>2</b> | <b>Modélisation de la largeur des raies de diffraction _____</b>                     | <b>241</b> |
| 2.1      | Principe de la méthode _____   | 241        |
| 2.2      | Effets de taille et de déformation isotropes _____                                   | 242        |
| 2.3      | Anisotropie des cristallites _____   | 243        |
| 2.4      | Anisotropie des déformations _____   | 244        |
| 2.5      | Largeur totale des raies de diffraction _____  | 246        |
| <b>3</b> | <b>L'asymétrie des raies de Bragg _____</b>  | <b>246</b> |
| <b>4</b> | <b>Les orientations préférentielles _____</b>  | <b>246</b> |
| <b>5</b> | <b>Facteurs de fiabilité _____</b>   | <b>247</b> |
| <b>6</b> | <b>Cas des échantillons polycristallins _____</b>                                    | <b>248</b> |
| <b>7</b> | <b>Procédure d'affinement des diffractogrammes obtenus sur l'indométhacine _____</b> | <b>249</b> |

***ANNEXE 3 : Mesures calorimétriques \_\_\_\_\_ 255***

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| <b>1</b> | <b>La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) _____</b> | <b>255</b> |
| <b>2</b> | <b>La DSC à modulation de température (TMDSC) _____</b>      | <b>257</b> |
| 2.1      | Définition d'une susceptibilité complexe _____               | 257        |
| 2.2      | Flux de chaleur « réversible » et « non réversible » _____   | 259        |
| 2.3      | Présentation des signaux de la TMDSC _____                   | 259        |
| 2.4      | Calibrage de la DSC à modulation _____                       | 262        |

***ANNEXE IV : Détermination de la cristallinité des échantillons par DSC \_\_\_\_\_ 267***



## REMERCIEMENTS

Cette thèse s'est déroulée au Laboratoire de Dynamique et Structure des Matériaux Moléculaires (LDSMM) à l'Université de Lille 1.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance au Professeur Marc Descamps qui fut l'instigateur du sujet de cette thèse et qui a accepté de la diriger. Sa grande culture scientifique et la passion qui l'anime dans son travail m'ont beaucoup apporté.

Je remercie tout particulièrement Monsieur Gérard Vigier, Professeur au sein du Groupe d'Etude de Métallurgie Physique et de Physique des Matériaux à l'INSA de Lyon, ainsi que Monsieur Eric Gaffet, Chercheur au CNRS, au Laboratoire « Métallurgies et Cultures » de l'Université Technologique de Belfort-Montbéliard, qui ont accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs.

Monsieur Jean-Paul Morniroli, Professeur au Laboratoire de Métallurgie Physique et Génie des Matériaux de l'Université de Lille 1, a accepté de présider le jury de cette thèse ; qu'il en soit ici remercié.

Je suis très sensible à la présence, dans ce jury, de Monsieur Georges Martin, Directeur de recherches au CEA. Ses travaux ont particulièrement influencé l'orientation de cette thèse.

Merci à Monsieur Jacques Lefebvre, Professeur au LDSMM, pour son aide qui fut très précieuse en ce qui concerne l'analyse des mesures de diffraction des rayons X.

Je tiens également à exprimer mes profonds remerciements au Professeur Joaquim José Moura Ramos, de l'Université de Lisbonne ainsi qu'à Monsieur Jean-François Willart du LDSMM pour avoir accepté de participer à ce jury.

Monsieur Laurent Carpentier m'accorde son aide depuis mon arrivée au laboratoire, au début de mon DEA. Il a toujours su me faire partager sa bonne humeur, qu'il reçoive ici toute mon amitié.

Je voudrais également remercier Monsieur Régis Decressain qui m'a initié à la Résonance Magnétique Nucléaire.

Merci aussi à tous mes collègues et amis du LDSMM qui se reconnaîtront ici. Je leur exprime ma profonde sympathie.

Mes plus grands remerciements vont bien évidemment à celle qui, pendant ma thèse, est devenue ma femme et a donné naissance à notre fils. Merci pour son soutien et son réconfort lors des quelques moments difficiles qui ont jalonné cette aventure scientifique.



# INTRODUCTION



## INTRODUCTION

Les solides moléculaires diffèrent des autres matériaux par le contraste fort existant entre les champs de forces – intra et inter – moléculaires. Cela entraîne une grande diversité de propriétés physiques – avec en particulier un polymorphisme cristallin extrêmement riche – et une très grande sensibilité aux perturbations extérieures. L'exploitation de ces propriétés offre des possibilités très variées de développement de nouveaux matériaux, champ d'activités qui est en plein essor actuellement [1].

Du point de vue des applications, les matériaux moléculaires concernent de nombreux domaines : le vaste champ d'utilisation des polymères, bien sûr, et dans le cas qui nous intéressera dans cette thèse, des composés à « plus petites molécules », les matériaux de la pharmacie et de l'agrochimie qui sont souvent formulés à l'état solide. Dans ces derniers cas, la diversité du polymorphisme cristallin et la dualité cristal / amorphe, entraînent, pour un même composé, des différences sur ses propriétés physico-chimiques, incluant la stabilité et la solubilité, qui conduisent à des différences en terme de biodisponibilité [2,3]. De plus, les médicaments peuvent souvent subir des transformations entre états de différente stabilité pendant leur élaboration, le séchage, l'exposition à l'humidité ou le broyage [4]. La réduction de la taille des grains est en effet une étape fréquente de la formulation pharmaceutique. Elle est utilisée, par exemple, pour tenter d'accroître la solubilité de matériaux à molécules de plus en plus complexes et de moins en moins solubles dans l'eau [5]. C'est également une étape précédant la granulation et la compression.

On trouve dans la littérature pharmaceutique de nombreuses allusions à des changements d'état plus ou moins contrôlés qui sont induits par le broyage mécanique. Cependant, il n'y a pas eu, jusqu'à présent, d'investigations systématiques ou à visée fondamentale des effets de broyage sur la matière organique, en dépit des potentialités d'applications pratiques dans ce domaine [6]. Ce sont les informations fournies par la littérature pharmaceutique qui ont déclenché ce travail où nous nous sommes donnés pour objectif de mener une première analyse rationnelle des effets du broyage sur les matériaux moléculaires.

La situation diffère de ce point de vue de la métallurgie et même de la géologie où il a été démontré depuis une vingtaine d'années que le broyage mécanique à haute énergie est

capable d'induire une riche variété de transformations de la matière cristalline qui ne pourraient être générées par la voie thermique classique. Il a été réalisé, en particulier, que ce procédé (mécanosynthèse, « mechanical alloying »...) est capable de fournir des quantités relativement importantes d'amorphes métalliques [7] que l'on ne peut obtenir de façon conventionnelle que suite à des hypertrempe, et donc sur des volumes très limités. Même si d'un point de vue théorique, il n'y a pas encore d'accord sur l'origine des mécanismes physiques conduisant aux changements de phase sous broyage, il y a eu dans ce domaine des efforts intéressants d'analyses fondamentales des mécanismes mis en jeu. Ces avancées seront à prendre en compte pour développer une première stratégie d'investigation sur les composés moléculaires.

Les matériaux moléculaires présentent plusieurs caractéristiques originales qui doivent avoir un impact sur leur réponse aux perturbations du broyage.

➤ *Champ de force intermoléculaire, symétrie, fusion des composés moléculaires*

Les caractéristiques premières des composés moléculaires résident dans la faiblesse des champs de forces intermoléculaires – interactions de type Van der Waals ou liaisons hydrogène – et dans la basse symétrie des molécules qui interagissent. Cela donne un aspect « stérique » aux environnements moléculaires que l'on ne rencontre pas dans le cas des liaisons simples, métalliques, ioniques ou covalentes. Il en résulte généralement des phases cristallines caractérisées par un réseau plus faiblement symétrique, souvent monoclinique ou triclinique. Ces spécificités ont un effet fondamental sur les transformations de phase qui impliquent les mouvements de translation et de rotation des molécules, mouvements qui sont plus ou moins couplés. Elles ont en particulier un effet original sur les mécanismes de fusion / recristallisation.

Les températures de fusion sont généralement basses en raison de la faiblesse générale des interactions. La symétrie des molécules peut cependant avoir des effets importants sur la fusion qui nécessite la libération des mouvements translationnels et rotationnels pour atteindre l'état liquide isotrope. On sait que, entre les molécules oblongues et globulaires, les processus de fusion sont très différents. Dans les phases cristal-liquide, associées à des molécules stériquement allongées, des étapes de déblocage partiel des mouvements translationnels se produisent avant la fusion réelle. Dans le cas de molécules stériquement globulaires, on



observe la formation de phases cristal-plastique, associées au déblocage des mouvements de rotation, mais dans lesquelles, le réseau cristallin est maintenu.

Même entre molécules voisines, des différences de symétrie peuvent avoir des répercussions importantes. Le benzène ( $C_6H_6$ ) fond à 278.7 K alors que ses dérivés monosubstitués, de masse molaire plus élevée, ont des points de fusion notablement plus bas : par exemple, le chlorobenzène ( $C_6H_5Cl$ ) fond à 228 K.

Ces dissymétries ont également des effets notables sur les cinétiques de recristallisation. Les composés moléculaires de basse symétrie ont une propension à la surfusion plus élevée et, par conséquent, ils sont plus faciles à vitrifier. On sait par ailleurs que, contrairement aux matériaux métalliques, la faible symétrie des molécules et des réseaux cristallographiques entraîne des difficultés, pour les matériaux moléculaires, à former des composés mixtes à l'état cristallin sur des domaines étendus de concentration et de température.

### ➤ *Transition vitreuse*

Du fait des faibles températures de fusion, les températures de transition vitreuse  $T_g$  des composés moléculaires se situent le plus souvent dans un domaine de température proche de l'ambiante. Le broyage des cristaux est donc souvent réalisé à des températures voisines de celle-ci. Il faut, par conséquent, s'attendre à des comportements particuliers selon que le broyage soit effectué à des températures supérieures ou inférieures à  $T_g$  : il est difficile en effet d'imaginer que le broyage d'un solide cristallin pourra donner lieu à un fluide. Ce type de situation n'est pas rencontré ordinairement lors du broyage des métaux pour lesquels la température de transition vitreuse est plus élevée.

Contrairement aux liquides atomiques ou métalliques, il est souvent possible, dans les liquides moléculaires, de suivre continûment l'évolution des coefficients de transport dans tout le domaine du liquide métastable. Les matériaux moléculaires sont donc des systèmes modèles pour l'étude de la transition vitreuse qui est un thème d'investigation fondamentale très actif, en physique de la matière condensée. Ce sont dans ces composés, à faibles énergies d'interactions intermoléculaires, que sont mises en évidence les plus fortes énergies d'activation des processus de relaxation structurale et les évolutions les plus rapides, avec la température, de ces énergies d'activation. Par conséquent, ce sont sur ces systèmes qu'est révélée la problématique fondamentale des verres, à savoir, la compréhension des développements d'arrangements coopératifs, conduisant à la « fragilité<sup>1</sup> » des liquides, avec

l'ensemble des comportements complexes, non arrhéniens<sup>1</sup>, non exponentiels et non linéaires des processus de relaxation structurale.

Ces spécificités sont sans doute susceptibles de modifier la succession des états induits par broyage ou tout au moins, d'influencer grandement la cinétique des transformations. Contrairement à la plupart des systèmes métalliques qui ne peuvent être amorphisés qu'à l'état d'alliages, il a été observé que l'amorphisation des cristaux moléculaires par broyage peut être fréquemment obtenue à partir de composés simples. Cependant très peu d'études systématiques ont été consacrées aux voies non thermiques d'amorphisation des matériaux moléculaires. L'essentiel des investigations fondamentales menées jusqu'alors, dans le domaine de la matière moléculaire, a porté sur des transformations induites thermiquement, la plupart du temps par des changements de température, beaucoup plus rarement par des effets de pression.

**Notre stratégie d'investigation et le choix du système étudié ont été motivés par :**

- L'approche de Martin et Bellon [8] qui propose d'interpréter les transformations induites par broyage – de même que par irradiation [9] – comme résultant d'un processus de transformation hors équilibre (compétition entre effets balistiques et restauration thermique). Selon cette description, sous broyage, le matériau évolue vers un état stationnaire dynamique indépendant de l'état de départ et fonction uniquement des paramètres du forçage mécanique. Ces paramètres sont la température et l'intensité de la sollicitation. L'intérêt de cette théorie est d'être capable de proposer une loi d'états correspondants permettant d'obtenir des éléments de prédiction sur la phase obtenue sous broyage. Il y a eu quelques tentatives d'applications réussies de cette proposition pour les transitions de phase d'alliages métalliques présentant une transition de phase du second ordre [10].

- Quelques études de broyage réalisées en pharmacie sur l'indométhacine [11, 12]. Il s'agit des rares données obtenues à quelques températures différentes. L'analyse de ces résultats évoque d'une part l'existence d'états stationnaires prédits par le modèle de Martin-Bellon. Par ailleurs, l'abaissement de température semble favoriser l'amorphisation, ce qui est compatible avec un schéma où les effets balistiques l'emportent sur les processus de restauration thermique.

<sup>1</sup> cf. § 3.5 du chapitre 1.

- Des investigations récentes par diffraction des rayons X de l'évolution de la microstructure sous broyage du sélénium [13-16]. En dehors de cet exemple, peu d'éléments ont pu être amorphisés à l'état pur. On peut citer le cas du silicium [17, 18] ou du Germanium [19]. Les résultats obtenus sur le sélénium semblent associer l'apparition de l'amorphisation à un seuil de distorsion se développant dans les cristaux, au cours du broyage. Il faut remarquer que ce composé présente certaines analogies avec les systèmes moléculaires telles que la formation d'associations « pseudo moléculaires » et une transition vitreuse proche de la température ambiante.

**Les éléments principaux de notre démarche ont été les suivants :**

- Nous avons poursuivi les investigations précédentes sur l'indométhacine de façon à analyser de manière systématique les effets de la variation de l'intensité de broyage. Ces investigations ont permis d'identifier les états générés, cristallins ou amorphes, et de mettre en évidence l'implication du polymorphisme sur ce composé, ainsi que les niveaux de métastabilité associés.

- L'éventualité de la génération d'états stationnaires a été testée en broyant aussi bien des cristaux que le verre, obtenu initialement par voie thermique.

- Les microstructures ont été suivies et analysées en cours de broyage, de façon à établir d'éventuelles corrélations entre l'évolution de la taille des cristallites, leurs microdéformations et l'apparition des états amorphes.

- Nous avons veillé à la caractérisation de l'état vitreux résultant de l'amorphisation elle-même. Cela a permis de révéler, de façon reproductible, que l'on peut générer des états amorphes différents, capables d'induire des dévitrifications en des phases cristallines de structures différentes. Ces investigations, poursuivies par des broyages à basse température, ont par ailleurs indiqué qu'il est possible de manipuler le niveau de vieillissement des verres par une action mécanique contrôlée.

Les analyses expérimentales ont été menées principalement par calorimétrie et diffraction des rayons X. Il faut noter la difficulté particulière d'analyse des diagrammes de poudre sur les composés moléculaires de basse symétrie, tels que l'indométhacine. L'étude des microstructures a, en effet, nécessité la mise en œuvre de toute la procédure d'affinement structurale. Ce fut l'occasion de démontrer la capacité des nouvelles méthodes d'affinement pour remonter à des informations microstructurales fines et à les corrélérer aux spécificités des motifs moléculaires et de leurs liaisons dans la maille cristalline.

Ce travail a également été l'occasion de proposer une adaptation de la théorie des matériaux forcés au problème de l'amorphisation. Cela a été obtenu en introduisant les effets balistiques sur un modèle très simple de la transition liquide-cristal mais ayant la capacité de rendre compte des faits majeurs.

A l'occasion de ce travail de thèse, nous avons également conçu un prototype de broyeur susceptible de travailler à température variable mais basse. Il vient seulement d'être opérationnel ; sa réalisation, trop longue, ne nous a malheureusement pas permis de mettre en œuvre l'ensemble des investigations systématiques à température variable que nous escomptions.

### **Ce mémoire est organisé de la manière suivante :**

Le chapitre 1, permet de situer le contexte de cette thèse. Il propose un bref rappel bibliographique sur les transformations de phase induites par broyage, ce sera l'occasion de donner les grandes lignes de la théorie « des alliages forcés ». Comme nous l'avons évoqué ci-dessus, l'étude des effets du broyage sur les composés moléculaires nous confronte directement au problème de la transition vitreuse. C'est pourquoi, nous présenterons quelques notions sur ce phénomène ainsi que sur les mécanismes de germination-croissance.

Le chapitre 2 présente une description de l'indométhacine, composé sur lequel porte l'essentiel de ce travail.

Le chapitre 3 apporte quelques précisions sur la dévitrification de l'indométhacine après une trempe profonde du liquide. Ce sera l'occasion d'aborder le problème des phénomènes de germination en dessous de la température de transition vitreuse.

Au chapitre 4, nous commençons par rappeler quelques résultats antérieurs sur les effets du broyage à température variable, dans le cas de l'indométhacine. Ensuite, nous présentons une étude systématique à intensité de forçage variable, en nous focalisant sur la nature des états finaux. L'objectif est de tester la possibilité d'atteindre, sous broyage, des états stationnaires dynamiques indépendants de l'état physique de départ. Nous proposons ensuite une interprétation de l'ensemble des résultats, fondée sur le concept de « température effective », introduit dans le cadre de la théorie des alliages forcés.

Au chapitre 5, nous analysons de manière détaillée, les évolutions microstructurales (taille des cristallites et microdéformations) des échantillons au cours d'un processus de broyage intense conduisant à un état final totalement amorphe. Cette approche nous amènera à établir une relation entre le processus d'amorphisation et la structure cristallographique du composé.

Le chapitre 6 est consacré plus particulièrement aux effets induits par le broyage sur l'état amorphe, ce dernier étant obtenu aussi bien par trempe du liquide que par broyage des formes cristallines. Nous montrerons que les résultats suggèrent la possibilité, dans le cas de l'indométhacine, d'une part, de générer différents types d'état amorphe et d'autre part, de pouvoir modifier mécaniquement le niveau de vieillissement du verre.

Au chapitre 7, nous proposons une modélisation des principaux résultats observés sous broyage à partir d'un modèle simple de la transition cristal-liquide s'appuyant essentiellement sur les effets de taille.

L'annexe I donne quelques rappels généraux sur la diffraction des rayons X. Le dispositif expérimental que nous avons utilisé y est décrit ainsi que l'influence de la microstructure des échantillons (taille des cristallites et microdéformations du réseau) sur le profil des raies de diffraction.

Dans l'annexe II, nous présentons les grandes lignes de la méthode de Rietveld utilisée pour analyser les figures de diffraction des rayons X. Nous décrivons, en particulier, les modèles employés pour affiner le profil des raies de Bragg.

L'annexe III comporte quelques rappels sur l'interprétation des signaux obtenus avec une DSC à modulation de température. Une description de l'appareil utilisé y est effectuée.

Dans l'annexe IV, nous expliquons de quelle manière nous avons déterminé la cristallinité d'échantillons partiellement amorphes à partir des mesures calorimétriques.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Nagahama, H. Suga, *Molecular alloys formed by solid state vitrification*, J. Mol. Liquids. **95** (2002), 261-284.
- [2] L. Yu, *Amorphous pharmaceutical solids : preparation, characterization and stabilization*, Adv. Drug Deliv. Rev., **48** (2001), 27-42.
- [3] B.C. Hancock, S.L. Shamblin, *Molecular mobility of amorphous pharmaceuticals determined using differential scanning calorimetry*, Thermoch. Acta, **380** (2001), 95-107.
- [4] G.G.Z. Zhang, D.L. Schmitt, Y. Qiu, *Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms*, Adv. Drug Deliv. Rev., **56** (2004), 371-390.
- [5] T.P. Shakhshneider and V.V. Boldyrev, *Mechanochemical synthesis and mechanical activation of drugs*, « Reactivity of molecular Solids », John Wiley & Sons Ltd, (1999).
- [6] J. Font, J. Muntasell, E. Cesari, *Amorphization of organic compounds by ball milling*, Matr. Res. Bull., **32-12** (1997), 1691-1696.
- [7] C.C. Koch, O.B. Cavin, C.G. McKamey, J.O. Scarbourg, *Preparation of "amorphous"  $Ni_{60}Nb_{40}$  by mechanical milling*, Appl. Phys. Lett., **43** (1983), 1017-1019.
- [8] G. Martin, P. Bellon, *Driven alloys*, Solid State Phys., **50** (1997), 189-331.
- [9] G. Martin, *Phase stability under irradiation: ballistic effects*, Phys. Rev. B, **30-3** (1984), 1424-1436.
- [10] P. Pochet, E. Tominez, L. Chaffron, G. Martin, *Order-disorder transformation in Fe-Al under ball milling*, Phys. Rev. B, **52-6** (1995), 4006-4016.
- [11] M. Otsuka, T. Matsumoto, N. Kaneniwa, *Effect of environmental temperature on polymorphic solid-state transformation of indomethacin during grinding*, Chem. Phys. Bull., **34-4** (1986), 1784-1793.
- [12] K.J. Crowley, G. Zografis, *Cryogenic grinding of indomethacin polymorphs and solvates (...)*, J. Pharm. Sc., **92-2** (2002), 492-507.
- [13] G.J. Fan, F.Q. Guo, Z.Q. Hu, M.X. Quan, K. Lu, *Amorphization of Selenium induced by high-energy ball milling*, Phys. Rev. B, **55** (1997), 11010-11013.

- [14] F.Q. Guo, K. Lu, *Amorphous-nanocrystalline-amorphous phase transformations in Se induced by mechanical attrition*, Phil. Mag. Lett., **77-4** (1998), 181-186.
- [15] K. Lu, F.Q. Guo, Y.H. Zhao, Z.H. Jin, *Mechanically-driven solid state amorphization and nanocrystallization in Selenium*, J. Metast. Nanocryst. Mat., **2-6** (1999), 43-48
- [16] Y.H. Zhao, K. Lu, T. Liu, *EXAFS study of mechanical milling induced solid-state amorphization of Se*, J. Non-Cryt. Solids, **333** (2004), 246-251.
- [17] E. Gaffet, M. Harmelin, *Crystal-amorphous phase transition induced by ball milling*, J. Less-common Metals, **157-2** (1990), 201-222.
- [18] T.D. Shen, C.C. Koch, T.L. McCormic, R.L. Nemanich, J.Y. Huang, J.G. Huang, *The structure and property characteristics of amorphous / nanocrystalline silicon produced by ball milling*, J. Mater. Res., **10-1** (1995), 139-148.
- [19] E. Gaffet, *Phase transition induced by ball milling in germanium*, Mater. Sci. Eng. A, **136** (1991), 161-169.







## **CHAPITRE 1 :**

# **GENERALITES SUR LE BROYAGE ET SUR LA TRANSITION VITREUSE**



# CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LE BROYAGE ET SUR LA TRANSITION VITREUSE

L'objectif de ce premier chapitre est de préciser certains éléments théoriques utilisés par la suite. Il est divisé en trois parties. La première est un rappel bibliographique sur les transformations de phase induites par broyage et les modèles qui s'y rapportent. La seconde présente un bref aperçu sur les mécanismes de germination-croissance. Enfin, la troisième section donne quelques généralités sur la transition vitreuse et les matériaux formateurs<sup>1</sup> de verre.

## **1 LE BROYAGE MECANIQUE**

### **1.1 CONTEXTE DE L'ETUDE**

La réduction de la taille des particules est une étape courante dans l'élaboration des produits pharmaceutiques. Dans certains cas, elle peut intervenir au cours des processus de fabrication, dans d'autres, elle permet d'améliorer la biodisponibilité d'une substance. Par exemple, dans le cas de composés peu solubles dans l'eau, la production de particules submicroniques peut être un moyen d'améliorer l'efficacité du produit lors d'une administration orale.

Diverses techniques permettent d'obtenir des particules de petite taille, on peut citer par exemple le séchage en pulvérisation (spray-drying) ou plus récemment la méthode de germination dans les solutions supercritiques [1]. Le broyage est probablement la technique la plus utilisée.

Cependant, les composés organiques, caractérisés par de faibles énergies d'interaction entre les molécules, sont très sensibles à ce type de sollicitation mécanique. D'autre part, les solides moléculaires existent souvent sous plusieurs variétés polymorphiques ayant des propriétés différentes. Le broyage peut ainsi induire des amorphisations partielles ou totales des phases cristallines ainsi que des transitions polymorphiques [2]. Il a été montré, par exemple, que le polyéthylène téréphtalate [3] et le sucrose [4] pouvaient être amorphisés

<sup>1</sup> L'expression « formateur de verre » qualifie ici les matériaux pour lesquels l'état vitreux est facilement obtenu par trempe du liquide.

mécaniquement. Par ailleurs, les formes cristallines B et C du chloramphénicol palmitate se transforment, sous broyage, vers la forme A, moins soluble et moins efficace [5].

Généralement, les formes métastables des substances médicamenteuses présentent une activité thérapeutique supérieure aux formes les plus stables [6]. L'état amorphe en particulier est généralement plus soluble que les formes cristallines. Par conséquent, en modifiant l'état structural des composés, le broyage est susceptible d'influencer leur biodisponibilité. En d'autres termes, l'obtention d'états métastables mécaniquement activés peut améliorer l'efficacité d'une substance par un accroissement de sa réactivité, mais pose naturellement des problèmes de stabilité.

Les effets du broyage sont largement reportés dans la littérature pharmaceutique. Malgré ce champ d'application très vaste, il n'existe, à ce jour, que de très rares approches physiques concernant l'influence des paramètres de la sollicitation mécanique sur les matériaux moléculaires organiques. En particulier, les mécanismes qui induisent l'amorphisation par broyage des phases cristallines ne sont pas clairement identifiés.

La plupart des études systématiques concernant les transformations structurales induites par broyage mécanique ont été menées sur des composés inorganiques, en particulier sur des alliages métalliques. En 1970, Benjamin [7] a montré que l'on pouvait, par broyage, synthétiser des alliages aux compositions et aux microstructures inhabituelles. Par la suite, il a été montré la possibilité d'amorphiser un alliage  $Ni_{60}Nb_{40}$  par broyage [8]. D'autres travaux ont eu pour objectif de déterminer la nature des états finaux obtenus en fonction des paramètres de la sollicitation mécanique. On peut citer par exemple les travaux de Chen et al [9] ou de Gaffet et al [10], sur l'amorphisation d'alliages  $Ni_xZr_y$  ou encore ceux de Pochet et al [11], sur la mise en désordre d'alliages FeAl. L'approche théorique de Martin-Bellon [12] suggère que, de manière analogue à ce qui est observé sous irradiation [13], ces transformations résultent d'un mécanisme de forçage (« matériaux forcés ») qui place les matériaux dans des *états stationnaires dynamiques* plutôt que dans des états d'équilibre thermodynamique. La nature de ces états stationnaires est le résultat de la compétition entre un processus balistique, qui dépend de l'intensité du forçage extérieur (broyage ou irradiation), et un processus de restauration, thermiquement activé. Après quelques rappels sur des modèles simples concernant les processus d'amorphisation à l'état solide, nous rappellerons les grandes lignes de cette théorie.

## 1.2 CRITERE DE LINDEMANN GENERALISE

Dans un cristal, les atomes vibrent autour de leur position d'équilibre. Lorsque la température augmente, l'amplitude  $\mu_{vib}$  de ces vibrations augmente. D'après le critère initialement proposé par Lindemann, un cristal fond lorsque l'amplitude quadratique moyenne des vibrations atomiques est supérieure à la moitié de la distance entre deux atomes proches voisins. Ce modèle a été généralisé par la suite pour tenir compte du désordre « statique » dû à l'introduction de défauts dans le réseau cristallin, notamment sous l'effet d'un processus de broyage. Dans ce cas, le déplacement quadratique moyen des atomes s'écrit [14] :

$$\langle \mu_{vib}^2 \rangle + \langle \mu_{sta}^2 \rangle = \langle \mu_{cri}^2 \rangle \quad (1.1)$$

où  $\langle \mu_{sta}^2 \rangle$  est le déplacement atomique dû au désordre statique et  $\langle \mu_{cri}^2 \rangle$  le déplacement atomique critique au-delà duquel le réseau cristallin ne peut plus exister.

Ce modèle prévoit donc que la fusion peut se produire de deux manières fondamentalement différentes. Elle peut être provoquée, classiquement, par le réchauffage du cristal au-dessus de son point de fusion  $T_m$  où  $\langle \mu_{vib}^2 \rangle = \langle \mu_{cri}^2 \rangle$ . Elle peut également être induite, à une température inférieure à  $T_m$ , en augmentant le terme  $\langle \mu_{sta}^2 \rangle$ , c'est à dire en introduisant une quantité suffisante de défauts dans le cristal.

## 1.3 APPROCHE THERMODYNAMIQUE – MODELE DE FECHT

L'approche de Fecht [15] permet de rationaliser, dans le cadre de la thermodynamique d'équilibre, le phénomène de fusion induit par l'introduction aléatoire de défauts dans le cristal.

Pour un cristal parfait, la fusion se produit lorsque la différence entre l'énergie libre du liquide  $G_{liq}$  et celle du cristal  $G_{cri}$  s'annule :

$$\Delta G = G_{liq} - G_{cri} = 0 \quad (1.2)$$

Dans un cristal défectif, la différence d'énergie libre entre le liquide et le cristal défectif devient :

$$\Delta G^* = \Delta G - \Delta G^d = \Delta H^* - T\Delta S^* \quad (1.3)$$

où  $\Delta G^d$  représente la variation d'énergie libre associée à la présence des défauts. Elle peut être exprimée en fonction de la concentration  $C$  de ces défauts :

$$\Delta G^d = C(\Delta H^d - T\Delta S^d) + kT[C \ln C + (1 - C) \ln(1 - C)] \quad (1.4)$$

$\Delta H^d$  et  $\Delta S^d$  désignent respectivement les variations d'enthalpie et d'entropie associées aux défauts et  $k$ , la constante de Boltzmann.

Le point de fusion virtuel du cristal défectif est tel que  $\Delta G^* = 0$ . Il peut ainsi être déterminé en fonction de la concentration des défauts à partir des relations 1.3 et 1.4. Par ailleurs, les différences d'enthalpie et d'entropie entre le liquide sous refroidi et le cristal défectif, respectivement  $\Delta H^*$  et  $\Delta S^*$ , peuvent être obtenues à partir des relations suivantes :

$$\Delta S^* = -\frac{\partial(\Delta G^*)}{\partial T} \quad (1.5)$$

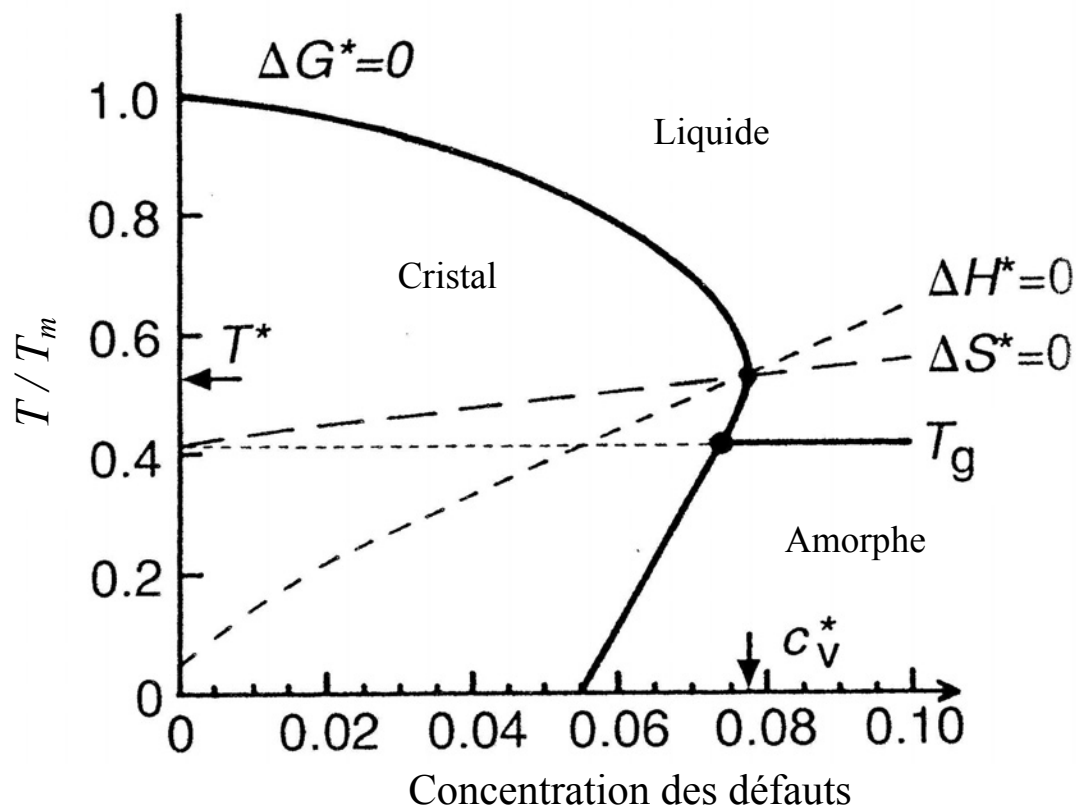
et

$$\Delta H^* = \Delta G^* + T\Delta S^* \quad (1.6)$$

Selon Fecht, il est possible de construire un diagramme universel de fusion hors équilibre ; la figure 1 en donne une représentation graphique (reproduite de [15]). Elle montre l'évolution du point de fusion virtuel en fonction de la concentration des défauts. Les courbes indiquant les températures d'isoentropie et d'isoenthalpie en fonction de la concentration des défauts sont également représentées. Cette figure montre l'existence d'une concentration critique  $C_v^*$  pour laquelle les courbes de fusion ( $\Delta G^* = 0$ ), d'isoentropie ( $\Delta S^* = 0$ ) et d'isoenthalpie ( $\Delta H^* = 0$ ) sont concourantes à une température  $T^*$ . Ce point correspond donc à une transition isoentropique et sans chaleur latente.

Ce modèle montre qu'un cristal peut être amorphisé par une élévation de la température ou l'introduction de défauts. Dans ce dernier cas, si la température du système est supérieure à la température de transition vitreuse ( $T_g$ ), le cristal se transforme en liquide, sinon, il devient un solide amorphe.





**Figure 1 :** Diagramme universel représentant les trois états de non équilibre : le cristal défectif sursaturé, le liquide sous refroidi et l'état amorphe (reproduit de [15]).

#### 1.4 APPROCHE HORS EQUILIBRE – THEORIE DES ALLIAGES FORCES

Historiquement, cette approche des transitions de phase sous forçage a été développée dans le but de modéliser le comportement des alliages métalliques sous irradiation, pour être appliquée ensuite au cas du broyage mécanique. Nous en rappelons ici les grandes lignes.

Dans les conditions thermodynamiques standard et en l'absence de tout forçage externe, un système tel qu'un alliage explore son espace des configurations au moyen de sauts thermiquement activés des atomes. La configuration stable est celle qui est la plus fréquemment visitée, elle est telle que l'énergie libre du système soit minimale. La fréquence de ces sauts dépend de l'environnement des atomes qui est lui-même modifié par les mouvements atomiques [16]. Ainsi, la configuration d'équilibre peut être décrite par un profil de concentration correspondant à la solution stationnaire de l'équation de diffusion appropriée au système [13].

L'idée de départ de la théorie des alliages forcés est relativement simple. On suppose que sous forçage, le système explore le même espace des configurations mais en suivant une règle totalement différente. En effet, la fréquence des sauts atomiques résulte dans ce cas de l'existence de deux mécanismes agissant en parallèle : d'une part, les sauts atomiques thermiquement activés et d'autre part, les « sauts balistiques » générés par le forçage externe [12]. Contrairement aux « sauts thermiques », les « sauts balistiques » sont généralement fortement corrélés dans l'espace et le temps. Dans le cas de l'irradiation, les collisions nucléaires peuvent dans certains cas induire des déplacements sous forme de cascades. En ce qui concerne le broyage, des déformations répétées induisent des déplacements atomiques le long de plans de glissement ou suivant des lignes de dislocation.

Suivant ce formalisme, l'état d'équilibre atteint sous forçage correspond à la partie de l'espace des configurations qui est la plus fréquemment explorée. Il s'agit dans ce cas d'un état dynamique qui est généralement différent de l'état d'équilibre thermodynamique. Le concept de température effective, présenté au paragraphe suivant, permet de rationaliser simplement ce comportement.

## 1.5 NOTION DE TEMPERATURE EFFECTIVE

Considérons un système tel qu'un alliage intermétallique soumis à un forçage extérieur. Dans ce cas, on peut écrire le flux moyen de diffusion atomique comme étant la somme de deux contributions :

$$J = J^{th} + J^{bal} \quad (1.7)$$

$J^{th}$  résulte des sauts atomiques thermiquement activés et agit de manière à guider le système vers sa configuration d'équilibre correspondant au minimum de l'énergie libre  $F$  :

$$J^{th} = -L' \nabla \frac{\delta F}{\delta C} \quad (1.8)$$

où  $C$  représente la concentration.  $L$  est la constante de proportionnalité entre le flux et le gradient de potentiel chimique ; elle est notée ici  $L'$  car la fréquence des sauts thermiques peut être modifiée par le forçage du fait de la présence de défauts ponctuels.

$J^{bal}$  est provoqué par les sauts balistiques et tend à réduire les gradients de concentration :

$$J^{bal} = -D_{bal} \nabla C \quad (1.9)$$

où  $D_{bal}$  représente le coefficient de diffusion balistique. Martin et al [12] ont montré que l'on peut construire une « énergie libre effective »,  $F_{eff}$ , à partir de ce flux modifié par le terme balistique :

$$J = -L' \nabla \frac{\delta F_{eff}}{\delta C} \quad (1.10)$$

Dans le cas général,  $F_{eff}$  s'apparente à une fonction de Lyapounov du système. *Lorsque les effets balistiques sont prédominants*, tout se passe comme si la configuration adoptée par le système forcé à la température  $T$  est celle qui est stable à une température effective  $T_{eff}$  en l'absence de sollicitation extérieure. Cette « température effective » est donnée par :

$$T_{eff} = T \left( 1 + \frac{D_{bal}}{D_{ch}} \right) \quad (1.11)$$

où  $D_{ch}$  est le coefficient de diffusion chimique.

D'après ce formalisme, changer l'intensité du forçage (qui reste à définir selon la nature de la sollicitation) produit le même effet, au niveau des transformations de phase, que de changer la température du système. La définition de l'intensité, dans le cas du broyage mécanique, sera discutée au chapitre 4.

Il s'agit d'un modèle simplifié qui ne tient pas compte de nombreux effets, mais il permet de rendre compte des comportements couramment observés dans le cas des alliages sous broyage ou sous irradiation. A haute température et pour un forçage relativement faible,  $D_{bal}$  reste petit devant  $D_{ch}$ , ce qui implique que  $T_{eff}$  est peu différente de la température  $T$  ; le forçage n'engendre pas de profondes modifications dans le système. En revanche, à basse température,  $D_{ch}$  diminue à cause du ralentissement de la mobilité des défauts et  $T_{eff}$  devient grande devant  $T$  ; le système adopte la configuration stable à haute température. Expérimentalement, cette situation correspond par exemple à la mise en désordre d'alliages intermétalliques ou à l'amorphisation de phases cristallines. Cette « règle de la température effective » permet donc de faire une analogie entre la fusion et l'amorphisation induite par un processus de type balistique.

## **2 MODELISATION CLASSIQUE DES MECANISMES DE GERMINATION ET DE CROISSANCE**

Pour un composé donné et pour des températures inférieures au point de fusion  $T_m$ , le cristal est thermodynamiquement plus stable que le liquide. Cependant, lorsque l'on refroidit un liquide en dessous de  $T_m$ , la transformation du liquide vers le cristal n'est pas instantanée. La transformation de phase se produit généralement suivant un mécanisme de germination-croissance qui met en jeu deux étapes successives. Dans un premier temps, des fluctuations locales et spontanées dans le système entraînent l'apparition de germes cristallins. La croissance de ces germes est ensuite pilotée par les processus de diffusion atomique ou moléculaire.

### **➤ Germination**

L'apparition de la nouvelle phase entraîne la formation d'une interface la séparant de la phase initiale. La formation d'un noyau stable et susceptible de croître résulte, par conséquent, de la compétition entre l'énergie associée à la création de cette surface et la force motrice de transformation, reliée à la différence d'énergie libre entre les deux phases. Ainsi, l'énergie libre de Gibbs associée à la formation d'un noyau sphérique de rayon  $r$  peut s'exprimer de la manière suivante [17] :

$$\Delta G = -\frac{4}{3}\pi r^3 \Delta G_v + 4\pi r^2 \sigma \quad (1.12)$$

où  $\Delta G_v = G_v(\text{liquide}) - G_v(\text{cristal})$  est la différence d'énergie libre par unité de volume entre le liquide et le cristal et  $\sigma$ , l'énergie d'interface entre les deux phases.  $\Delta G$  présente un maximum pour une valeur critique  $r^*$  du rayon des noyaux donnée par :

$$r^* = \frac{2\sigma}{\Delta G_v} \quad (1.13)$$

La valeur  $\Delta G^*$  correspondante représente la barrière de germination. Elle s'écrit :

$$\Delta G^* = \frac{16\pi\sigma^3}{3\Delta G_v^2} \quad (1.14)$$

$\Delta G_v$  diminue quand la température augmente pour être nulle au point de fusion. Si l'on suppose que  $\sigma$  est constante, à la fois  $r^*$  et  $\Delta G^*$  augmentent avec la température. Les noyaux dont le rayon est supérieur à  $r^*$  sont stables puisque leur formation s'accompagne d'une

diminution de  $\Delta G$ . Ce terme devient même négatif lorsque  $r$  augmente. En revanche, si  $r < r^*$ , alors le terme de surface prédomine et les noyaux ne sont pas stables.

La germination finit donc par atteindre un régime stationnaire. Si l'on suppose que la concentration des noyaux de taille  $r$  suit une distribution statistique de Boltzmann, la vitesse de germination  $J(T)$  est proportionnelle à cette concentration et à la fréquence d'attachement  $\omega$  d'une molécule au noyau de taille critique. Elle peut donc se mettre sous la forme [18] :

$$J(T) = \Gamma \omega N \exp\left(-\frac{\Delta G^*}{kT}\right) \quad (1.15)$$

$\Gamma$  est une constante qui dépend faiblement de la température,  $N$  est le nombre de molécules dans le système et  $k$ , la constante de Boltzmann. Si l'on désigne par  $E$  l'énergie d'activation nécessaire au déplacement d'une molécule à l'interface du noyau, la fréquence d'attachement peut s'écrire :

$$\omega \propto \exp\left(-\frac{E}{kT}\right) \quad (1.16)$$

En conséquence, d'après les relations (1.14) et (1.15), la vitesse de germination peut se réécrire :

$$J(T) \propto N \exp\left(-\frac{E}{kT}\right) \exp\left(\frac{16\pi\sigma^3}{3\Delta G_v^2 kT}\right) \quad (1.17)$$

Les deux termes exponentiels évoluent de manière opposée avec la température. Le premier augmente avec la température alors que le second croît lorsque le sous refroidissement augmente, c'est à dire lorsque  $(T_m - T)$  augmente. En effet,  $\Delta G_v$  est nul à  $T_m$  et augmente lorsque la température diminue. La vitesse de germination passe donc par un maximum à une température inférieure à  $T_m$ . La figure 2 en donne une représentation schématique.

### ➤ Croissance

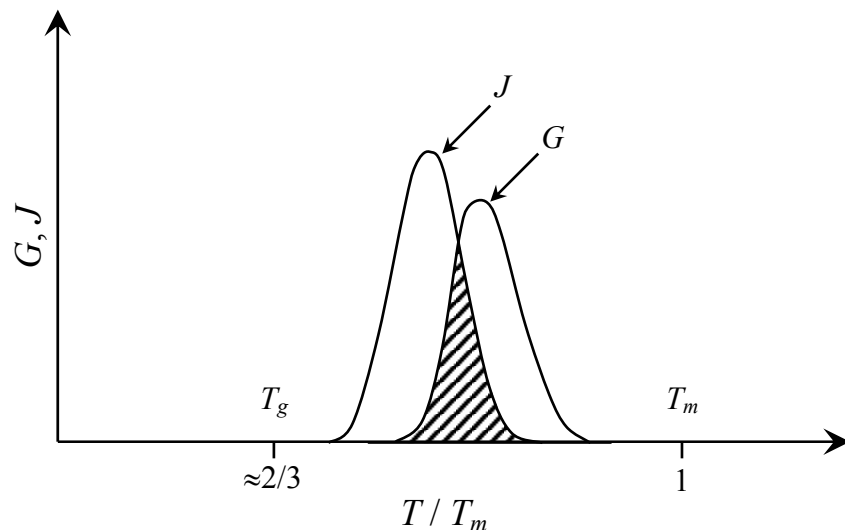
Lorsqu'un noyau stable est formé (i.e.  $r > r^*$ ), il peut continuer à croître par agrégation de nouvelles molécules. La vitesse de l'avancement de l'interface  $G(T)$  est donnée par l'expression semi-phénoménologique établie par Turnbull [19] :

$$G(T) = r p \exp\left(-\frac{A}{kT}\right) \exp\left(-\frac{V\Delta G_v}{kT}\right) \quad (1.18)$$

où  $p$  désigne la probabilité qu'un saut moléculaire se fasse dans le bon sens et  $V$  le volume moléculaire.  $A$  est la barrière d'énergie impliquée dans les mécanismes de diffusion.

Plus la température est basse, plus la dynamique des molécules est lente, ce qui ralentit le mécanisme de croissance. Par ailleurs, plus on se rapproche du point de fusion et plus la différence d'énergie libre entre le liquide et le cristal se réduit. En conséquence, la vitesse de croissance évolue de manière analogue à la vitesse de germination et présente un maximum à une température inférieure à  $T_m$ . Cette température est généralement différente de la température à laquelle la vitesse de germination est maximale.

La figure 2 donne une représentation graphique des vitesses de germination et de croissance, en fonction de la température. L'aire hachurée correspond au domaine dans lequel la cristallisation est susceptible de se produire lors du refroidissement de la phase liquide.

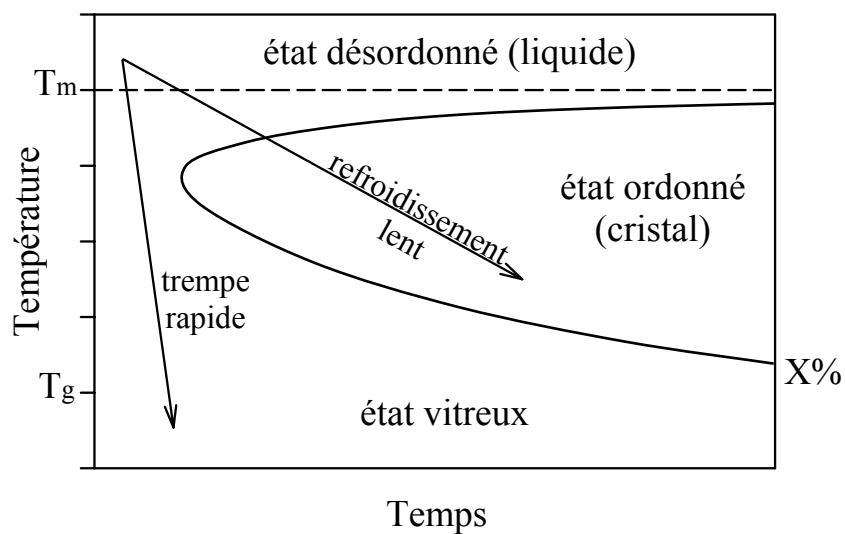


**Figure 2 :** Une représentation schématisée de l'évolution typique des vitesses de germination ( $J$ ) et de croissance ( $G$ ) cristallines en fonction de la température.  $T_m$  est la température de fusion du cristal.

### 3 LA TRANSITION VITREUSE

#### 3.1 CONDITIONS DE VITRIFICATION

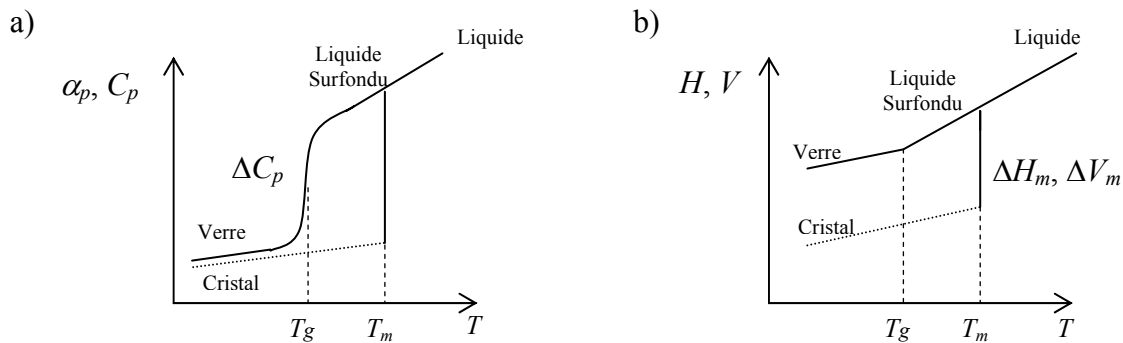
Le verre est traditionnellement obtenu par refroidissement du liquide de manière à ce que tout processus de cristallisation puisse être évité. Nous avons vu au paragraphe précédent que la cristallisation n'est pas un phénomène spontané et implique le franchissement d'une barrière énergétique. La propension d'un système à recristalliser est le résultat de la compétition entre la force motrice de la transformation ( $\Delta G$ ) et la dynamique des molécules. Dans certains cas, il est possible d'éviter la cristallisation en refroidissant le liquide suffisamment vite en dessous du domaine de température où la transformation est susceptible de se produire. La figure 3 (diagramme *T.T.T.*) montre schématiquement, en fonction de la température, le temps nécessaire à la formation d'une quantité de cristal donnée dans le liquide métastable. Pour atteindre l'état vitreux, il est donc nécessaire de traverser suffisamment vite le « nez de cristallisation » où la transformation est la plus rapide. Le système peut alors être maintenu dans un état de surfusion en équilibre interne.



**Figure 3:** Diagramme « Température – Temps – Taux de transformation » (*T.T.T.*). La ligne courbe correspond à un taux de transformation donné. Ce diagramme montre que pour atteindre l'état vitreux, il faut refroidir la phase liquide suffisamment vite pour passer le « nez » où la cristallisation est la plus rapide.

### 3.2 MANIFESTATIONS CALORIMETRIQUES DE LA TRANSITION VITREUSE

La figure 4-a montre une représentation schématique de l'évolution, en fonction de la température, de la chaleur spécifique  $C_p$  et du coefficient de dilataion  $\alpha_p$  d'un liquide refroidi dans le cas où aucune cristallisation n'intervient. A partir d'un certain degré de sous refroidissement, on observe une chute – plus ou moins prononcée sur un intervalle de température plus ou moins large – de ces deux grandeurs. Cet « accident » marque le passage du liquide métastable au verre ; il définit la *transition vitreuse calorimétrique* et se produit à une température notée  $T_g$ . Typiquement  $T_g \approx 2/3 T_m$ , où  $T_m$  est la température de fusion. Ces discontinuités observées sur  $C_p$  et  $\alpha_p$  correspondent à un changement de pente (cf. figure 4-b) dans les évolutions de l'enthalpie ( $H$ ) et du volume ( $V$ ) respectivement.



**Figure 4 :** Une représentation schématique de l'évolution, en fonction de la température, sur un liquide refroidi :

- de la chaleur spécifique  $C_p$  et du coefficient de dilataion  $\alpha_p$ ;  $\Delta C_p$  est le saut de chaleur spécifique observé à la transition vitreuse.
- de l'enthalpie  $H$  et du volume  $V$ ;  $\Delta H_m$  et  $\Delta V_m$  sont respectivement les variations d'enthalpie et de volume lors de la fusion.

Cependant, la transition vitreuse n'est pas une vraie transition de phase au sens thermodynamique. Dans le liquide sous refroidi, la diminution de la température entraîne un ralentissement de certains degrés de liberté moléculaire. A l'approche de la transition vitreuse, la mobilité devient si faible que les molécules ne peuvent plus explorer l'ensemble des configurations accessibles sur l'échelle des temps expérimentaux imposée par la vitesse de refroidissement. De ce fait, les réarrangements structuraux nécessaires au maintien de l'équilibre interne du liquide ne sont plus possibles, le système devient non ergodique et passe à l'état vitreux.  $T_g$  est la température où typiquement, les temps caractéristiques des relaxations structurales sont de l'ordre de 100 secondes. Le saut de chaleur spécifique traduit le gel de ces degrés de liberté moléculaire. Dans le verre, la chaleur spécifique est généralement très voisine de celle du cristal à la même température, ce qui indique que pratiquement seuls les modes de vibrations sont conservés.



A ce ralentissement structural est associée une augmentation de la viscosité du liquide d'environ 15 ordres de grandeur entre la température de fusion et  $T_g$ . La relation de Maxwell permet de relier simplement la viscosité  $\eta$  au temps de relaxation structural  $\tau$  :

$$\eta = G_{\infty} \tau \quad (1.19)$$

où  $G_{\infty}$  représente le module de cisaillement à fréquence infinie. Il est ainsi équivalent de définir  $T_g$  comme étant la température à laquelle la viscosité correspond à un temps de relaxation de 100 secondes. Pour la plupart des systèmes formateurs de verre, la viscosité est de l'ordre de  $10^{13}$  poises à la transition vitreuse.

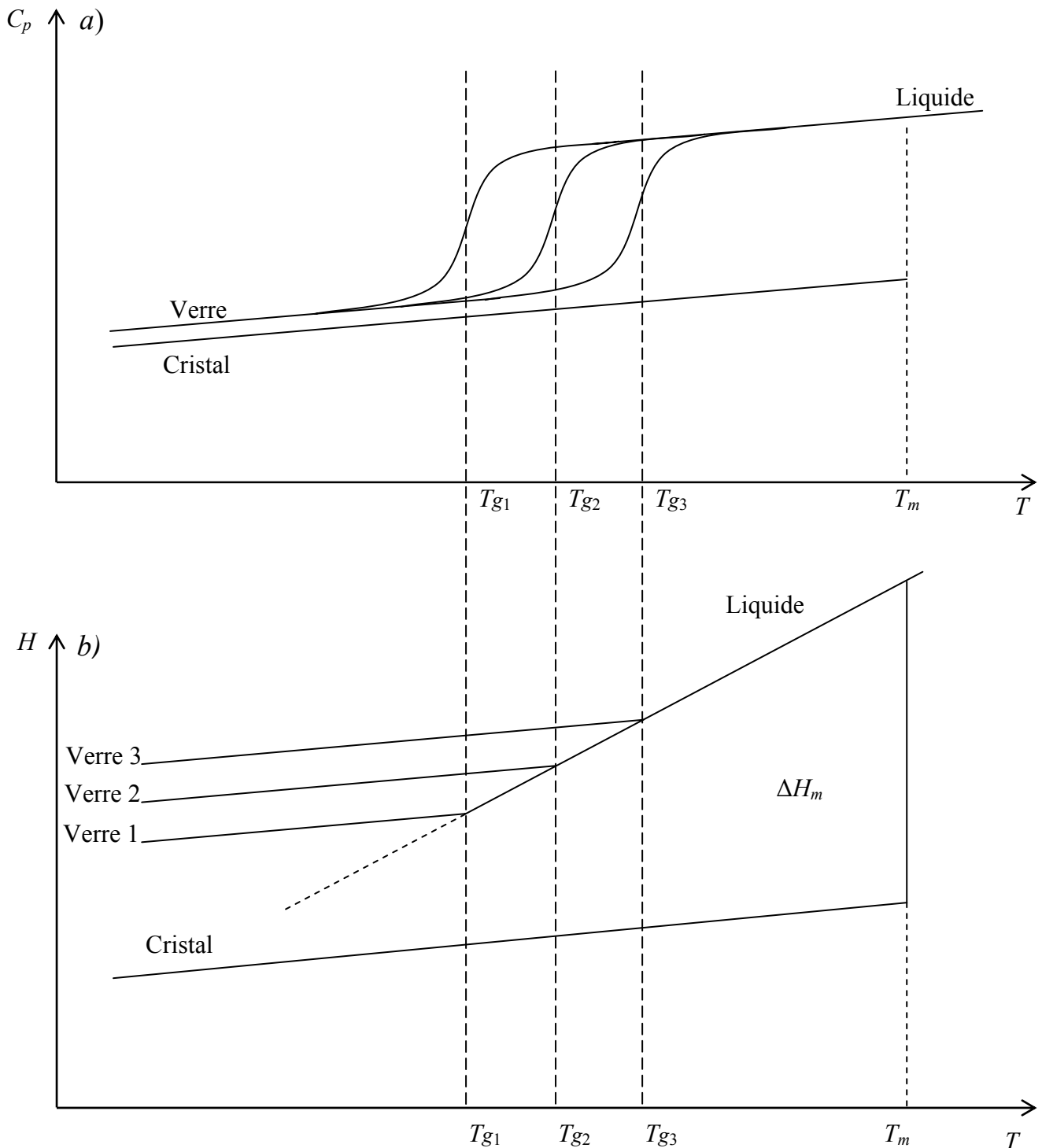
Par conséquent, la transition vitreuse est un phénomène cinétique correspondant au croisement de l'échelle des temps propres à l'expérience avec celle des temps caractéristiques des relaxations structurales. La valeur de  $T_g$  dépend ainsi de la vitesse de refroidissement. Le liquide peut, en effet, être maintenu en équilibre interne à plus basse température lorsqu'il est refroidi plus lentement. Ainsi,  $T_g$  est d'autant plus faible que la vitesse de refroidissement est petite (cf. figure 5). Typiquement,  $T_g$  se décale de 3 à 5°C pour une variation de la vitesse d'un ordre de grandeur.

### 3.3 PROPRIETES DES MATERIAUX VITREUX

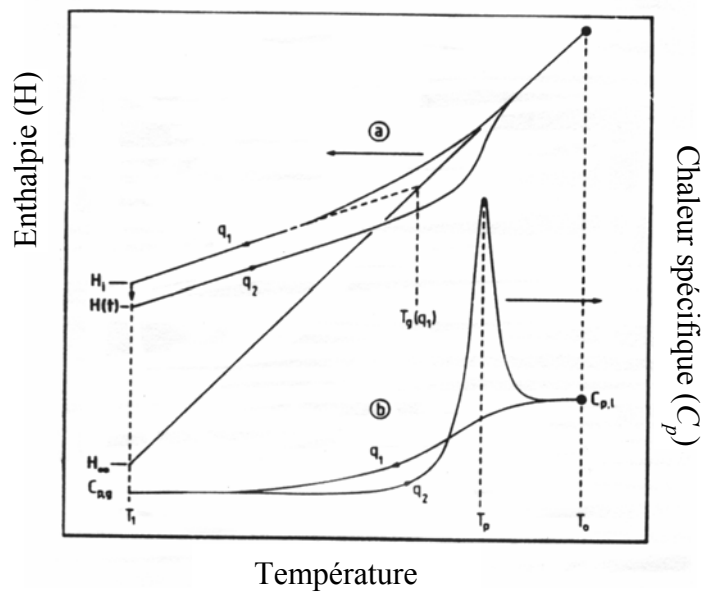
En dessous de  $T_g$ , les matériaux amorphes sont à l'état de verre. Même si du point vue structural, ils ne présentent pas d'ordre à longue portée, leur viscosité correspond à celle d'un solide cristallin (plus de  $10^{13}$  poises). Comme les cristaux, les verres sont caractérisés par un module de cisaillement élevé et des mouvements de vibrations moléculaires rapides, les mouvements de translation et de rotation étant gelés. Cependant, l'état vitreux n'est pas à l'équilibre thermodynamique.

- De nombreuses grandeurs physiques dépendent de la manière dont le verre a été préparé. De même que pour la valeur de  $T_g$ , l'enthalpie, l'entropie ou le volume sont d'autant plus élevés que la vitesse à laquelle a été refroidi le liquide est importante (cf. figure 5).
- En dessous de  $T_g$ , le système tend à regagner son état d'équilibre, en l'occurrence le liquide métastable ; il s'agit du *phénomène de vieillissement des verres*. Si la température n'est pas trop basse, on peut observer des processus lents de relaxation de l'enthalpie, du volume, ...

Cette relaxation se manifeste au réchauffage du verre, par l'apparition d'un endotherme caractéristique qui accompagne le saut de  $C_p$ . Ce phénomène est illustré sur la figure 6.



**Figure 5** : L'évolution, en fonction de la température, de la chaleur spécifique  $C_p$  (a) et de l'enthalpie  $H$  (b) d'un liquide refroidi à différentes vitesses. Le verre 3 a été obtenu avec une vitesse de refroidissement supérieure à celle du verre 2, elle-même supérieure à celle utilisée pour préparer le verre 1. Cette figure montre que plus la vitesse de refroidissement est grande, plus la transition vitreuse se situe à haute température et plus l'enthalpie du verre est élevée.



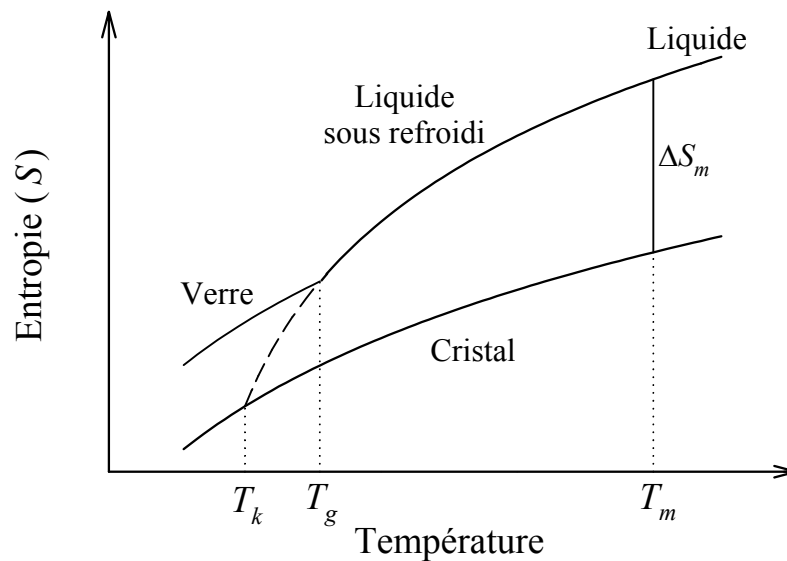
**Figure 6 :** [20] L'évolution en fonction de la température de l'enthalpie (a) et de la chaleur spécifique (b) d'un liquide au refroidissement ( $q_1$ ) et au réchauffage après un vieillissement d'une durée  $t$  en dessous de  $T_g$  ( $q_2$ ). Dans le domaine vitreux, le système relaxe vers son état d'équilibre, l'enthalpie tend à regagner le niveau du liquide sous refroidi. Au réchauffage, ce phénomène se manifeste par la présence d'un endotherme qui accompagne le saut de  $C_p$  à la transition vitreuse. Il correspond au rattrapage de l'enthalpie relaxée au cours du vieillissement sous  $T_g$ , la pente de la courbe représentative de  $H$  devenant plus grande à la transition vitreuse.

### 3.4 MISE EN EVIDENCE D'UNE « CRISE » ENTROPIQUE

A la température de fusion, l'entropie du liquide est supérieure à celle du cristal. La figure 7 donne une représentation schématique de l'évolution en température de l'entropie sur un système vitrifiable. Puisque la chaleur spécifique du liquide est supérieure à celle du cristal à une température donnée, au refroidissement, l'entropie du liquide décroît plus rapidement que celle du cristal. Par conséquent, l'extrapolation, dans le domaine vitreux, de la courbe représentative de l'entropie du liquide permet de définir une température positive, notée  $T_K$ , en dessous de laquelle, l'entropie du liquide (désordonné) devient inférieure à celle du cristal (ordonné). Le changement de la pente sur la courbe représentative de l'entropie qui se produit à  $T_g$  permet d'éviter cette situation paradoxale qui, si elle se produisait, entraînerait une violation du troisième principe de la thermodynamique.

En effet, si les lois de la thermodynamique ne fournissent aucune restriction quant au signe de la différence entre l'entropie du liquide et celle du cristal, la définition statistique de Boltzmann ( $S = k \ln \Omega$ ) impose en revanche à l'entropie d'être toujours positive. Or, il est établi que celle du cristal s'annule à l'approche de  $T = 0$  K. L'entropie extrapolée du liquide sous refroidi ne peut donc pas être inférieure à celle du cristal en dessous de  $T_K$ . Cette

observation a été réalisée pour la première fois par Kauzmann en 1948 [21] et constitue un paradoxe non résolu à l'heure actuelle. Une des difficultés qui complique la recherche d'une solution réside dans le fait que la température de Kauzmann  $T_K$  n'est pas accessible expérimentalement à cause de la vitrification qui intervient systématiquement à plus haute température. Il serait en effet nécessaire de refroidir le liquide infiniment lentement pour le maintenir en équilibre, à chaque instant, jusqu'à cette température.



**Figure 7 :** Une représentation schématique de l'évolution, en fonction de la température, de l'entropie d'un liquide en parallèle avec celle du cristal.  $\Delta S_m$  représente l'entropie de fusion. Lorsque l'on prolonge la courbe de l'entropie du liquide surfondu en dessous de  $T_g$ , elle coupe celle du cristal à la température de Kauzmann,  $T_K$ .

Différents scénarii ont toutefois été proposés pour tenter de résoudre cette crise entropique. Le premier a été avancé par Kauzmann. Il suggère que des sous refroidissements profonds entraînent une chute de la barrière de cristallisation, causée par une diminution de la taille critique des noyaux (cf. § 2 de ce chapitre). La cristallisation du liquide métastable serait donc inévitable avant d'atteindre le point d'isoentropie  $T_K$ , si toutefois on parvenait à éviter la transition vitreuse. La température de Kauzmann peut être considérée alternativement comme une limite absolue en dessous de laquelle, à l'équilibre thermodynamique, le liquide ne peut exister. Par ailleurs, il a été suggéré qu'à l'approche de cette température, le système échapperait à la crise entropique au cours d'une transition d'équilibre (du second ordre) [22], pour former un verre idéal qui consisterait en une phase désordonnée de très faible entropie configurationnelle. Cette hypothèse est aujourd'hui contestée [23].

### 3.5 DYNAMIQUE DES SYSTEMES FORMATEURS DE VERRE

La compréhension de l'évolution, en fonction de la température, des processus de relaxation au-dessus de  $T_g$  demeure l'un des problèmes majeurs de la physique de la matière condensée. Les différents types d'évolutions dynamiques sont utilisés pour classer les systèmes formateurs de verre.

#### ➤ **Comportements non arrhéniens<sup>1</sup>**

Pour la plupart des verres d'oxyde, tels que la silice, les temps caractéristiques de la relaxation structurale suivent généralement une loi d'Arrhenius en fonction de la température :

$$\tau_\alpha = \tau_0 \exp\left(\frac{E}{T}\right) \quad (1.20)$$

où  $\tau_0$  correspond au temps caractéristique des modes de vibrations et  $E$  est une constante qui représente la barrière énergétique impliquée dans les mécanismes de réarrangements structuraux. L'évolution de la viscosité dans ces systèmes est analogue.

En revanche, pour les autres liquides formateurs de verre et en particulier pour les composés organiques, on observe, à l'approche de la transition vitreuse, une augmentation dramatique des coefficients de transport qui semblent diverger à une température notée  $T_0$ . La dépendance en température des temps caractéristiques de la relaxation structurale est alors décrite de manière empirique par la loi de Vogel-Fulcher-Tamman (V.F.T.) :

$$\tau_\alpha = \tau_0 \exp\frac{B}{T - T_0} \quad (1.21)$$

Dans cette expression,  $B$  est une constante et  $\tau_0$  a la même signification que dans la relation 1.20. Cependant, il est généralement observé que cette loi ne permet pas de décrire correctement la dynamique des systèmes formateurs de verre sur un large intervalle de température, allant de  $T_g$  jusqu'à la fusion.

<sup>1</sup> Une dynamique est qualifiée de « non arrhénienne » lorsque l'évolution en température du temps caractéristique du processus ne suit pas une loi d'Arrhénius.

### ➤ Comportement non exponentiel des relaxations

Le comportement non arrhénien est corrélé au caractère non exponentiel des processus de relaxation [24]. La fonction de réponse temporelle d'un liquide sous refroidi  $\phi(t)$  à une perturbation extérieure (changement de température, pression, application d'un champ, ...) peut généralement s'exprimer à l'aide de la fonction de Kohlrausch-William-Watt (K.W.W.) [25] ou « exponentielle étirée » :

$$\phi(t) = \exp\left(\frac{-t}{\tau_{KWW}}\right)^\beta \quad (1.22)$$

Où  $\beta$  est un paramètre compris entre 0 et 1. Ce comportement signifie que, à la différence d'un processus de type Debye, il existe une distribution des temps caractéristiques associés à la relaxation structurale dans ces systèmes. Il a été observé que des valeurs faibles de  $\beta$  sont associées à des indices de fragilité importants [26].

### ➤ Classification fort / fragile

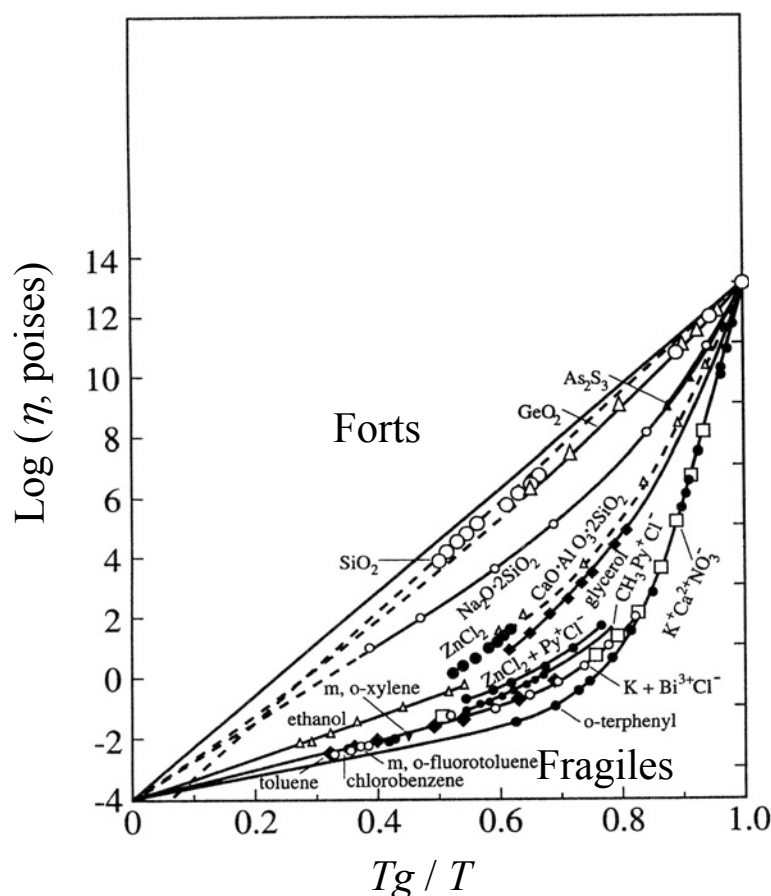
Il a été proposé de classer les systèmes formateurs de verre selon le caractère plus ou moins non arrhénien de leur comportement dynamique. La figure 8, tirée de la référence [27] présente, pour différents composés, la courbe représentative de l'évolution du logarithme de la viscosité (qui est proportionnelle au temps de relaxation, cf. relation 1.19) en fonction de l'inverse de la température renormalisée par rapport à  $T_g$ . La pente de la courbe à  $T_g$  permet de définir un indice dit de « fragilité » de la façon suivante [26] :

$$m = \left( \frac{d(\log \tau)}{d(T_g / T)} \right)_{T=T_g} \quad (1.23)$$

Ce paramètre permet de quantifier l'évolution de la mobilité moléculaire (ou de la viscosité) à l'approche de la transition vitreuse.

Les liquides formateurs de verre sont dits « **forts** » lorsque leur indice de fragilité est faible ( $m \approx 16$ ). Ils sont caractérisés par une évolution des temps de relaxation quasiment arrhénienne. Il s'agit essentiellement des systèmes présentant des interactions atomiques fortes et à courte distance, telles des liaisons de type covalentes. Les énergies de ces liaisons sont, dans ces systèmes, généralement proches des énergies d'activation des relaxations

structurales. Les verres d'oxyde ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{GeO}_2$ ) ou d'halogénures appartiennent à cette catégorie.



**Figure 8 :** [27] L'évolution du logarithme de la viscosité de certains liquides formateurs de verre en fonction de l'inverse de la température renormalisée par rapport à  $T_g$ . Les systèmes qui présentent un comportement arrhénien se classent parmi les verres « forts » ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{GeO}_2$ ). Ceux dont le comportement est fortement non arrhénien sont dits « fragiles » (orthoterphenyl).

Les liquides formateurs de verre pour lesquels l'indice de fragilité est élevé sont dits « **fragiles** ». Dans cette catégorie, on trouve les polymères ainsi que les liquides moléculaires. Certains composés peuvent présenter des énergies d'activation apparentes très grandes près de la transition vitreuse (de l'ordre de 500 kJ/mol), ce qui correspond à une augmentation des temps de plus d'une décade, pour une diminution de la température de 3 à 5°C [28]. Cependant, dans ces composés, les molécules sont généralement reliées par des interactions faibles et non directionnelles. Par ailleurs, dans certains cas, des liaisons hydrogène se forment entre les molécules, c'est le cas notamment des alcools qui présentent des indices de fragilité intermédiaires.

Les énergies d'activation observées sont donc largement supérieures aux énergies de liaisons intermoléculaires. Cela suggère que des régions de réarrangements coopératifs se développent au sein du système. Les mouvements ou les réorganisations de ces régions, dont la taille augmente lorsque la température diminue, sont supposés être à l'origine du comportement non arrhénien des relaxations structurales. L'existence d'hétérogénéités dans ces systèmes pourrait expliquer les faibles valeurs du coefficient de non exponentialité  $\beta$  associées aux liquides fragiles (cf. § précédent).

### 3.6 CORRELATION ENTRE LES APPROCHES THERMODYNAMIQUES ET CINETIQUES

Le modèle d'Adam-Gibbs [29] permet d'établir une relation entre le comportement dynamique des matériaux formateurs de verre et l'entropie de ces systèmes. Ce modèle est fondé sur l'hypothèse de l'existence des « régions de réarrangements coopératifs ». Selon la définition originale d'Adam-Gibbs [29], il s'agit de sous-ensembles de molécules qui peuvent, indépendamment de leur environnement, se réorganiser dans une nouvelle configuration sous l'action d'une fluctuation de l'énergie. Le modèle fait le lien entre la probabilité que cette transition se produise et l'entropie configurationnelle  $S_c(T)$  du liquide, c'est à dire la partie de l'entropie qui ne concerne que les mouvements moléculaires de grande amplitude et qui gèlent à  $T_g$ . En première approximation,  $S_c(T)$  correspond à la différence entre l'entropie du liquide et celle du cristal à la température  $T$ . Adam et Gibbs ont ainsi montré que l'évolution en température des temps caractéristiques de la relaxation structurale pouvait s'écrire de la manière suivante :

$$\tau(T) = A \exp\left(\frac{C}{T S_c(T)}\right) \quad (1.24)$$

où  $C$  est une constante qui dépend faiblement de la température. Cette relation montre que les temps caractéristiques des réarrangements structuraux peuvent être directement déterminés à partir de l'entropie configurationnelle du système.



Dans le domaine du liquide en équilibre,  $S_c(T)$  peut être obtenue à partir de la relation suivante :

$$S_c(T) = \int_{T_A}^T \frac{C_{p\,conf}}{T} dT \quad (1.25)$$

où  $C_{p\,conf}$  est la partie configurationnelle de la chaleur spécifique et  $T_A$  est une température pour laquelle l'entropie est nulle. Il est couramment admis que  $C_{p\,conf}$  peut être assimilée à la différence entre la chaleur spécifique du liquide et celle du cristal. En dehors des polymères, cette quantité varie généralement en fonction de l'inverse de la température, soit  $C_{conf} = K / T$ , avec  $K$  constant [30]. En combinant les relations 1.24 et 1.25, on obtient :

$$\tau(T) = A \exp\left(\frac{DT_A}{T - T_A}\right) \quad (1.26)$$

avec  $D = C / K$ . Cette relation est de la même forme que la loi de V.F.T. (relation 1.21). Cette analogie semble montrer que la température, où les temps de relaxation semblent tendre vers l'infini, coïncide avec celle où l'entropie configurationnelle s'annule. Si l'on admet que l'extrapolation utilisée au paragraphe 3-4 pour déterminer la température d'isoentropie est correcte, alors  $T_K$  et  $T_\theta$  sont équivalentes.

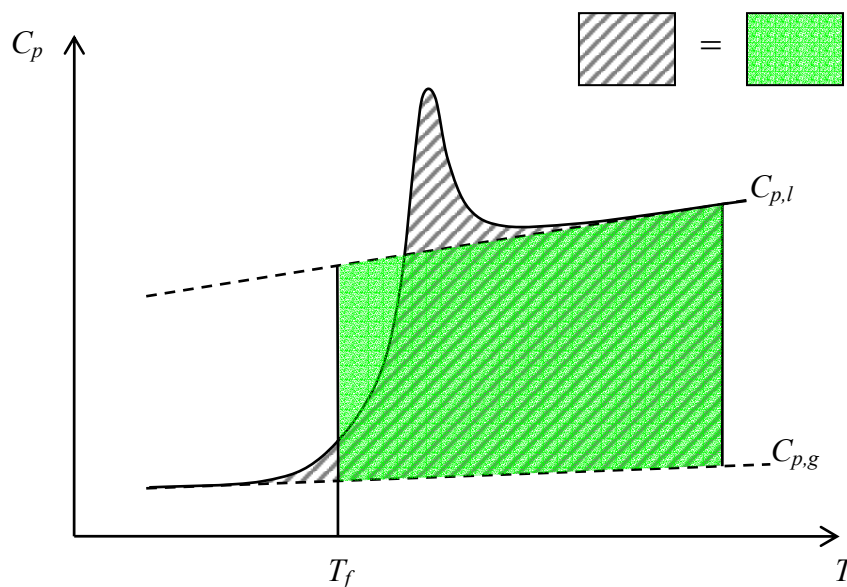
### 3.7 TEMPERATURE FICTIVE

Les relations établies au paragraphe précédent ne s'appliquent pas dans le domaine vitreux qui est un état hors équilibre. C'est pourquoi, la notion de température fictive  $T_f$  a été introduite afin de décrire la dynamique dans les verres. Elle est définie comme étant la température à laquelle une grandeur thermodynamique mesurée dans le verre posséderait la même valeur dans le liquide en équilibre. Notons que puisque le verre relaxe constamment,  $T_f$  varie avec le temps de vieillissement du verre en dessous de  $T_g$ . Dans le liquide, au-dessus de  $T_g$ , la température fictive est par définition confondue avec la température macroscopique du système à l'équilibre.

La température fictive peut être définie à partir de la relation suivante :

$$H(T) = H_l(T_f) - \int_T^{T_f} C_{p,g}(T') dT' \quad (1.27)$$

Où  $H(T)$  est l'enthalpie mesurée,  $H_l$  l'enthalpie extrapolée du liquide et  $C_{p,g}(T)$  la chaleur spécifique extrapolée du verre.  $T_f$  se calcule donc à partir d'une condition d'égalité d'aires sur la courbe de la chaleur spécifique enregistrée au réchauffage du verre [31] (cf. figure 9).



**Figure 9 :** Une représentation schématique de l'évolution en fonction de la température de la chaleur spécifique mesurée au réchauffage d'un verre au voisinage de  $T_g$ .  $C_{p,g}$  est la chaleur spécifique extrapolée du verre et  $C_{p,l}$ , celle du liquide. La température fictive du verre est telle que les deux aires hachurées soient égales.

La relaxation structurale associée au vieillissement du verre donne lieu, au réchauffage, à un endotherme qui se superpose au saut de  $C_p$  et dont l'amplitude augmente avec le vieillissement. Il en résulte une décroissance de la température fictive, qui tend vers  $T$  quand l'équilibre est approché.

En utilisant ce formalisme, la relation 1.25 décrivant la dépendance en température de l'entropie configurationnelle peut donc, dans le domaine vitreux, se réécrire de la façon suivante :

$$S_{c\text{ verre}}(T) = S_{c\text{ liquide}}(T_f) = \int_{T_A}^{T_f} \frac{C_{p\text{ conf}}}{T} dT \quad (1.28)$$

en combinant les relations 1.24 et 1.28, on obtient :

$$\tau(T, T_f) = A \exp\left(\frac{DT_A}{T - (T/T_f)T_A}\right) \quad (1.29)$$

Cette expression permet de décrire la dépendance en température des temps de relaxation dans le verre.

Le temps de relaxation dans le verre est donc intermédiaire entre deux limites. La limite supérieure est donnée par le prolongement de la dynamique à l'équilibre (comportement V.F.T.), la limite inférieure correspond au prolongement arrhénien des temps caractéristiques mesurés dans le liquide à  $T_g$ .

Au voisinage de  $T_K$ , où les temps de relaxation sont supposés être infinis dans le liquide à l'équilibre, ils sont de l'ordre de 3 à 5 ans dans le domaine vitreux, d'après les mesures de relaxation de l'enthalpie. Cette faible mobilité résiduelle est une conséquence du gel de l'entropie configurationnelle à  $T_g$ . En supposant que les processus, tels que la cristallisation soient directement corrélés à la cinétique des réarrangements structuraux, il est généralement admis que les matériaux amorphes conservés en dessous de leur  $T_K$  sont stables. Cette température se situe généralement une cinquantaine de degrés environ en dessous de la température de transition vitreuse calorimétrique [32].

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Türk, *Formation of small organic particles by RESS: experimental and theoretical investigation*, J. of Supercritical Fluids, **15** (1999), 79-89.
- [2] T.P. Shakhshneider and V.V. Boldyrev, *Mechanochemical synthesis and mechanical activation of drugs*, « Reactivity of molecular Solids », John Wiley & Sons Ltd, (1999).
- [3] J. Font, J. Muntasell, E. Cesari, *Amorphization of organic compounds by ball milling*, Matr. Res. Bull., **32-12** (1997), 1691-1696.
- [4] I. Tsukushi, O. Yamamuro, T. Matsuo, *Solid state amorphization of organic molecular crystals using a vibrating mill*, Solid State Comm., **94** (1995), 1013-1018.
- [5] N. Kaneniwa, M. Otsuka, *Effect of seed crystals on solid-state transformation of polymorphs of chloramphenicol palmitate during grinding*, J. Pharm. Sc., **75-5** (1986), 506-511.
- [6] T.P. Shakhshneider, *Phase transformations and stabilization of metastable states of molecular crystal under mechanical activation*, Solid State Ionics, **101-103** (1997), 851-856.
- [7] J.S. Benjamin, *Dispersion strengthened superalloys by mechanical alloying*, Metall. Trans., **1** (1970), 2943-2951.
- [8] C.C. Koch, O.B. Cavin, C.G. McKamey, J.O. Scarbourg, *Preparation of "amorphous"  $Ni_{60}Nb_{40}$  by mechanical milling*, Appl. Phys. Lett., **43** (1983), 1017-1019.
- [9] Y. Chen, M. Bibole, R. Le Hazif, G. Martin, *Ball-milling-induced amorphisation in  $Ni_xZr_y$  compounds : a parametric study*, Phys. Rev. B, **48-1** (1993), 14-25.
- [10] E. Gaffet, *Planetary ball-milling : an experimental parameter phase diagram*, Mater. Sci. Eng, **A132** (1991), 181-193.
- [11] P. Pochet, E. Tominez, L. Chaffron, G. Martin, *Order-disorder transformation in Fe-Al under ball milling*, Phys. Rev. B, **52-6** (1995), 4006-4016.
- [12] G. Martin, P. Bellon, *Driven alloys*, Solid State Phys., **50** (1997), 189-331.
- [13] G. Martin, *Phase stability under irradiation: ballistic effects*, Phys. Rev. B, **30-3** (1984), 1424-1436.

- [14] P.R. Okamoto, N.Q. Lam, L.E. Rehn, *Physics of crystal to glass transformations*, Solid State Physics, **52** (1999).
- [15] H.J. Fecht, *Defect-induced melting and solid state amorphization*, Nature, **356** (1992), 133-135.
- [16] L. Chaffron, Y. Le Bouar, G. Martin, *Driven phase transformation : a useful concept for wear studies ?* C. R. Acad. Sc. Paris, **t.2** série IV (2001), 749-759.
- [17] P. Papon, J. Leblond, *Thermodynamique des états de la matière*, Hermann (1990).
- [18] I. Gutzow, J. Schmelzer, *The vitreous state*, Springer (1995).
- [19] D. Turnbull, *Phase Changes*, Solid State Phys., **3** (1956), 225-306.
- [20] J. Zarzycki, *Les verres et l'état vitreux*, Masson (1982).
- [21] W. Kauzmann, *The nature of the glassy state and the behaviour of liquids at low temperature*, Chem. Rev., **43** (1948), 219-255.
- [22] C.A. Angell, *Entropy and fragility in supercooled liquids*, J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol. **102** (1997), 171-185.
- [23] F.H. Stillinger, *Supercooled liquids, glass transitions and the Kauzmann paradox*, J. Chem. Phys., **88-12** (1988), 7818-7825.
- [24] R. Böhmer, *Non-linearity and non-exponentiality of primary relaxations*, J. Non-Cryst. Solids, **172-174** (1994), 628-634.
- [25] J.M. Hutchinson, M.D. Ingram and A.J. Pappin, *Structural recovery in silver iodide containing glasses: illustration of the use of the peak-shift method for the evaluation of the Narayanaswamy parameter  $x$* , J. Non-Cryst. Solids, **131-133** (1991), 483-487.
- [26] R. Böhmer, K.L. Ngai, C.A. Angell, D.J. Plazek, *Nonexponential relaxations in strong and fragile glass formers*, J. Chem. Phys., **99-5** (1993), 4201-4209.
- [27] C.A. Angell, *Relaxation in liquids, polymers and plastic crystals – strong / fragile patterns and problems*, J. Non Cryst Solids, **131-133** (1991), 13-31.
- [28] M.D. Ediger, C.A. Angell, S.R. Nagel, *Supercooled liquids and glasses*, J. Phys. Chem., **100** (1996), 13200-13212.
- [29] G. Adam, J.H. Gibbs, *On the temperature dependence of cooperative relaxation properties in glass-forming liquids*, J. Chem. Phys., **43-1** (1965), 139-146.

- [30] I.M. Hodge, *Adam-Gibbs formulation of enthalpy relaxation near the glass transition*, J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol., **102** (1997), 195-205.
- [31] C.T. Moynihan, A.J. Easteal, M.A. DeBolt, *Dependence of the Fictive Temperature of Glass on Cooling Rate*, J. Am. Ceram. Soc., **59** (1976), 12-16.
- [32] S.L. Shamblin, X. Tang, L. Chang, B.C. Hancock, M.J. Pikal, *Characterization of the time scales of molecular motion in pharmaceutically important glasses*, J. Phys. Chem. B, **103** (1999), 4113-4121.







**CHAPITRE 2 :**  
**L'INDOMETHACINE**

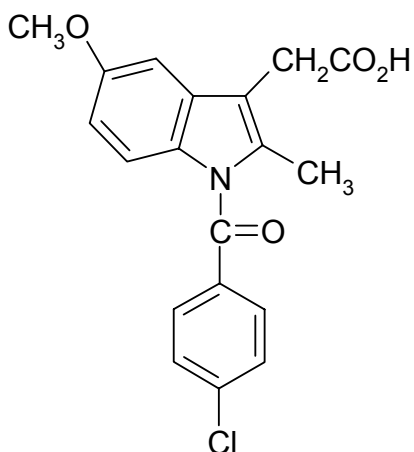


## CHAPITRE 2 : L'INDOMETHACINE

Au cours de ce chapitre, nous rappelons les principales caractéristiques de l'indométhacine, composé sur lequel ont été menées les investigations présentées dans la suite de ce mémoire.

Nous commencerons par énumérer quelques unes des applications de ce produit dans le domaine pharmaceutique. Ensuite, nous donnerons les propriétés structurales et thermodynamiques des différentes formes cristallines. Nous finirons par décrire la dévitrification de ce composé en fonction du traitement thermique appliqué à l'état amorphe.

L'indométhacine est un composé moléculaire dérivé de l'indole ( $C_8H_7N$ ) dont la désignation chimique est l'acide 1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1H-indole-3-acétique. Ce produit est pratiquement insoluble dans l'eau et faiblement soluble dans l'alcool. Sa formule chimique est  $C_{19}H_{16}ClNO_4$  et son poids moléculaire est de  $357.79 \text{ g.mol}^{-1}$ . La figure 1 donne une représentation schématique de la molécule.



**Figure 1** : Représentation schématique de la molécule d'indométhacine.

# **1 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES**

L'indométhacine fait partie de la classe des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, elle est notamment utilisée pour ses propriétés analgésiques et antipyrétiques (contre la fièvre) [1]. Son efficacité est reconnue dans le traitement des rhumatismes abarticulaires ou inflammatoires, l'arthrose, l'arthrite, la spondylarthrite ankylosante ou encore la goutte [2]. Elle est cependant moins employée aujourd'hui pour ces pathologies à cause des effets secondaires gastro-intestinaux qu'elle engendre lors d'une administration orale (ulcération, voire perforation ou hémorragie) [3]. Toutefois, ce composé reste largement utilisé comme modèle dans la recherche pharmaceutique [4] et fait l'objet de nombreuses études concernant d'autres applications thérapeutiques sous une forme d'administration différente. L'indométhacine possède notamment des propriétés tocolytiques [5], c'est à dire inhibitrices des contractions utérines. Elle est employée pour la prévention des accouchements prématurés mais son utilisation reste sujette à controverse [6]. En outre, de récents travaux ont mis en évidence une possible activité de l'indométhacine contre certaines cellules cancéreuses, elle pourrait ainsi être utilisée dans le traitement du cancer du colon [7].

## **2 CARACTERISTIQUES STRUCTURALES DES FORMES CRISTALLINES**

A l'état cristallin, l'indométhacine existe sous trois variétés polymorphiques couramment notées  $\alpha$ ,  $\delta$  et  $\gamma$ . Quelques solvates sont également connus [8].

La forme  $\gamma$  est disponible dans le commerce. Nous l'avons obtenue chez Fluka avec une pureté supérieure à 99 %. N'étant pas hygroscopique, la manipulation de l'échantillon cristallin ne nécessite pas de précaution particulière. Andronis et al [9] ont, en effet, montré que l'absorption d'eau est négligeable dans une atmosphère dont l'humidité relative est de 70%.

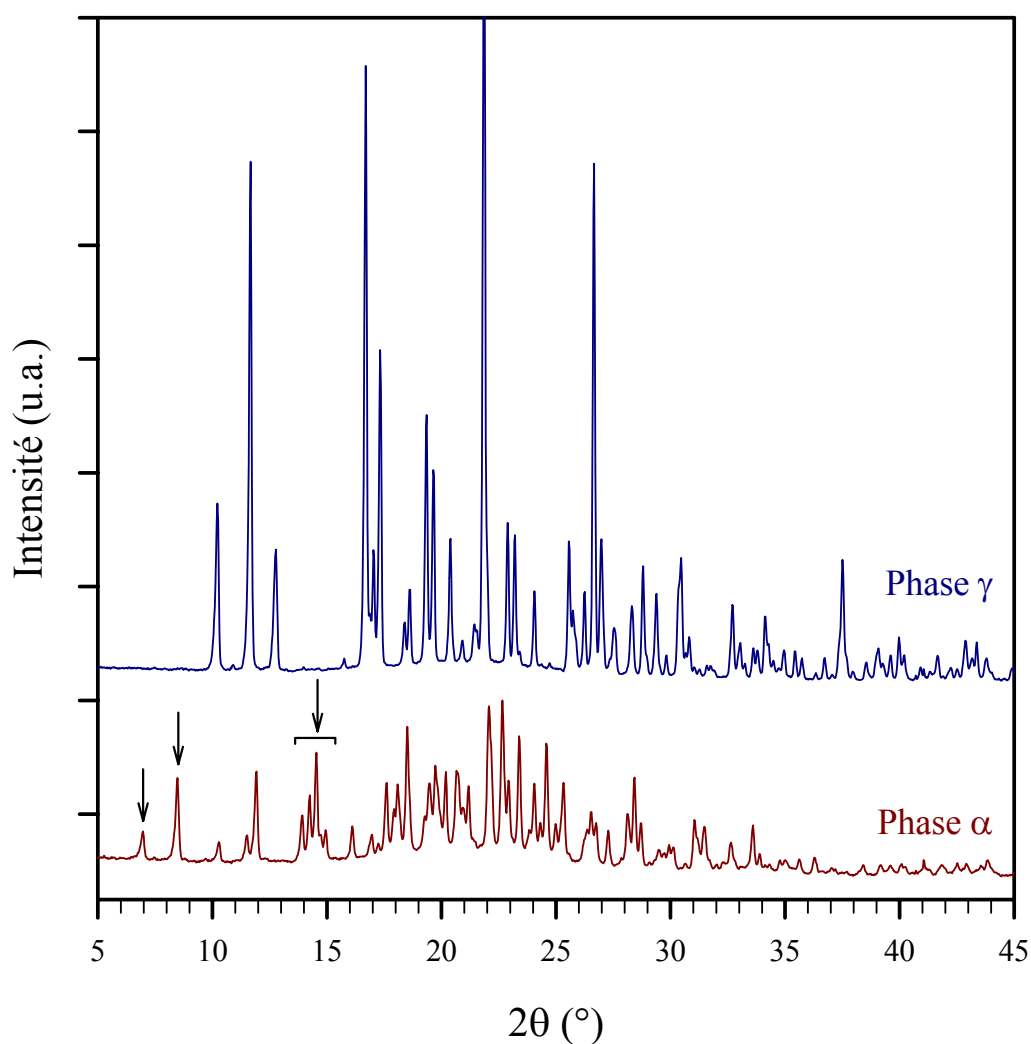
La phase  $\alpha$  de l'indométhacine peut être préparée selon la méthode décrite par Kaneniwa et al [10]. La poudre commerciale est d'abord dissoute en excès dans l'éthanol à 80°C, puis filtrée, pour obtenir une solution sursaturée. La forme  $\alpha$  précipite par addition d'eau distillée à température ambiante. Le solide obtenu est récupéré par filtration, puis séché sous vide. L'opération est répétée trois fois. Les analyses de l'échantillon par diffraction des

rayons X (cf. figure 2) et par DSC (cf. figure 4) ne révèlent la présence d'aucune autre phase cristalline résiduelle.

La forme cristalline  $\delta$  a été mise en évidence par Borka [11]. Elle apparaît après plusieurs heures de recuit du liquide sous refroidi entre 70°C et 90°C.

Les structures cristallographiques des phases  $\gamma$  et  $\alpha$  sont connues [12, 13]. Ces deux variétés polymorphiques forment un système monotrope dans lequel la forme  $\gamma$  est la plus stable sur l'ensemble du domaine de température situé en dessous du point de fusion [14].

La figure 2 présente les diagrammes de diffraction des rayons X obtenus sur les deux formes cristallines  $\alpha$  et  $\gamma$  de l'indométhacine entre 5 et 45° en échelle  $2\theta$ . Ils serviront ultérieurement de référence pour l'identification des phases en présence dans les échantillons.



**Figure 2:** Les diagrammes de diffraction des rayons X des deux phases cristallines  $\alpha$  et  $\gamma$  de l'indométhacine entre 5 et 45° en échelle  $2\theta$ . Ces enregistrements ont été effectués à l'aide du dispositif expérimental décrit dans l'annexe I. Les temps de pose sont de 17 heures pour les deux échantillons. Les raies indiquées par les flèches permettent d'identifier sans ambiguïté la phase  $\alpha$ .

- La phase  $\gamma$  cristallise dans un réseau triclinique centro-symétrique dont le groupe d'espace est  $P\bar{1}$  [12]. La maille contient deux molécules symétriques par rapport au centre d'inversion.

- La phase  $\alpha$  de l'indométhacine présente une symétrie monoclinique dont le groupe d'espace est  $P2_1$  [13]. La structure cristallographique est caractérisée par la présence, dans l'unité asymétrique, de trois molécules ayant des conformations différentes.

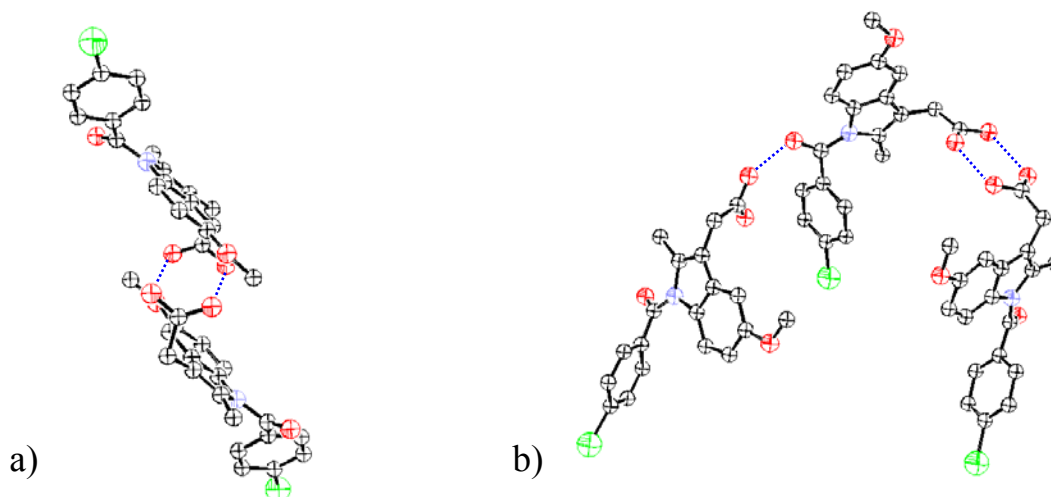
Les paramètres cristallographiques respectifs sont rassemblés dans le tableau 1. Ces données seront utilisées pour l'analyse des figures de diffraction. Les densités indiquées dans ce tableau ont été calculées à partir des paramètres structuraux, elles sont très proches des valeurs expérimentales [14]. A notre connaissance, la structure cristalline de la forme  $\delta$  n'a pas été résolue.

| Phase    | Groupe d'espace             | Z | Paramètres de maille                        |  | Densité (g.cm <sup>-3</sup> ) |
|----------|-----------------------------|---|---|--|-------------------------------|
| $\gamma$ | $P\bar{1}$<br>(triclinique) | 2 | a = 9.295 Å<br>b = 10.969 Å<br>c = 9.742 Å  | $\alpha = 69.38^\circ$<br>$\beta = 110.79^\circ$<br>$\gamma = 92.78^\circ$ | 1.37                          |
| $\alpha$ | $P2_1$<br>(monoclinique)    | 6 | a = 5.462 Å<br>b = 25.310 Å<br>c = 18.152 Å | $\alpha = 90^\circ$<br>$\beta = 94.38^\circ$<br>$\gamma = 90^\circ$        | 1.42                          |

**Tableau 1 :** les paramètres cristallographiques des phases  $\gamma$  et  $\alpha$  de l'indométhacine. Les densités indiquées ont été calculées à partir des paramètres de maille [12,13].

La variété polymorphique la plus stable thermodynamiquement est aussi, le plus souvent, moins réactive chimiquement que la ou les phases métastables. Cette propriété est reliée au fait que la forme la plus stable est généralement la plus dense, et donc celle pour laquelle l'arrangement des molécules est le plus compact.

Le tableau 1 montre que, malgré le fait que la phase  $\alpha$  de l'indométhacine soit métastable, sa densité est la plus élevée. Paradoxalement, cette forme cristalline réagit avec une vapeur d'ammoniaque alors que la phase  $\gamma$  reste inerte [13]. L'origine de ce comportement atypique de l'indométhacine est attribuée à des différences entre les structures locales des molécules dans chacun des polymorphes. La figure 3 donne une représentation des configurations moléculaires correspondantes.



**Figure 3** : Une représentation schématique de la configuration des molécules dans les phases  $\gamma$  (a) et  $\alpha$  (b) de l'indométhacine. Dans la première phase, les molécules forment des liaisons hydrogène (schématisées en pointillés bleus) entre leur groupement acide carboxylique. Dans la seconde phase, les molécules forment des trimères du fait de l'établissement d'une liaison supplémentaire de même nature entre le groupement acide carboxylique de la troisième molécule de la maille et le groupement carbonyle de l'amide.

- Dans la phase  $\gamma$  (figure 3-a), les molécules forment des dimères en établissant des liaisons hydrogène entre leur groupement acide carboxylique [12]. Ces liaisons se retrouvent encagées à l'intérieur de structures centro-symétriques hydrophobes constituées par les autres molécules [13]. Cette configuration protège le groupement  $-\text{COOH}$  de toute réaction acido-basique.

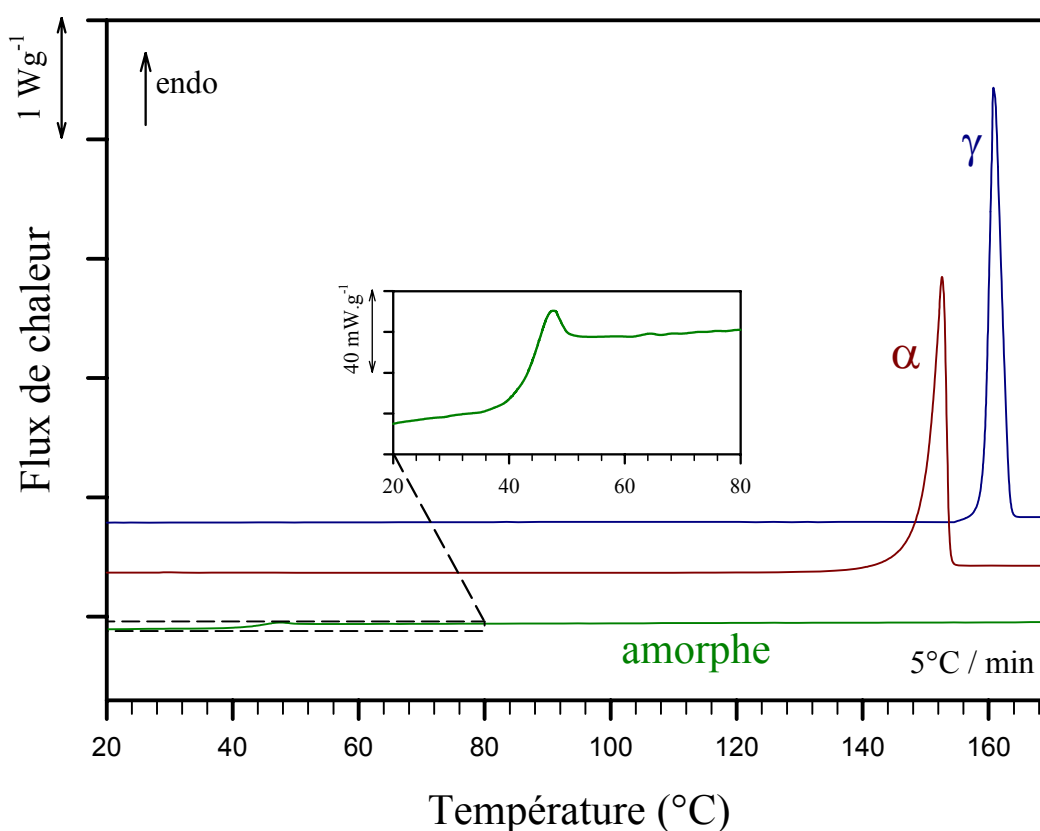
- Dans la phase  $\alpha$  (figure 3-b), les trois molécules de l'unité asymétrique s'arrangent en trimères : deux d'entre elles forment des liaisons hydrogène entre leur groupement acide carboxylique respectif et la troisième forme une liaison supplémentaire de même nature entre son groupement acide carboxylique et le groupement carbonyle de l'amide de la molécule proche voisine. Cette dernière liaison n'est pas protégée et peut être facilement altérée par l'ammoniaque. La structure de la phase  $\alpha$ , bien que plus dense, est donc plus fragile.

Sur la figure 2, le diffractogramme de la phase  $\alpha$  semble présenter un bruit diffus en dessous des raies plus important que celui de la forme  $\gamma$ . Une des raisons pouvant expliquer ce phénomène est le nombre important de raies de Bragg pour les angles supérieurs à  $18^\circ$  en échelle  $2\theta$ . Les pics de diffraction sont très proches les uns des autres et se recouvrent mutuellement à leur base. Par ailleurs, des mesures de spectroscopies Raman et infrarouge [15] semblent indiquer que la phase  $\alpha$  présente une structure moins ordonnée à longue portée, ce qui peut également être à l'origine d'un bruit de fond supplémentaire.

### 3 COMPORTEMENT THERMIQUE DES FORMES CRISTALLINES

La figure 4 rassemble les thermogrammes enregistrés entre 20°C et 170°C, au réchauffage des phases cristalline  $\gamma$  et  $\alpha$  ainsi que du verre. Ils ont été obtenus avec une vitesse de réchauffage de 5°C / min. Le verre a été préparé en refroidissant le liquide à 20°C avec cette même vitesse.

Ces enregistrements serviront ultérieurement de référence pour analyser le comportement thermique des échantillons d'indométhacine. On remarque que les différentes phases cristallines ne subissent aucune interconversion au réchauffage avant la fusion.



**Figure 4 :** L'évolution en fonction de la température des thermogrammes enregistrés en DSC au réchauffage entre 20°C et 170°C à la vitesse de 5°C / min sur les deux formes cristallines  $\alpha$  et  $\gamma$  de l'indométhacine, ainsi que sur le verre obtenu par trempe du liquide. L'insert de la figure montre le saut de chaleur spécifique qui accompagne la transition vitreuse ( $T_g \approx 42^\circ\text{C}$ ).

Les grandeurs thermodynamiques des trois formes cristallines de l'indométhacine sont reportées dans le tableau 2 :

La forme  $\gamma$  est la plus stable. Sa température et son enthalpie de fusion sont les plus élevées : respectivement 161°C et 110 J.g<sup>-1</sup>.



La phase  $\alpha$  fond à 155°C avec une enthalpie plus faible égale à 91 J.g<sup>-1</sup>.

La phase  $\delta$  est la moins stable des trois formes cristallines [11]. Son point de fusion est le plus bas, il est situé à 130.6°C. La fusion est quasi immédiatement suivie d'une recristallisation du liquide vers la phase  $\gamma$ , ce qui empêche une détermination précise de l'enthalpie associée [8].

| Phase    | $T_m$ (°C) | $\Delta H_m$ (J.g <sup>-1</sup> ) | référence |
|----------|------------|-----------------------------------|-----------|
| $\gamma$ | 161        | 110                               | [14]      |
| $\alpha$ | 155        | 91                                | [14]      |
| $\delta$ | 130.6      | -                                 | [8]       |

**Tableau 2** : La température et l'enthalpie de fusion des trois formes cristallines de l'indométhacine.

#### **4 PROPRIETES DE L'ETAT AMORPHE**

L'indométhacine liquide peut être sous refroidie très facilement en dessous de son point de fusion. Elle présente une transition vitreuse à environ 42°C comme le montre l'insert de la figure 4. Le verre obtenu en refroidissant lentement le cristal fondu à température ambiante est très stable. Aucune dévitrification n'est observée après plus de deux ans de conservation à cette température [16]. Par ailleurs, la figure 4 indique qu'aucun accident calorimétrique n'est observable au cours du réchauffage entre  $T_g$  et 170°C. En particulier, aucun endotherme de fusion témoignant d'une éventuelle recristallisation partielle lors des étapes de refroidissement et de réchauffage n'est constaté.

Il a été signalé en revanche, qu'un léger broyage dans un mortier entraîne une recristallisation partielle (environ 60 %) de l'échantillon au bout de deux mois [17]. Yoshioka et al [14] ont confirmé cet effet en effectuant des recuits isothermes sur des échantillons vitreux ayant subi un léger broyage manuel. Ces études ont mis en évidence une recristallisation du verre après quelques jours de recuit à 30°C ( $\approx T_g - 12^\circ\text{C}$ ). En dessous et près de  $T_g$ , les échantillons recristallisent principalement dans la phase  $\gamma$ , alors qu'à plus haute température (entre 50°C et 70°C), c'est la forme  $\alpha$  qui apparaît majoritairement. Notons qu'aucun processus de recristallisation n'est observé après six mois de recuit isotherme entre -20°C et 4°C.

Plus récemment, Andronis et al [18] ont réalisé des mesures isothermes des vitesses de germination et de croissance cristalline entre 20°C et 100°C, sur des échantillons vitreux obtenus par trempe du liquide à la température de l'azote liquide. Même si ces échantillons ne subissent aucun broyage manuel, il est signalé que le traitement thermique entraîne la formation de fissures, que l'on peut assimiler à une légère activation mécanique du verre. Ces investigations confirment qu'un processus de recristallisation isotherme se produit dès 20°C, c'est à dire environ 22 degrés en dessous de la température de transition vitreuse calorimétrique. La cinétique de cette transformation est très lente. A titre d'exemple, pour que l'échantillon soit cristallisé à 60%, il faut une centaine de jours de recuit à 40°C ( $\approx T_g - 2^\circ\text{C}$ ) et trois fois plus de temps à 20°C ( $\approx T_g - 22^\circ\text{C}$ ). L'ensemble des observations peut se résumer de la manière suivante :

- la cristallisation de l'indométhacine aux températures proches ou inférieures à  $T_g$  favorise la formation de la forme stable  $\gamma$ . Les maxima des vitesses de germination et de croissance de cette phase coïncident à une température située juste au-dessus de  $T_g$ .
- à plus haute température, c'est la cristallisation de la forme métastable  $\alpha$  qui est favorisée. Les vitesses maximales de germination et de croissance sont situées respectivement à environ 60°C et 90°C.

Ce comportement est remarquable car ce sont généralement les phases métastables qui recristallisent à plus basse température. Des mesures de spectroscopies Raman et infrarouge [15] semblent indiquer que l'on retrouve dans l'état amorphe, en dessous de  $T_g$ , une structure en dimères caractéristique de la phase  $\gamma$ , avec formation de liaisons hydrogène entre les groupements acide carboxylique. Cet arrangement local dans le verre pourrait être à l'origine de la recristallisation vers cette variété polymorphique au voisinage de  $T_g$ .

Malgré ces similitudes avec la forme  $\gamma$ , l'indométhacine amorphe caractérisée par une plus grande mobilité moléculaire et une plus faible densité est chimiquement plus réactive [13]. En outre, il a été montré que, contrairement au cristal, l'indométhacine à l'état amorphe peut absorber une petite quantité d'eau en atmosphère humide (de l'ordre de 3% en masse dans une atmosphère saturée en humidité) [9]. Cette absorption induit une diminution de la température de transition vitreuse : une chute de 10°C est observée pour une fraction massique d'eau absorbée de l'ordre de 1%. Une mesure de la température de transition vitreuse devrait donc nous indiquer si un échantillon d'indométhacine a absorbé de l'eau lors d'un traitement donné, en particulier dans le cas d'un broyage mécanique.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] H.I. Shen, T.B. Windholz, *Non-steroid anti-inflammatory agents*, J. Amer. Chem. Soc., **85** (1963), 488-489.
- [2] Banque de Données Automatisée sur les Médicaments (BIAM), [www.biam2.org](http://www.biam2.org).
- [3] K.E. Gabr, *Influence of indomethacin-mastic combinaisons on dissolution, absorption and gastrointestinal mucosoal damage in rats*, Int. J. Pharm., **158** (1997), 137-145.
- [4] H. Maeda, T. Sugie, A. Sano, H. Kawasaki, Y. Kurosaki, *Study on accelerated evaluation system for release profiles of covered-rod type silicone formulation using indomethacin as a model drug*, J. Controlled Release, **94** (2004), 337-349.
- [5] K. Higby, E. Xenakis, C. Pauerstein, *Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety*, Am. J. Obstet. Gynecol., **168** (1993), 1247-1259.
- [6] G.A. Macones, S.J. Marder, B. Clothier, D.M. Stamilio, *The controversy surrounding indomethacin for tocolysis*, Am. J. Obstet. Gynecol., **184-3** (2001), 264-272.
- [7] S.T. Kim, J.H. Kwon, J. Lee, C. Kim, *Microcrystallisation on indomethacin using a pH-shift method*, Int. J. Pharm., **263** (2003), 141-150.
- [8] K.J. Crowley, G. Zografi, *Cryogenic grinding of indomethacin polymorphs and solvates (...)*, J. Pharm. Sc., **91-2** (2002), 492-507.
- [9] V. Andronis, M. Yoshioka, G. Zografi, *Effect of sorbed water on the crystallization of indomethacin from the amorphous state*, J. Pharm. Sc., **86-3** (1997), 346-351.
- [10] N. Kaneniwa, M. Otsuka, T. Hagashi, *Physicochemical characterization of indomethacin polymorphs and the transformation kinetics in ethanol*, Chem. Pharm. Bull. **33-8** (1985), 3447-3455.
- [11] L. Borcka, *The polymorphism of indomethacin*, Acta Pharm. Suecica, **11** (1974), 295-303.
- [12] T.J. Kistenmacher, R.E. Marsh, *Crystal and molecular structure of an antiinflammatory agent : Indomethacin, (...)*, J. of Amer. Chem. Soc., **94-4** (1972), 1340-1345.
- [13] X. Chen, K.R. Morris, U.J. Griesser, S.R. Byrn, J.G. Stowell, *Reactivity Differences of indomethacin solid forms with ammonia gas*, J. Amer. Chem. Soc., **124** (2002), 15012-15019.

- [14] M. Yoshioka, B.C. Hancock, G. Zografi, *Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature*, J. Pharm. Sc., **83** (1994), 1700-1705.
- [15] L.S. Taylor, G. Zografi, *Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersion*, Pharm. Res., **14-12** (1997), 1691-1698.
- [16] E. Fukuoka, M. Makita, S. Yamamura, *Glassy state of pharmaceuticals II*, Chem. Pharm. Bull., **35-7** (1987), 2943-2948.
- [17] E. Fukuoka, M. Makita, S. Yamamura, *Some physicochemical properties of glassy indomethacin*, Chem. Pharm. Bull., **34-10** (1986), 4314-4321.
- [18] V. Andronis, G. Zografi, *Crystal nucleation and growth of indomethacin polymorphs from the amorphous state*, J. Non-Cryst. Solids, **271** (2000), 236-248.

## **CHAPITRE 3 :**

# **INFLUENCE DE LA TEMPERATURE DE TREMPE SUR LA DEVITRIFICATION DE L'INDOMETHACINE**

## **CHAPITRE 3 : INFLUENCE DE LA TEMPERATURE DE TREMPE SUR LA DEVITRIFICATION DE L'INDOMETHACINE**

Les formes solides sont généralement choisies pour l'élaboration de médicaments destinés à être administrés par voie orale car elles présentent une plus grande stabilité physique et chimique [1]. L'état amorphe, notamment caractérisé par de meilleures propriétés en terme de solubilité que les formes cristallines, offre de ce point de vue des perspectives attractives pour accroître la biodisponibilité des substances médicamenteuses [2].

Nous avons vu au chapitre 1 que le verre est un état de la matière hors équilibre et non ordonné ; l'état le plus stable thermodynamiquement étant le cristal. Cependant, il est communément admis que la transition vitreuse s'accompagne du gel des mouvements moléculaires de rotation et de diffusion, ce qui rend peu vraisemblable, à notre échelle de temps, toute transition du verre vers un solide ordonné en dessous de  $T_g$ . Toutefois, sur quelques composés, des processus de recristallisation ont été observés dans le verre, quelques degrés en dessous de  $T_g$ . On peut citer, par exemple, le cas du phénobarbital [3], de l'ortho-terphenyl [4], du salol [5] ou encore du toluène [6]. Ces observations posent naturellement le problème de la stabilité des solides amorphes quant à leur utilisation en tant que substance médicamenteuse [1]. Les processus de recristallisation sont, en effet, susceptibles de modifier la biodisponibilité des composés ou d'altérer leurs propriétés mécaniques. La cristallisation d'une substance active ou même d'un excipient peut par exemple augmenter la friabilité d'un comprimé [7].

L'entropie pouvant être reliée à la mobilité moléculaire, il a été suggéré, pour résoudre ces problèmes, de maintenir les composés à l'état amorphe au voisinage ou en dessous de  $T_K$  [8], température à laquelle l'entropie extrapolée du liquide métastable est égale à celle du cristal. A cette température, les temps propres des processus de relaxation moléculaire sont supposés être de plusieurs années (cf. § 3.7 du chapitre 1). Cependant, la situation semble plus complexe dans le cas de l'indométhacine où le déclenchement de la recristallisation sous  $T_g$  semble être intrinsèquement lié à son histoire thermique. Nous avons vu au chapitre 2 que le verre obtenu par un refroidissement lent du liquide à température ambiante est très stable. En revanche, un processus de recristallisation peut être observé dès 20°C ( $\approx T_g - 22^\circ\text{C}$ ), après une trempe à la température de l'azote liquide. Dans ce chapitre, nous présentons quelques investigations sur le comportement thermique de l'indométhacine amorphe afin de préciser l'influence de la température de trempe sur sa stabilité.

Le chapitre se compose de la manière suivante :

- Dans la première partie, nous présentons les mesures de DSC à modulation qui nous ont permis de déterminer l'évolution en température de la chaleur spécifique du cristal et de l'état amorphe. Nous avons estimé la température de Kauzmann  $T_K$  à partir de ces résultats.

- Dans la seconde partie, nous présentons quelques investigations sur les conditions de dévitrification de l'indométhacine. Après avoir mis en évidence l'existence d'une recristallisation au réchauffage du verre, nous essaierons de préciser les paramètres qui déclenchent cette transformation. Nous étudierons les effets de la température de trempe et de la durée pendant laquelle l'échantillon est maintenu à cette température. Nous avons complété ces investigations par une observation optique du processus de recristallisation.

- Enfin nous proposerons une interprétation de ce comportement sur la base d'un mécanisme de germination-croissance.

## **1 MESURE DE LA CHALEUR SPECIFIQUE ET DETERMINATION DE LA TEMPERATURE DE KAUZMANN**

Dans un premier temps, nous avons mesuré la chaleur spécifique de l'indométhacine amorphe et cristalline par DSC à modulation. Ces données nous seront très utiles par la suite afin de déterminer la cristallinité d'échantillons à partir de mesures calorimétriques (cf. annexe IV). En outre, il est possible d'estimer la valeur de la température de Kauzmann ( $T_K$ ) à partir de ces mesures.

### **1.1 MESURE DE LA CHALEUR SPECIFIQUE**

L'exploitation des signaux fournis par la DSC à modulation de température est détaillée dans l'annexe III. La chaleur spécifique  $C_p$  d'un matériau peut être obtenue, au cours d'une seule rampe en température modulée, en faisant le rapport entre le flux de chaleur réversible et la vitesse moyenne de balayage (cf. relation III.10 de l'annexe III). En outre, la composante réversible permet de s'affranchir des effets liés à la relaxation du verre en dessous de  $T_g$ .

Les mesures de  $C_p$  ont été effectuées, au réchauffage, entre  $-60^{\circ}\text{C}$  et  $180^{\circ}\text{C}$ , sur l'indométhacine  $\gamma$  et l'état amorphe. Un étalonnage de la chaleur spécifique sur l'ensemble de l'intervalle de température est préalablement réalisé avec un échantillon de saphir dans les mêmes conditions expérimentales :

- vitesse moyenne de balayage :  $2^{\circ}\text{C} / \text{min}$
- amplitude de la modulation :  $0.32^{\circ}\text{C}$
- période de la modulation : 60 secondes.

Avec ces paramètres, l'échantillon n'est jamais refroidi malgré les oscillations de température, la vitesse instantanée de balayage est positive à chaque instant. Afin de permettre à l'échantillon de suivre les oscillations de température, la masse de produit utilisé est inférieure à 5 mg. Le même échantillon d'indométhacine a été utilisé pour effectuer les mesures sur la phase cristalline  $\gamma$  et l'état amorphe, au cours de deux rampes successives. La première est réalisée à partir du cristal. Une fois fondu, l'échantillon est refroidi jusqu'à  $-60^{\circ}\text{C}$ , dans le four, le plus rapidement possible pour éviter tout processus de germination. Une seconde rampe est alors programmée, afin de réaliser les mesures sur l'état amorphe au réchauffage.

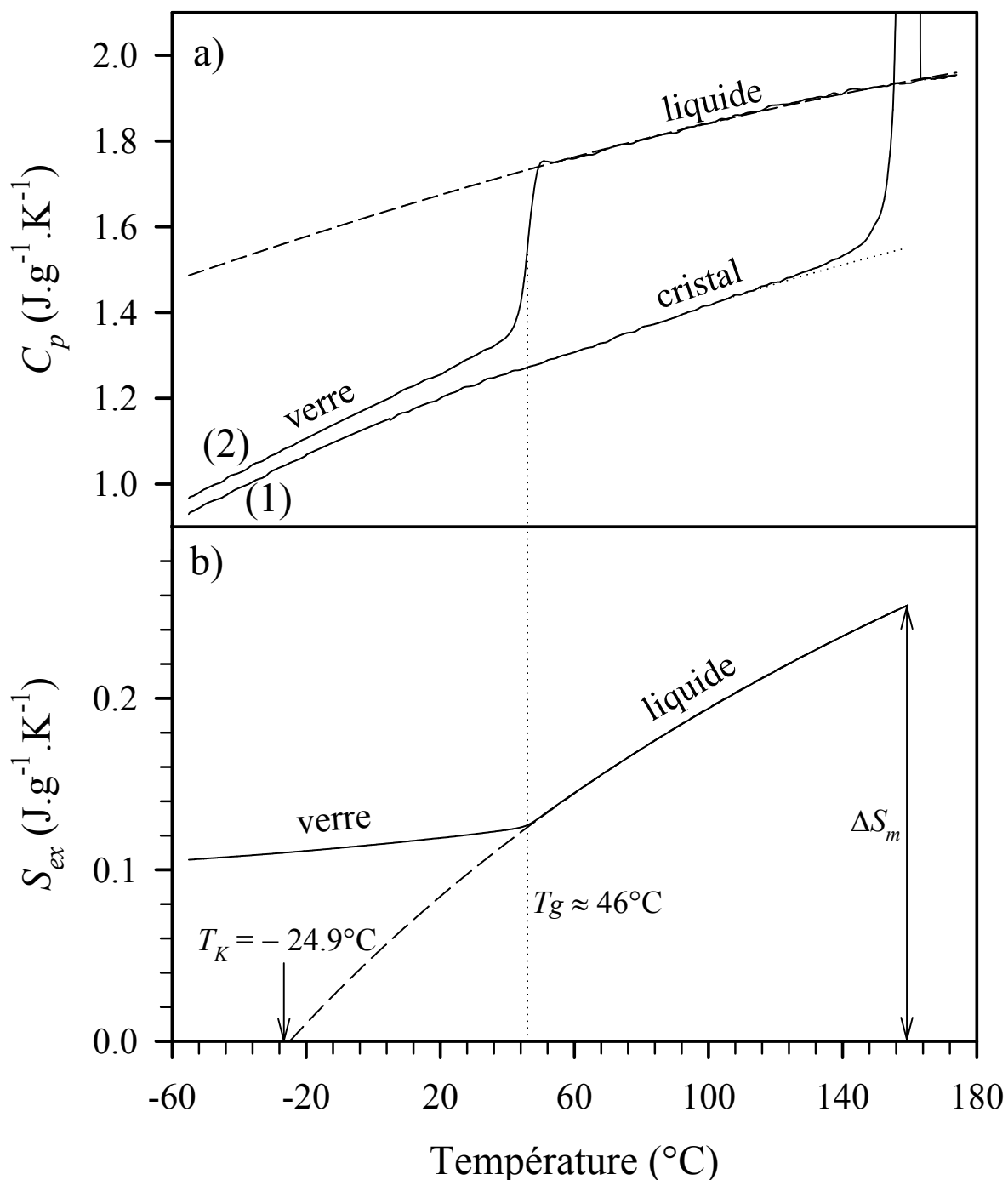
Les résultats sont donnés sur la figure 1-a. Les courbes (1) et (2) présentent les évolutions de la chaleur spécifique, respectivement, de la phase cristalline  $\gamma$  et de l'état amorphe, en fonction de la température.

La courbe (1) montre une augmentation continue de la chaleur spécifique avec la température. A haute température, on observe l'endotherme de fusion dont le maximum se situe à  $161^{\circ}\text{C}$ .

Sur la courbe (2), l'absence de pic de fusion confirme d'une part, que l'échantillon est totalement amorphe avant le réchauffage et d'autre part, qu'aucun processus de cristallisation n'intervient au cours des mesures. Le saut de  $C_p$  est observable entre  $40^{\circ}\text{C}$  et  $50^{\circ}\text{C}$ . La température de transition vitreuse,  $T_g = 46^{\circ}\text{C}$ , prise au point milieu de cet « accident », est légèrement supérieure à celle obtenue lors d'une expérience de DSC conventionnelle, avec la même vitesse moyenne de balayage ( $T_g \approx 42^{\circ}\text{C}$ ). Cette différence vient du fait que la courbe de chaleur spécifique représentée sur cette figure est calculée à partir de la composante réversible du flux de chaleur. La perturbation associée à cette réponse thermique étant la modulation de température, la température de transition vitreuse est dans ce cas reliée au temps propre des oscillations, en l'occurrence 60 secondes, alors que dans le cas d'une



expérience de DSC conventionnelle,  $T_g$  dépend de la vitesse moyenne de balayage (cf. § 2.3 de l'annexe III).



**Figure 1 :** a) La chaleur spécifique de l'indométhacine mesurée au réchauffage par DSC à modulation de température sur la phase cristalline  $\gamma$  (1) et l'état amorphe (2). L'extrapolation de la courbe de  $C_p$  du liquide en dessous de la température de transition vitreuse (cf. relation 3.4) est représentée en trait discontinus.

b) L'évolution, en fonction de la température, de l'entropie d'excès de l'indométhacine amorphe par rapport à celle du cristal, calculée par intégration des courbes de chaleur spécifique de la figure a (cf. relation 3.1). En traits discontinus, l'entropie d'excès du liquide est extrapolée en dessous de  $T_g$  en intégrant la chaleur spécifique extrapolée du liquide (cf. figure a). La température de Kauzmann obtenue est de  $-24.9^\circ C$ .

## 1.2 DETERMINATION DE LA TEMPERATURE DE KAUZMANN

Les valeurs de  $C_p$  obtenues dans le cristal et l'état amorphe sont en accord avec celles mesurées par Shamblin et al [9] dans le domaine de température situé entre 10°C et 80°C. A partir des courbes de la figure 1, il est possible de calculer, à toute température, l'entropie d'excès de l'état amorphe par rapport au cristal :

$$S_{ex}(T) = \frac{\Delta H_m}{T_m} - \int_T^{T_m} \frac{\Delta C_p(T')}{T'} dT' \quad (3.1)$$

$\Delta H_m$  et  $T_m$  sont respectivement l'enthalpie et la température de fusion du cristal et  $\Delta C_p(T) = C_p^{liq}(T) - C_p^{cris}(T)$  représente la différence entre la chaleur spécifique du liquide en équilibre et celle du cristal à la température  $T$ .

Dans le liquide en équilibre,  $S_{ex}$  peut être calculée directement à partir des mesures expérimentales de chaleur spécifique. La courbe obtenue est représentée en trait plein sur la figure 1-b. Elle montre que l'entropie d'excès décroît continûment avec la température jusqu'à la transition vitreuse où cette décroissance est nettement ralentie. En dessous de  $T_g$ , la chaleur spécifique du liquide n'est plus accessible à cause de la transition vitreuse qui se produit. La courbe de  $C_p$  ne peut être obtenue que par une extrapolation à partir de la courbe du liquide métastable.

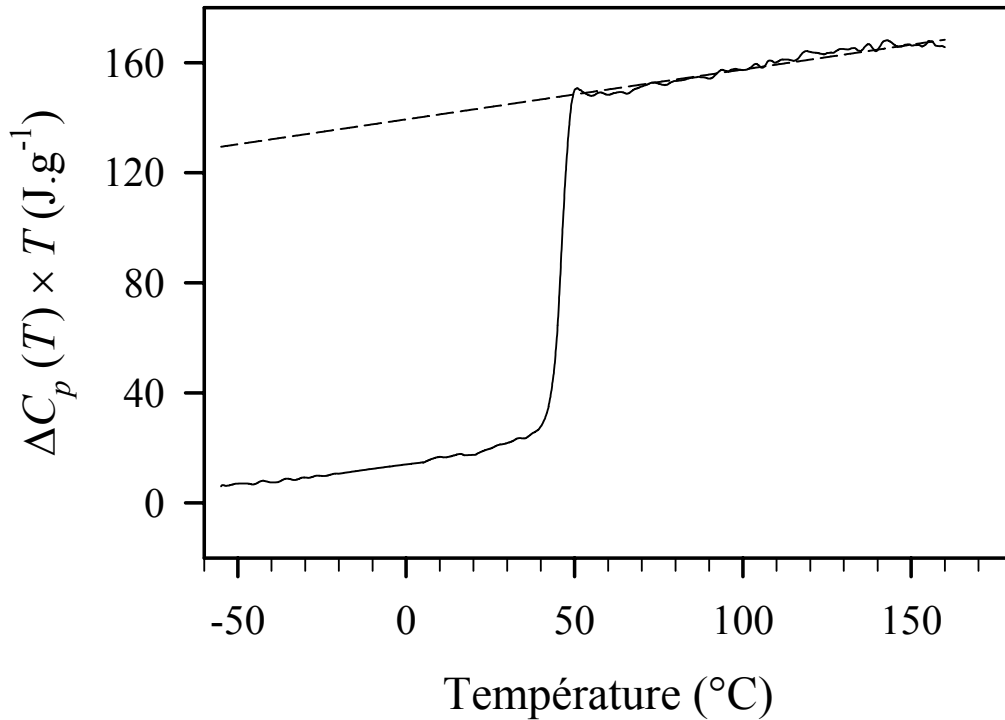
Empiriquement, dans les liquides organiques,  $\Delta C_p(T)$  peut être décrit à l'équilibre par une loi hyperbolique [10, 11] :

$$\Delta C_p(T) = \frac{K}{T} \quad (3.2)$$

avec  $K$  constant. A partir de la relation (3.1), on obtient la température de Kauzmann  $T_K$  pour laquelle l'entropie d'excès s'annule :

$$T_k = \frac{K T_m}{K + \Delta H_m} \quad (3.3)$$

Sur la figure 2, nous avons représenté l'évolution, en fonction de la température, du produit  $\Delta C_p \times T$  dans le cas de l'indométhacine. Cette courbe montre que  $K$  n'est pas constant sur tout le domaine liquide entre  $T_g$  et  $T_m$ . Shamblin et al [9] ont estimé la température de Kauzmann à partir de la valeur de  $K$  prise à  $T_g$  et de la relation 3.3 ; ils ont obtenu  $-33^\circ\text{C}$ .



**Figure 2 :** L'évolution, en fonction de la température, du produit  $\Delta C_p \times T$ , dans le cas de l'indométhacine.  $\Delta C_p$  est la différence entre la chaleur spécifique de l'état amorphe et celle du cristal. Ces courbes sont obtenues à partir des mesures de  $C_p$  représentées sur la figure 1.

Une description utilisant deux paramètres dans laquelle  $\Delta C_p$  varie linéairement avec  $\ln(T^{-1})$  [12] permet de mieux ajuster les données expérimentales :

$$\Delta C_p(T) = \Delta C_p(T_m) + K' \ln\left(\frac{T_m}{T}\right) \quad (3.4)$$

où  $\Delta C_p(T_m)$  est le saut de chaleur spécifique mesuré à la température de fusion ( $\Delta C_p(T_m) = 0.387 \text{ J.g}^{-1}.\text{K}^{-1}$ ) et  $K'$ , une constante. Le meilleur ajustement des mesures effectuées sur l'indométhacine est obtenu avec  $K' = 0.256$ . Le résultat est représenté en traits discontinus sur la figure 1-a. On constate que la courbe de chaleur spécifique du liquide ainsi modélisée se superpose parfaitement à celle mesurée, à l'équilibre, au-dessus de  $T_g$ . Si l'on suppose qu'en dessous de cette température, l'évolution de  $C_p$  est la même, alors, en combinant les relations (3.1) et (3.4), on montre que  $T_K$  est telle que [12] :

$$\frac{\Delta H_m}{T_m} = \left[ \Delta C_p(T_m) + \frac{1}{2} K' \ln\left(\frac{T_m}{T_K}\right) \right] \ln\left(\frac{T_m}{T_K}\right) \quad (3.5)$$

Nous avons obtenu  $T_K = -24.9^\circ\text{C}$  (248 K).

Cette valeur diffère de celle donnée par Shamblin et al [9] d'environ 9 degrés mais elle est calculée en tenant compte plus précisément de l'évolution de  $\Delta C_p$  en fonction de la température. Si l'on assimile l'entropie configurationnelle de l'état amorphe à l'entropie d'excès calculée ci-dessus, nous avons vu au chapitre 1 que, d'après le modèle d'Adam-Gibbs, l'annulation de l'entropie configurationnelle est associée à une divergence des temps propres de la relaxation structurale.  $T_K$  peut donc être comparée à la température  $T_0$  de la loi de V.F.T. (relation 1.21 du chapitre 1). Le tableau 1 rassemble les valeurs de ce paramètre, obtenues à partir de différentes techniques.

Ce tableau montre que la valeur de  $T_K$  que nous avons obtenue se situe dans le domaine de température où les temps caractéristiques des processus de relaxation structurale semblent diverger. On observe, en particulier, une très bonne cohérence avec la valeur de  $T_0$  déterminée, en calorimétrie, à partir de la dépendance de la valeur de  $T_g$  en fonction de la vitesse de réchauffage du verre. Cette méthode a été initialement développée par Moynihan et al [15, 16]. Les écarts observés avec les autres valeurs peuvent provenir de découplages entre les modes de translation ou de rotation mesurés par les différentes techniques.

| Technique  | Viscosité [13] | Relaxation diélectrique [14] | Vitesse de réchauffage [14] |
|------------|----------------|------------------------------|-----------------------------|
| $T_0$ (°C) | - 17           | - 40                         | - 27                        |

**Tableau 1 :** Les valeurs du paramètre  $T_0$  obtenues sur l'indométhacine amorphe à partir de différentes techniques expérimentales.

### 1.3 CONCLUSIONS

Dans cette première partie, nous avons mesuré la chaleur spécifique de la phase cristalline  $\gamma$  de l'indométhacine ainsi que celle de l'état amorphe. L'évolution, en fonction de la température, de la différence entre la chaleur spécifique du liquide en équilibre et celle du cristal peut être décrite de la manière suivante :

$$\Delta C_p(T) = 0.387 + 0.256 \ln\left(\frac{T_m}{T}\right) \quad (3.6)$$

A partir de ces résultats, nous obtenons, pour l'indométhacine, une température de Kauzmann de  $-24.9^\circ\text{C}$  environ. Cette valeur est cohérente avec la valeur du paramètre  $T_0$  de la relation de V.F.T. (cf. relation 1.21 du chapitre 1). Enfin, il faut signaler que cette expression 3.6 de  $\Delta C_p(T)$  sera utilisée, par la suite, pour calculer la cristallinité d'échantillons d'indométhacine (cf. annexe IV).

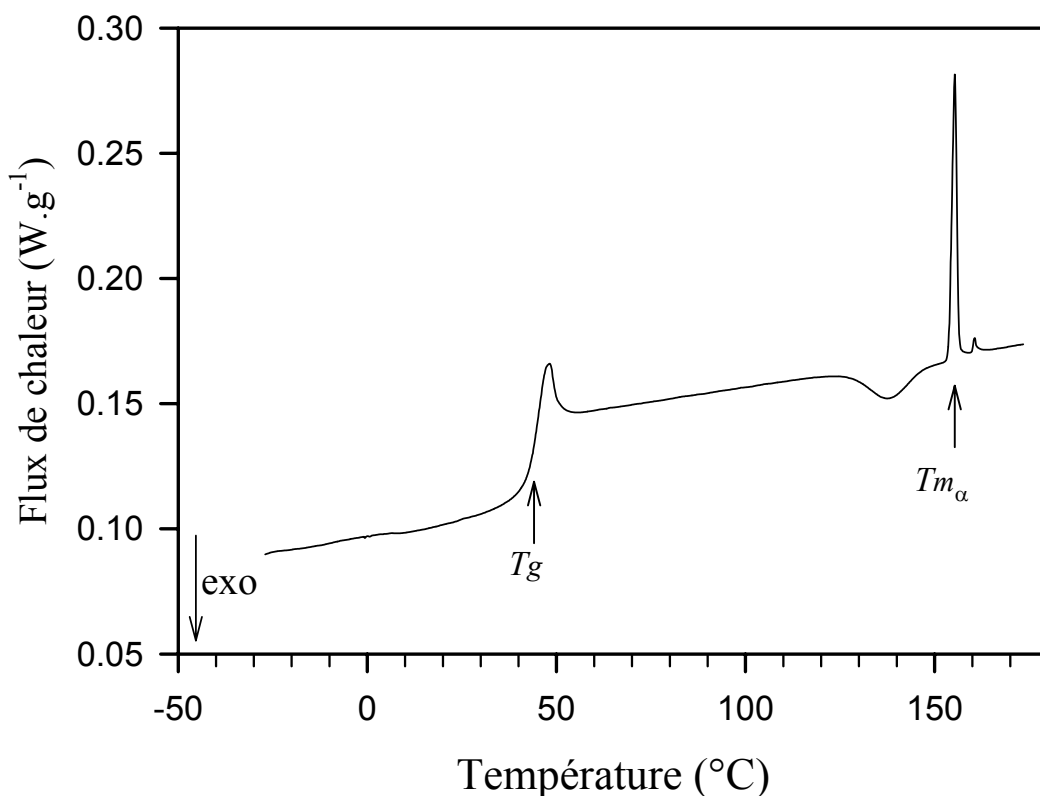
## **2 CONDITIONS DE RECRISTALLISATION DE L' ETAT AMORPHE**

Nous avons signalé, au chapitre 2, que le verre d'indométhacine est très stable. S'il n'est ni broyé, ni préparé par une trempe rapide à la température de l'azote liquide, il peut être conservé à température ambiante et par ailleurs, au réchauffage, il ne recristallise pas jusqu'à la température de fusion. Dans la partie précédente de ce chapitre, nous avons montré que la valeur de  $T_K$  pour l'indométhacine se situe autour de  $-25^\circ\text{C}$ . On peut donc s'attendre à ce qu'une trempe ou un recuit isotherme du verre au voisinage ou en dessous de cette température n'ait aucune incidence sur la dévitrification. Nous allons cependant montrer qu'une trempe du liquide en dessous de  $T_K$  semble déclencher un processus de recristallisation au réchauffage.

### **2.1 MISE EN EVIDENCE D'UNE CRISTALLISATION AU RECHAUFFAGE**

La figure 3 montre le thermogramme enregistré en réchauffant à  $5^\circ\text{C}/\text{min}$  un échantillon d'indométhacine vitreuse à partir de  $-30^\circ\text{C}$ . Le verre est préalablement obtenu en faisant fondre la poudre cristalline à  $165^\circ\text{C}$ , directement dans la DSC, puis en refroidissant le liquide à  $5^\circ\text{C}/\text{min}$  jusqu'à  $-30^\circ\text{C}$ . La courbe représentative du flux de chaleur révèle la présence d'un pic exothermique dont l'extremum se situe à  $138^\circ\text{C}$ . A plus haute température, on observe un endotherme à environ  $155^\circ\text{C}$  correspondant à la fusion de la phase  $\alpha$ , ce qui montre que l'exotherme est attribuable à une recristallisation partielle de l'état amorphe vers cette variété polymorphique. La comparaison de l'enthalpie de fusion avec celle mesurée sur la phase  $\alpha$  pure indique qu'environ 2 % de l'état amorphe recristallise au réchauffage. On note également la présence d'un endotherme de très faible amplitude à  $161^\circ\text{C}$  associé à la fusion d'une infime quantité de phase cristalline  $\gamma$ .

Les thermogrammes enregistrés, à la même vitesse, sur des échantillons n'ayant pas été portés à une température inférieure à l'ambiante, n'ont jamais présenté d'accident relatif à une cristallisation. On peut donc raisonnablement suggérer qu'il se développe, à basse température, des mécanismes induisant cette transformation de phase au réchauffage. Nous avons donc cherché à préciser les conditions susceptibles de la déclencher. Pour cela, nous avons étudié l'influence, d'une part, de la durée du recuit à basse température, et d'autre part, de la température de trempe.



**Figure 3 :** Le thermogramme enregistré au réchauffage avec une vitesse de  $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , à partir de l'indométhacine trempée à  $-30^{\circ}\text{C}$ .

## 2.2 INFLUENCE DE LA DUREE DE VIEILLISSEMENT A BASSE TEMPERATURE

### ➤ Protocole expérimental

L'objectif de ce paragraphe est de déterminer si la durée pendant laquelle le verre est maintenu à basse température a une influence sur la cinétique de la recristallisation observée au réchauffage. Pour cela, nous avons réalisé une série d'expériences en faisant varier la durée du vieillissement à  $-30^{\circ}\text{C}$ , puis nous avons suivi le processus de recristallisation de manière isotherme. Des études antérieures (cf. § 4 du chapitre 2) ont montré que les vitesses maximales de germination des phases cristallines  $\gamma$  et  $\alpha$  se situent, respectivement, au voisinage de  $T_g$  et à environ  $60^{\circ}\text{C}$ . C'est pourquoi, notre stratégie expérimentale est choisie de manière à traverser le plus rapidement possible ces domaines connus de germination.

Le protocole se décompose en trois étapes :

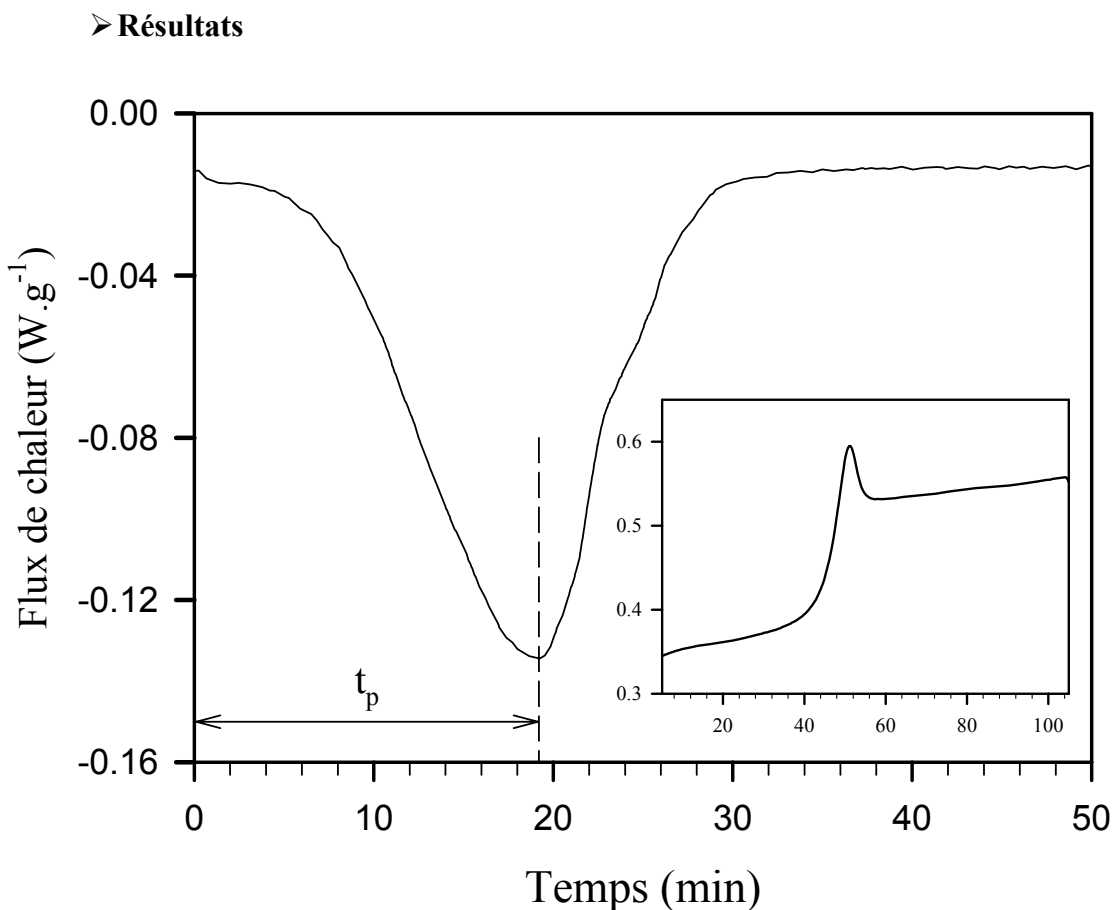
- **La trempe du liquide :** 10 mg de poudre commerciale (phase cristalline  $\gamma$ ) sont placés dans le four de la DSC 2920 et portés à  $165^{\circ}\text{C}$  ( $T_m + 4^{\circ}\text{C}$ ) pendant 5 minutes. Le liquide obtenu est refroidi à la vitesse maximale permise par l'appareil pour éviter la formation de tout germe cristallin lors de cette étape. Cette vitesse est, en valeur absolue,

supérieure à  $20^{\circ}\text{C} / \text{min}$  jusqu'à  $30^{\circ}\text{C}$  ( $\approx T_g - 12^{\circ}\text{C}$ ). La température de  $-30^{\circ}\text{C}$  est atteinte en moins de 7 minutes.

- **Le vieillissement** : lorsque le four est stabilisé à  $-30^{\circ}\text{C}$ , une isotherme d'une durée  $t_a$ , comprise entre 0 et 20 heures, est programmée.

- **La cristallisation** : afin de traverser rapidement les zones de germination des phases  $\alpha$  et  $\gamma$ , l'échantillon est chauffé à la vitesse de  $20^{\circ}\text{C} / \text{min}$  jusqu'à  $109^{\circ}\text{C}$  où un palier isotherme est programmé. A cette température, la vitesse de croissance n'est pas trop rapide et permet de suivre correctement la cristallisation. De plus, elle est située au-dessus du domaine de germination de la phase  $\delta$  mis en évidence par Borka [17].

Afin de prévenir une éventuelle décomposition chimique de l'indométhacine, un nouvel échantillon est préparé après chaque expérience.



**Figure 4** : L'évolution isotherme du flux de chaleur mesuré à  $109^{\circ}\text{C}$  sur l'indométhacine liquide trempée à  $-30^{\circ}\text{C}$  pendant une heure.  $t_p$  est la durée entre le début de l'isotherme et le moment où le flux de chaleur atteint un minimum. Le signal enregistré lors du réchauffage à la vitesse de  $20^{\circ}\text{C} / \text{min}$  dans le domaine de température de la transition vitreuse est représenté en insert.

Typiquement, une mesure fournit une courbe expérimentale telle que celle qui est représentée sur la figure 4. Elle montre l'évolution, au cours du temps, du flux de chaleur enregistré à 109°C après une trempe de l'échantillon à  $-30^{\circ}\text{C}$  pendant 1 heure. Le signal de la DSC présente un minimum pour un temps  $t_p$  après le début de l'isotherme. Nous donnerons une signification physique de ce paramètre au paragraphe 2.3 de ce chapitre. La transition vitreuse est clairement observable sur l'insert de la figure 4 qui présente le thermogramme obtenu lors du réchauffage à la vitesse de  $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$  précédant l'isotherme à  $109^{\circ}\text{C}$ . L'amplitude du saut de  $C_p$  indique que l'échantillon est resté complètement amorphe après le vieillissement à basse température.

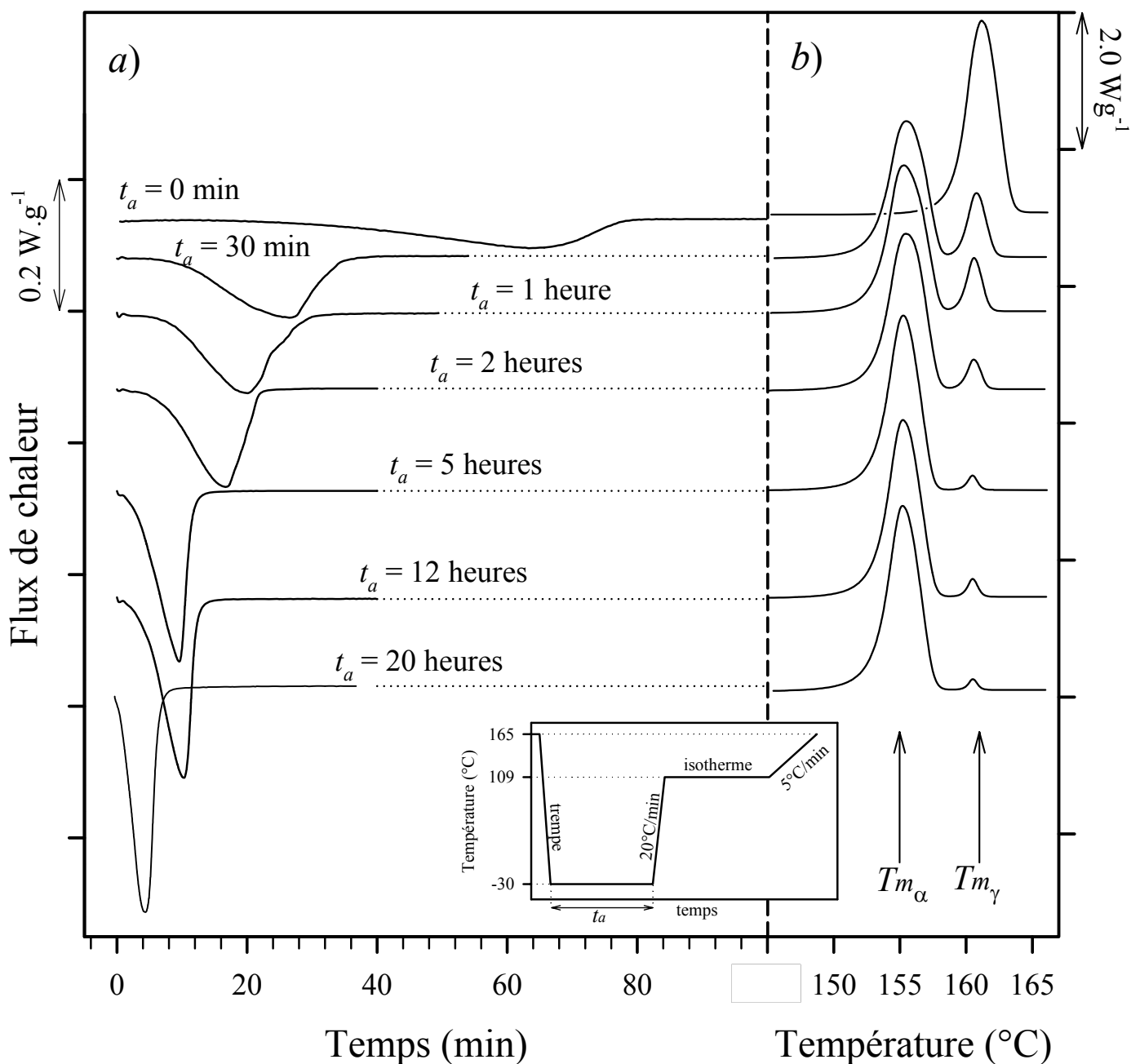
L'ensemble des courbes obtenues en faisant varier la durée  $t_a$  du vieillissement à  $-30^{\circ}\text{C}$  sont rassemblées sur la figure 5-a. Elle montre le flux de chaleur mesuré au cours des isothermes à  $109^{\circ}\text{C}$ . Lorsque plus aucune évolution significative du signal n'est observée, une rampe à  $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$  jusqu'à la température de fusion est programmée. L'évolution du flux de chaleur enregistré au cours de cette dernière étape est représentée sur la figure 5-b. La figure en insert résume le protocole expérimental.

Cette série d'expériences montre qu'il existe un lien direct entre la durée du vieillissement à  $-30^{\circ}\text{C}$  et la cinétique de la recristallisation à haute température. L'augmentation de la durée  $t_a$  entraîne une diminution de  $t_p$  et un rétrécissement de la largeur de l'exotherme. Après 5 heures de vieillissement,  $t_p$  est inférieur à 10 minutes.

Les enthalpies de fusion calculées à partir des signaux calorimétriques de la figure 5-b indiquent que tous les échantillons ont totalement recristallisé avant de fondre. Lorsque la durée  $t_a$  est non nulle, la présence de deux endothermes à  $155^{\circ}\text{C}$  et  $161^{\circ}\text{C}$  révèle que la cristallisation s'est effectuée dans les deux phases  $\alpha$  et  $\gamma$ . La figure 5-b montre que plus  $t_a$  augmente, plus le pic de fusion de la phase  $\alpha$  devient prépondérant. En revanche, le thermogramme de l'indométhacine trempée à  $-30^{\circ}\text{C}$  puis réchauffée immédiatement ( $t_a = 0$  minute) ne présente qu'un seul pic de fusion à  $161^{\circ}\text{C}$ . L'échantillon a donc complètement recristallisé dans la phase  $\gamma$ .

La recristallisation de la phase  $\gamma$  au voisinage de  $109^{\circ}\text{C}$  a déjà été signalée par Borka [17]. Des mesures isothermes dans le liquide sous refroidi à  $109^{\circ}\text{C}$  ont effectivement confirmé que cette cristallisation se produit, mais de manière non reproductible. La durée nécessaire à la recristallisation totale est très variable, elle semble être supérieure à 1 heure 30.





**Figure 5 :** a) L'évolution isotherme du flux de chaleur mesuré à 109°C après des trempes de l'indométhacine liquide à  $-30^{\circ}\text{C}$  pendant des durées  $t_a$ .

b) Le flux de chaleur dans le domaine de la fusion, enregistré après le palier isotherme à 109°C, lors d'une rampe linéaire à  $5^{\circ}\text{C} / \text{min}$ .

La figure en insert donne une représentation schématique du traitement thermique appliqué aux échantillons.

En revanche, après un vieillissement du verre à  $-30^{\circ}\text{C}$ , la cristallisation du liquide vers la phase  $\alpha$  est systématique et plus rapide. Par conséquent, à cette température, le système évolue de manière à induire la cristallisation de cette phase au réchauffage. A l'inverse, Yoshioka et al [18] ont montré que des verres vieillis à  $+30^{\circ}\text{C}$  ( $\approx T_g - 12^{\circ}\text{C}$ ) recristallisent dans la forme  $\gamma$  au réchauffage. Ce comportement est, selon les auteurs, lié à la relaxation de l'enthalpie en dessous de  $T_g$ . Nous reviendrons sur ce point au chapitre 6.

Un autre mécanisme doit donc être envisagé à plus basse température où d'une part, la relaxation de l'enthalpie est plus lente, et où d'autre part, le vieillissement incite le système à cristalliser dans la phase  $\alpha$ . L'interprétation du signal calorimétrique, qui fait l'objet du paragraphe suivant, nous amène à penser que la germination de cette phase puisse se produire à  $-30^{\circ}\text{C}$  ; l'exotherme observé à  $109^{\circ}\text{C}$  serait alors associé à la croissance cristalline uniquement. C'est cette hypothèse que nous discuterons dans la suite de ce chapitre.

### 2.3 INTERPRETATION DU SIGNAL CALORIMETRIQUE PAR UN MECANISME DE GERMINATION-CROISSANCE

Dans cette partie, nous proposons une interprétation de l'évolution du flux de chaleur mesuré en isotherme à  $109^{\circ}\text{C}$  (figure 5-a). La cinétique d'une cristallisation isotherme, à la température  $T$ , impliquant un mécanisme de germination-croissance est généralement décrite par une loi d'Avrami [19]:

$$X_c(t) = 1 - e^{(-kt^m)} \quad (3.7)$$

où  $X_c(t)$  représente la fraction cristallisée du système à l'instant  $t$ .  $k$  est une constante positive et  $m$  est un exposant positif également qui est dépendant de la forme géométrique des cristaux et de la nature du mécanisme de germination et de croissance [20].

L'énergie dégagée à la température  $T$  au cours de la transformation est proportionnelle à la fraction transformée :

$$H(t) = -\Delta H \left(1 - e^{-kt^m}\right) \quad (3.8)$$

où  $\Delta H$  est l'enthalpie dégagée lors de la recristallisation totale de l'échantillon à la température  $T$ . Le flux de chaleur  $\dot{Q}(t)$  mesuré avec la DSC est donné par la dérivée de  $H(t)$  par rapport au temps :

$$\dot{Q}(t) = \frac{dH(t)}{dt} = -\Delta H m k t^{m-1} e^{-kt^m} \quad (3.9)$$

Il passe par un maximum pour une valeur du temps  $t_p$  donnée par :

$$t_p = \left(\frac{m-1}{km}\right)^{\frac{1}{m}} \quad (3.10)$$

Si l'on fait l'hypothèse que la cristallisation n'implique qu'un processus de croissance et que la germination ait eu lieu antérieurement, la loi exprimant la fraction transformée en

fonction du temps, doit être adaptée afin de relier  $t_p$  à la vitesse de croissance  $G$  et à la densité  $n$  de noyaux formés à basse température.

Considérons un point P du système. La probabilité qu'à la date  $t$ , ce point se trouve dans la partie non transformée est donnée par [21]:

$$y(t) = 1 - X_c(t) \quad (3.11)$$

où  $X_c(t)$  représente la partie transformée en fonction du temps, lorsque la cristallisation implique uniquement un mécanisme de croissance de germes préexistants.

S'il existe un noyau ponctuel dans le système à  $t = 0$ , sa frontière aura parcouru, au temps  $t$ , la distance  $Gt$ . Cela définit, autour de P, une sphère de volume :

$$V_t = \frac{4}{3} \pi G^3 t^3 \quad (3.12)$$

La probabilité qu'il y ait un noyau dans cette sphère est égale à  $nV_t$ . Une condition nécessaire et suffisante pour que le point P ne soit pas transformé au temps  $t$  est qu'il n'y ait aucun noyau dans ce volume. La probabilité de cet événement est alors donnée par la distribution de poisson correspondante :

$$y(t) = e^{-nV_t} = e^{-\frac{4}{3} \pi n G^3 t^3} \quad (3.13)$$

soit

$$X_c(t) = 1 - e^{-\frac{4}{3} \pi n G^3 t^3} \quad (3.14)$$

Le flux de chaleur de la DSC est donc proportionnel à :

$$\frac{dX_c}{dt} = \frac{4}{3} n \pi G^3 t^2 \left( 1 - e^{-\frac{4}{3} \pi n G^3 t^3} \right) \quad (3.15)$$

et présente ainsi un extremum pour  $t_p$  qui est donné par :

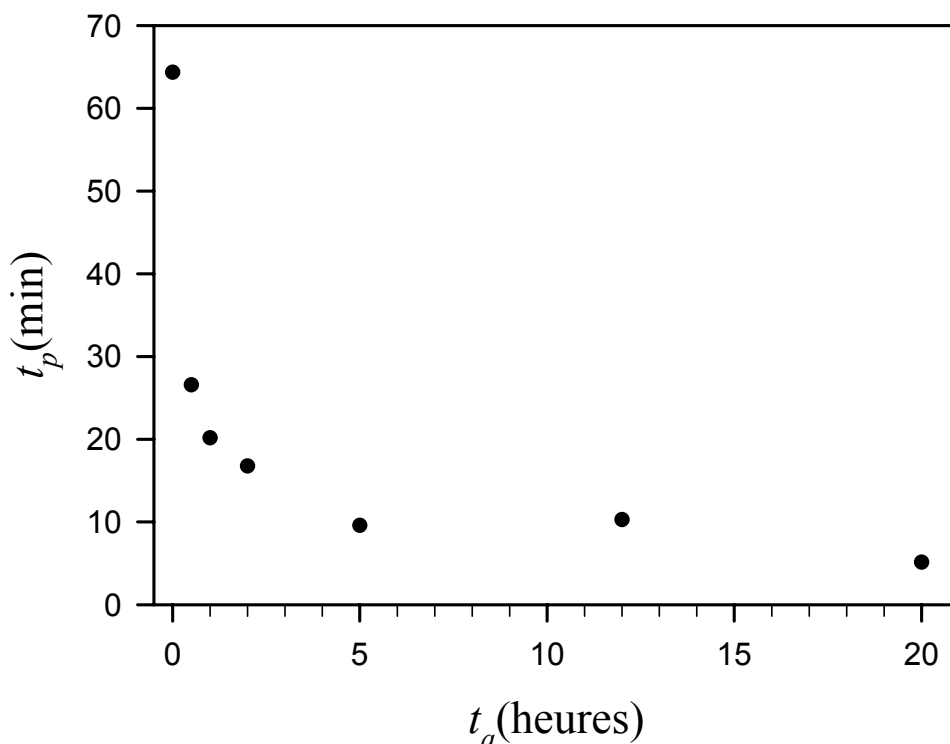
$$t_p^{-1} = (2\pi n)^{1/3} G \quad (3.16)$$

Si l'on considère que la vitesse de croissance est constante pendant une isotherme, alors les évolutions de  $t_p$  en fonction des conditions expérimentales sont le reflet des variations de la densité  $n$  de noyaux formés à basse température :

$$t_p \propto n^{-1/3} \quad (3.17)$$

La figure 6 montre l'évolution de  $t_p$  mesurée à 109°C en fonction de la durée de vieillissement  $t_a$  à -30°C. Les valeurs sont déduites des signaux présentés sur la figure 5-a. On observe clairement une diminution de la durée  $t_p$  lorsque  $t_a$  augmente. Cette analyse suggère que le maintien du verre à -30°C entraîne une augmentation de la densité de noyaux

dont la croissance s'effectue pendant l'isotherme à 109°C. Des observations au microscope



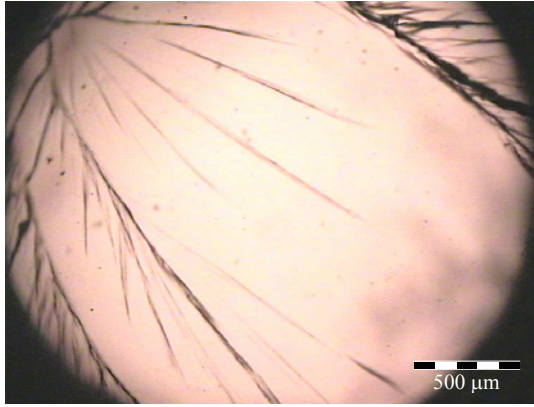
optique du processus de cristallisation permettent de confirmer cette hypothèse.

**Figure 6** : L'évolution de  $t_p$  mesurée lors des paliers isothermes à 109°C (cf. figure 5-a) en fonction de la durée  $t_a$  de vieillissement isotherme du verre à -30°C.

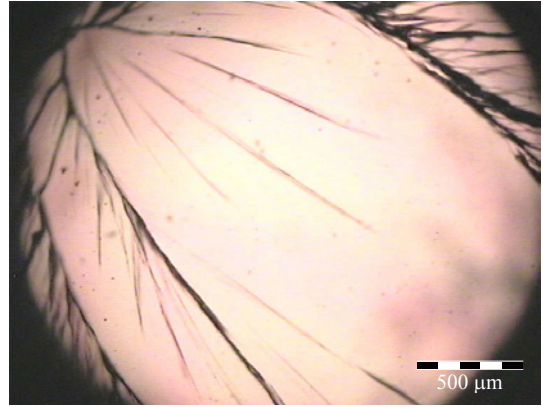
## 2.4 MESURES OPTIQUES

### ➤ **Protocole expérimental**

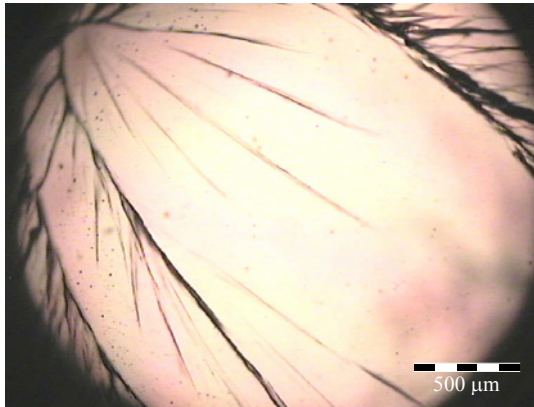
Nous avons réalisé des mesures optiques du processus de recristallisation avec le microscope Olympus BX51. Il est équipé d'une platine Linkam THMS 600 qui permet de chauffer ou de refroidir les échantillons de manière contrôlée. Nous avons appliqué le même traitement thermique à l'indométhacine que celui décrit au début du paragraphe 2.2. La poudre cristalline est directement fondue dans la platine pendant 5 minutes à 165°C. Le liquide est ensuite trempé rapidement à -30°C puis maintenu une heure à cette température. L'échantillon est ensuite réchauffé à la vitesse de 20°C / min jusqu'à 109°C où la température est stabilisée. Les clichés pris au cours des différentes étapes du traitement thermique sont rassemblés, ci-dessous, sur la figure 7.



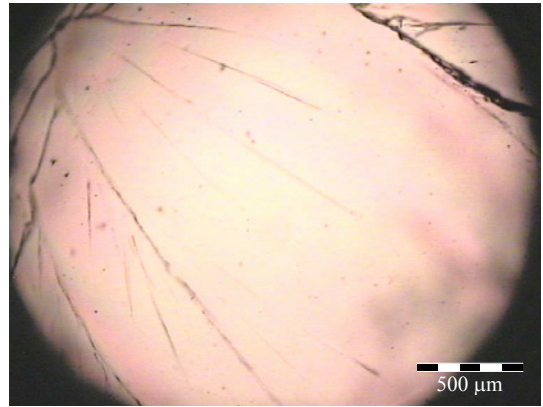
a) - 2°C, au cours de la trempe



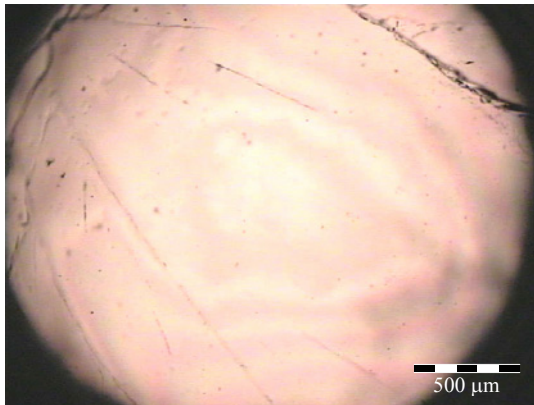
b) après 1 heure à - 30°C



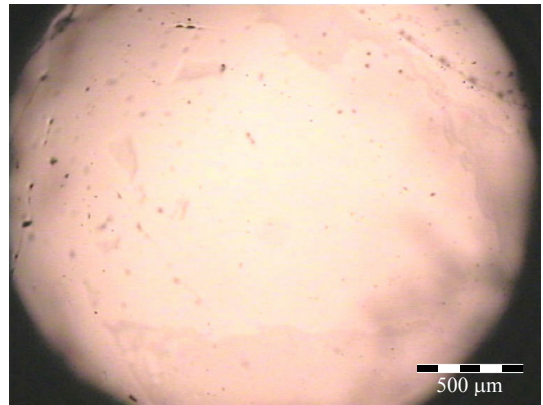
c) Réchauffage : 50°C



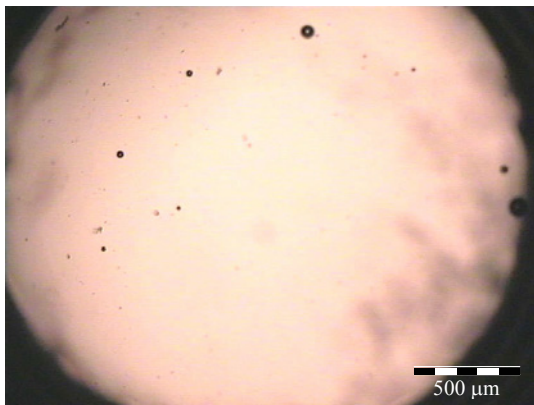
d) 55°C



e) 60°C



f) 70°C



g) 109°C



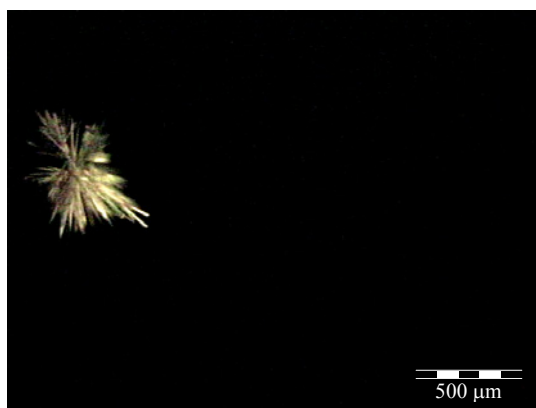
h) Isotherme à 109°C : 10 min



*i)* 15 min



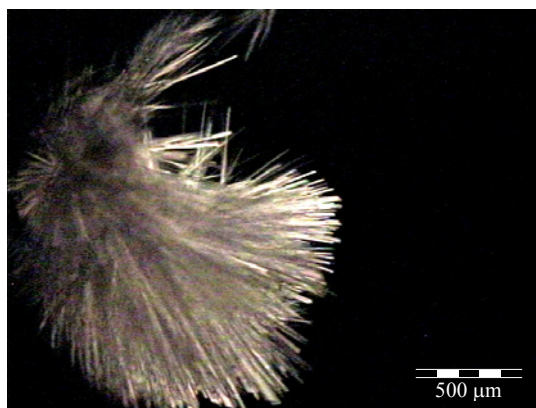
*j)* 20 min



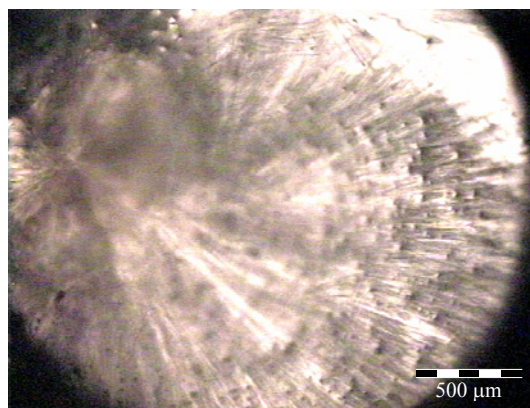
*k)* 25 min



*l)* 30 min



*m)* 35 min

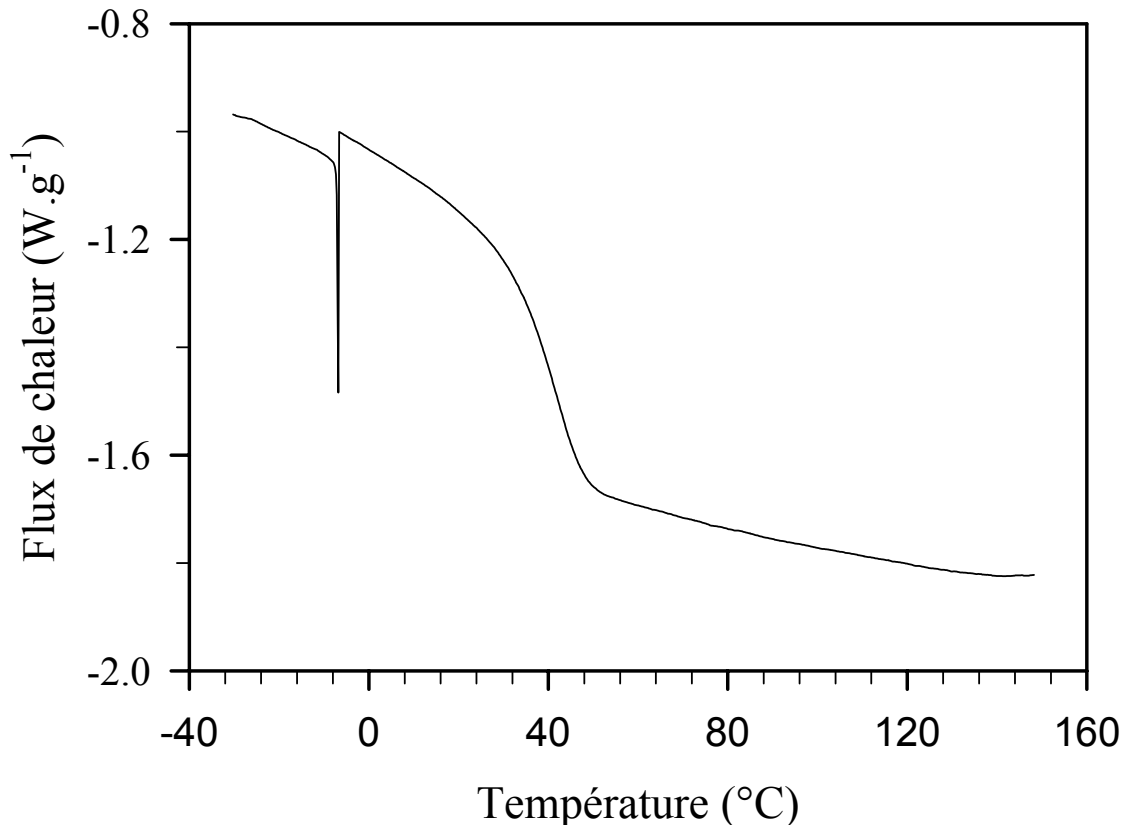


*n)* 40 min

**Figure 7 :** La recristallisation de l'indométhacine observée au microscope optique avec un objectif  $\times 5$ , après une trempe d'une heure à  $-30^{\circ}\text{C}$ . La photo *a* a été prise au refroidissement à  $-2^{\circ}\text{C}$ , au moment où les fractures sont apparues. Les photos *b* à *g* ont été prises lors du réchauffage à la vitesse de  $20^{\circ}\text{C} / \text{min}$  entre  $-30^{\circ}\text{C}$  et  $109^{\circ}\text{C}$ . Sur les photos *h* à *m* prises à  $109^{\circ}\text{C}$ , l'échantillon est placé entre polariseurs croisés. La photo *n* est une observation directe de l'échantillon après 40 minutes de recuit à cette température.

## ➤ Résultats

La photo 4-*a*, prise lors de la trempe, montre une fissuration spontanée du verre à  $-2^{\circ}\text{C}$ . Les fissures ne semblent pas se propager par la suite. La photo 4-*b*, prise après l'isotherme d'une heure à  $-30^{\circ}\text{C}$ , ne révèle aucune évolution. Nous avons observé (cf. figure 8) que la formation de ces fissures se manifeste, en DSC, par la présence systématique d'un artefact sur les thermogrammes enregistrés au refroidissement du liquide en dessous de  $5^{\circ}\text{C}$ .



**Figure 8 :** Le thermogramme enregistré au refroidissement à la vitesse de  $5^{\circ}\text{C} / \text{min}$  de l'indométhacine liquide. Le saut dans l'évolution du signal à environ  $40^{\circ}\text{C}$  montre le passage du liquide à l'état vitreux.

Les photos 4-*c* à 4-*g* montrent l'évolution de l'échantillon au cours du réchauffage à la vitesse de  $20^{\circ}\text{C} / \text{min}$  qui suit l'isotherme à basse température. Elles montrent que les fissures disparaissent progressivement au-dessus de la température de transition vitreuse. Seules quelques traces subsistent jusqu'à  $70^{\circ}\text{C}$ . Sur la photo 4-*g*, à l'instant où la température atteint les  $109^{\circ}\text{C}$ , l'échantillon semble homogène, mises à part quelques bulles d'air formées lors de la guérison des fissures. Aucune trace de cristallisation n'est observable jusqu'à ce stade.

Les photos 4-*h* à 4-*m* ont été prises en plaçant l'échantillon entre polariseurs croisés. Deux cristaux sont observables sur la photo 4-*h*, 10 minutes après le début de l'isotherme à

109°C. Les photos suivantes, prises à cette même température, montrent la croissance de ces deux cristaux sous forme d'aiguilles. Le fait remarquable, révélé par cette série de clichés, est qu'aucun autre noyau n'est apparu au cours des 35 minutes qui suivent le début de l'isotherme. La cristallisation totale de l'échantillon qui est montré sur la photo 4-*n*, s'est donc effectuée par la croissance des deux noyaux observables sur la photo 4-*h*.

Notons que la fusion de l'échantillon recuit dans la platine du microscope est observée à 155°C, ce qui confirme bien qu'il s'agisse de la phase  $\alpha$  qui recristallise au réchauffage, comme observé au paragraphe précédent sur les courbes de DSC.

### ➤ Conclusions

Ces observations optiques semblent confirmer les hypothèses avancées au paragraphe précédent. A haute température (109°C), seul un processus de croissance cristalline est observé. La diminution de la durée de ce processus constatée en DSC suggère donc, qu'un mécanisme de germination se produit à – 30°C.

## 2.5 INFLUENCE DE LA TEMPERATURE DE TREMPE

Cette série d'expériences a pour but de montrer qu'il existe un domaine de température bien déterminé dans lequel le maintien du verre implique que l'on observe une recristallisation du composé au réchauffage. Pour cela, nous avons réalisé des vieillissements du verre à différentes températures entre + 10°C et – 80°C.

### 2.5.1 Stratégie de mesures

Le protocole expérimental se compose de deux étapes :

- **La trempe du liquide :** cette étape est analogue aux expériences précédentes. Environ 10 mg de poudre commerciale sont placés dans le four de la DSC et portés à 165°C ( $T_m + 4^\circ\text{C}$ ) pendant 5 min. Le liquide obtenu est refroidi à la vitesse maximale permise par l'appareil. Lorsque le four est stabilisé à la température  $T_a$  souhaitée, une isotherme est programmée.



- **Le réchauffage :** l'échantillon est chauffé avec une vitesse de  $20^{\circ}\text{C} / \text{min}$  jusqu'à  $80^{\circ}\text{C}$ . A cette température, les observations au microscope ont révélé que les fissures ont disparu. Ensuite, l'enregistrement des thermogrammes est réalisé entre  $80^{\circ}\text{C}$  et  $175^{\circ}\text{C}$  avec une vitesse modérée de  $2^{\circ}\text{C} / \text{min}$  pour laisser le temps aux noyaux éventuellement formés de croître.

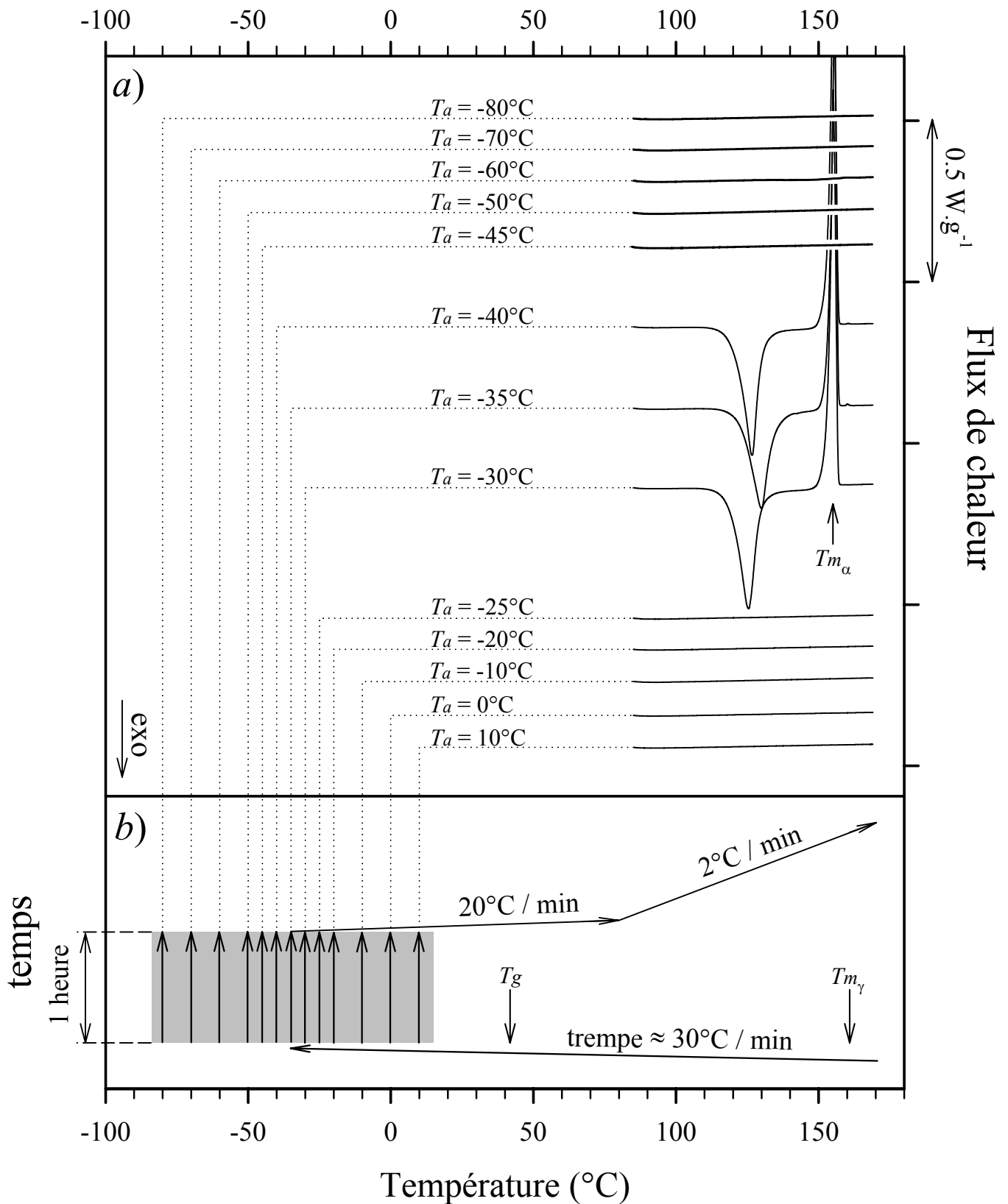
Comme précédemment, pour s'affranchir de toute dégradation du composé, un nouvel échantillon est préparé après chaque enregistrement.

### 2.5.2 Recristallisation après une heure d'isotherme à basse température

La figure 9 montre l'évolution du flux de chaleur mesuré, au réchauffage, au cours de la rampe à  $2^{\circ}\text{C} / \text{min}$  entre  $80^{\circ}\text{C}$  et  $175^{\circ}\text{C}$ , après des isothermes d'une heure à  $T_a$  variant de  $10^{\circ}\text{C}$  à  $-80^{\circ}\text{C}$ . Parallèlement, la figure donne une représentation schématique des traitements thermiques appliqués aux échantillons.

Aucun accident calorimétrique n'est observable sur les thermogrammes enregistrés au réchauffage des verres vieillis à  $T_a < -40^{\circ}\text{C}$  et  $T_a > -30^{\circ}\text{C}$ . L'absence de pic de fusion indique qu'aucun processus de recristallisation ne s'est produit au cours des différentes étapes du traitement thermique. En particulier, aucun cristallite n'a été formé lors du refroidissement et lors du réchauffage à la vitesse de  $20^{\circ}\text{C} / \text{min}$ .

En revanche, la figure 9 montre clairement un exotherme de recristallisation pour les échantillons ayant subi un vieillissement isotherme à  $T_a = -30^{\circ}\text{C}$ ,  $-35^{\circ}\text{C}$  et  $-40^{\circ}\text{C}$ . Ce pic est suivi d'un endotherme à  $155^{\circ}\text{C}$  qui traduit la fusion de la phase  $\alpha$  de l'indométhacine. Pour ces trois échantillons, le tableau 1 donne la température et l'enthalpie de chacun des processus thermodynamiques qui se produit au cours de la rampe finale à  $2^{\circ}\text{C} / \text{min}$ . On constate que la recristallisation se produit approximativement à la même température pour les trois échantillons (environ  $120^{\circ}\text{C}$ ) et s'accompagne d'un dégagement d'énergie de l'ordre de  $80 \text{ J.g}^{-1}$  dans chaque cas. Les enthalpies de fusion mesurées sont comparables à celle de la phase  $\alpha$  pure ( $\Delta H_{m\alpha} = 92 \text{ J.g}^{-1}$ ), ce qui indique que les trois échantillons sont entièrement recristallisés avant de fondre.



**Figure 9 :** a) Les thermogrammes enregistrés au réchauffage entre 80°C et 175°C, à la vitesse de 2°C / min, sur des échantillons vitreux d'indométhacine obtenus par une trempe du liquide à  $T_a$  et conservés une heure à cette températures.  $T_a$  varie de +10°C à - 80°C.

b) Une représentation schématique des traitements thermiques correspondants.

La dernière colonne du tableau 1 indique l'enthalpie  $\Delta H_c^{calc}$  que l'on obtiendrait lors de la recristallisation totale, à  $T_c$ , d'un échantillon complètement amorphe. Cette valeur est calculée à partir de  $\Delta H_m$ , selon la méthode décrite dans l'annexe IV (cf. relation IV.5). En comparant  $\Delta H_c^{calc}$  et  $\Delta H_c$ , l'enthalpie effectivement mesurée au réchauffage, on constate que les deux valeurs sont très voisines ; l'écart est, dans tous les cas, inférieur à 2 %. Cette analyse montre que l'échantillon n'est pas cristallisé, même partiellement, avant le début de la rampe à 2°C / min, c'est à dire en dessous de 80°C. La phase cristalline  $\alpha$  qui fond à 155°C a donc complètement cristallisé au cours de l'exotherme situé entre 110°C et 140°C.

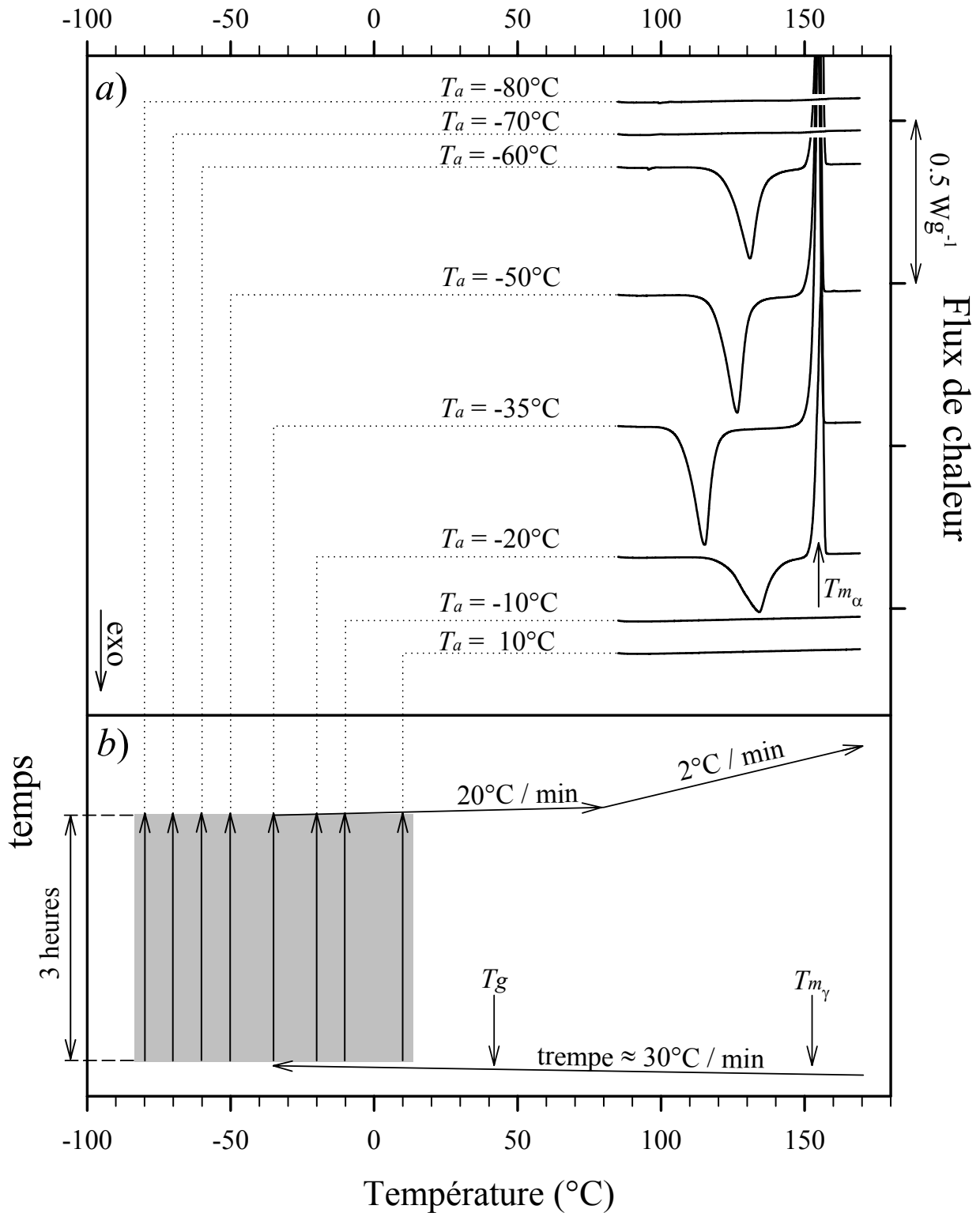
| $T_a$ (°C) | $T_m$ (°C) | $\Delta H_m$ (J.g <sup>-1</sup> ) | $T_c$ (°C) | $\Delta H_c$ (J.g <sup>-1</sup> ) | $\Delta H_c^{calc}$ (J.g <sup>-1</sup> ) |
|------------|------------|-----------------------------------|------------|-----------------------------------|--|
| - 30       | 155.1      | 92.9                              | 119.2      | 79.9                              | 78.7                                     |
| - 35       | 155.5      | 92.1                              | 122.4      | 80.1                              | 78.9                                     |
| - 40       | 155.2      | 91.6                              | 120.9      | 79.4                              | 78.0                                     |

**Tableau 1 :** Les grandeurs calorimétriques (température et enthalpie) mesurées lors de la fusion (respectivement,  $T_m$ ,  $\Delta H_m$ ) et de la recristallisation ( $T_c$ ,  $\Delta H_c$ ) sur les échantillons trempés et maintenus une heure à  $T_a = -30^\circ\text{C}$ ,  $-35^\circ\text{C}$  et  $-40^\circ\text{C}$ .  $\Delta H_c^{calc}$  est l'enthalpie que l'on obtiendrait lors de la recristallisation totale, à  $T_c$ , d'un échantillon complètement amorphe. Elle est calculée à partir de  $\Delta H_m$ , d'après la méthode décrite dans l'annexe IV.

Ces résultats montrent qu'il existe un domaine de température limité, entre  $-30^\circ\text{C}$  et  $-40^\circ\text{C}$ , dans lequel le vieillissement du verre pendant une heure entraîne, au réchauffage, une recristallisation de l'indométhacine amorphe vers la phase  $\alpha$ . Cette transformation est totale et se produit au-dessus de 110°C. Le fait que, au-dessus de 80°C, aucun processus thermique ne soit détecté au réchauffage des verres vieillis en dehors de cet intervalle de température, montre que les recristallisations observées sont bien une conséquence directe de l'histoire thermique des échantillons et en particulier, de leur maintien à basse température.

### 2.5.3 Recristallisation après trois heures d'isotherme à basse température

Nous avons répété cette série d'expériences en portant la durée de l'isotherme à  $T_a$  à trois heures.



**Figure 10 :** a) Les thermogrammes enregistrés au réchauffage entre  $80^\circ\text{C}$  et  $175^\circ\text{C}$ , à la vitesse de  $2^\circ\text{C/min}$ , sur des échantillons vitreux d'indométhacine obtenus par une trempe du liquide à  $T_a$  et conservés trois heures à cette température.  $T_a$  varie de  $+10^\circ\text{C}$  à  $-80^\circ\text{C}$ .

b) Une représentation schématique des traitements thermiques correspondants.

Mis à part l'allongement de cette durée, le protocole reste rigoureusement identique à celui décrit au paragraphe 2.5.1. La figure 10 montre l'évolution du flux de chaleur mesuré, au réchauffage, au cours de la rampe à 2°C / min entre 80°C et 175°C, après les isothermes de trois heures entre 10°C et -80°C. Parallèlement, la figure donne une représentation schématique des traitements thermiques appliqués aux échantillons.

Cette figure montre qu'aucun accident thermique ne se produit au réchauffage des échantillons vitreux vieillis au-dessus de -20°C et en dessous de -60°C. En particulier, l'absence d'endotherme de fusion indique que les échantillons n'ont pas recristallisé. En revanche, pour les vieillis trois heures entre -20°C et -60°C, on observe un exotherme de recristallisation au-dessus de 100°C. A plus haute température, la position du pic de fusion à 155°C indique que, comme précédemment, la transformation se produit vers la phase  $\alpha$  de l'indométhacine.

Le tableau 2 donne les grandeurs thermodynamiques (température et enthalpie) des processus de cristallisation et de fusion. Une analyse similaire à celle du tableau 1 (comparaison de  $\Delta H_c^{calc}$  et de  $\Delta H_c$ ) indique une nouvelle fois que les échantillons sont totalement amorphes avant le début de la rampe finale à 2°C / min.

| $T_a$ (°C) | $T_m$ (°C) | $\Delta H_m$ (J.g <sup>-1</sup> ) | $T_c$ (°C) | $\Delta H_c$ (J.g <sup>-1</sup> ) | $\Delta H_c^{calc}$ (J.g <sup>-1</sup> ) |
|------------|------------|-----------------------------------|------------|-----------------------------------|--|
| -20        | 155.8      | 66.4                              | 122.2      | 54.6                              | 53.1                                     |
| -35        | 154.6      | 92.3                              | 108.1      | 74.3                              | 73.6                                     |
| -50        | 154.9      | 91.8                              | 118.8      | 78.6                              | 77.4                                     |
| -60        | 155.6      | 83.0                              | 122.7      | 69.7                              | 70.0                                     |

**Tableau 2 :** Les grandeurs calorimétriques (température et enthalpie) mesurées lors de la fusion (respectivement,  $T_m$ ,  $\Delta H_m$ ) et de la recristallisation ( $T_c$ ,  $\Delta H_c$ ) sur les échantillons trempés et maintenus trois heures à  $T_a$  comprise entre -20°C et -60°C.  $\Delta H_c^{calc}$  est l'enthalpie que l'on obtiendrait lors de la recristallisation totale, à  $T_c$ , d'un échantillon complètement amorphe. Elle est calculée à partir de  $\Delta H_m$ , d'après la méthode décrite dans l'annexe IV.

D'autre part, on constate que, les enthalpies de fusion mesurées sur les échantillons vieillis à -60°C et -20°C sont significativement inférieures à celle de la phase  $\alpha$  pure (92 J.g<sup>-1</sup>). Cette observation indique que l'état amorphe ne recristallise pas entièrement au réchauffage. Le rapport entre les enthalpies de fusion montrent que les échantillons vieillis à -60°C et -20°C sont respectivement cristallisés à 72 % et 90 % avant de fondre. En

revanche, les isothermes de 3 heures à  $-35^{\circ}\text{C}$  et  $-50^{\circ}\text{C}$  entraînent, au réchauffage, la recristallisation totale de l'état amorphe. Pour ces deux échantillons, la figure 10 montre que les exothermes de recristallisation sont plus étroits et situés à plus basse température que les autres, ce qui semble indiquer que la transformation soit plus rapide.

Cette observation est à relier avec les résultats de la série d'expériences précédente. Pour une durée de vieillissement d'une heure, la cristallisation n'est observée que pour  $T_a$  comprise entre  $-30^{\circ}\text{C}$  et  $-40^{\circ}\text{C}$ . Cela suggère que la cinétique du mécanisme induisant la recristallisation au réchauffage est maximale dans cet intervalle de température.

## 2.6 DISCUSSION

Nous avons vu au chapitre 2 que l'indométhacine amorphe préparée par le refroidissement du liquide à température ambiante ne recristallise pas au réchauffage. Dans ce chapitre, nous avons montré l'existence d'un domaine de température situé au voisinage de  $T_K$  (environ  $80^{\circ}\text{C}$  en dessous de  $T_g$ ), dans lequel, un recuit isotherme du verre entraîne, au réchauffage, une recristallisation vers la phase  $\alpha$  de l'indométhacine au-dessus de  $100^{\circ}\text{C}$ .

Des investigations par DSC et microscopie optique de la cristallisation indiquent que seul un mécanisme de croissance cristalline se produit à haute température. Par ailleurs, nous avons montré que la recristallisation totale de l'échantillon est d'autant plus rapide que la durée du recuit à basse température est grande. Ces observations suggèrent qu'un mécanisme de germination cristalline se produise au cours de la période de recuit. Une étude systématique de la recristallisation en fonction de la température de recuit semble montrer que la vitesse maximale de la germination se situe autour de  $-35^{\circ}\text{C}$ . Cette observation est tout à fait remarquable car cette température est inférieure à  $T_g$  de près de 80 degrés.

Il faut signaler que l'on observe systématiquement la formation de fissures lorsque l'on refroidit le verre en dessous de  $5^{\circ}\text{C}$ . On peut donc penser que la germination de la phase  $\alpha$  de l'indométhacine à basse température soit un processus de type hétérogène. Un tel processus a été observé sur la méta-toluidine, composé qui présente également un comportement atypique du point de vue de la dévitrification. Il a été montré [22] que la recristallisation du verre au réchauffage se produit si le liquide est refroidi en dessous de  $-121^{\circ}\text{C}$ , soit environ  $34^{\circ}\text{C}$  en dessous de la température de transition vitreuse. Cette trempe profonde s'accompagne de la formation de fissures sur lesquelles viennent se développer les germes cristallins. Dans le cas

de l'indométhacine, le processus de croissance cristalline se produit à haute température, où la viscosité du liquide est plus faible. Il est, par conséquent, difficile d'établir un lien entre les zones fissurées et les domaines où apparaissent les cristallites.

Un comportement similaire à celui de l'indométhacine a été observé par Okamoto et al dans le 3, 3'-dimethoxy-4,4'-bib(2,2-diphenylvinyl)biphenyl [23] et le 4-dibenzylamino-2-methylbenzaldehyde-1, 1-diphenylhydrazone [24]. Pour ces deux composés, un processus de recristallisation au réchauffage est observé après une trempe de leur phase liquide dans un domaine de température situé environ 180 degrés en dessous de leur  $T_g$  respectif. Lorsque le liquide est refroidi à une température hors de cet intervalle, aucun accident calorimétrique n'est observé au réchauffage. Les auteurs ont interprété ces résultats par l'existence d'un processus de germination dans le verre à très basse température. La recristallisation observée au réchauffage étant attribuée à la croissance des noyaux formés.

Il est fréquent d'observer dans les liquides vitrifiables que les domaines de température correspondant aux phénomènes de germination et de croissance soient distincts [25]. L'écart entre ces deux domaines est relié à la facilité avec laquelle un matériau forme un verre. Dans les cas évoqués ci-dessus, la germination cristalline semble intervenir dans le verre, bien en dessous de la température de transition vitreuse. Cette observation est tout à fait inhabituelle, dans la mesure où l'on attend, à cette température, des temps propres à la diffusion moléculaire extraordinairement longs. Selon Okamoto et al [23, 24], la mobilité moléculaire associée à l'existence d'un processus de relaxation secondaire pourrait être suffisante pour permettre des réarrangements locaux susceptibles d'induire la formation de germes cristallins. Ce processus peut être favorisé par la faible valeur du rayon critique de germination pour des sous refroidissements profonds [24]. La limitation à basse température du domaine de germination correspondrait alors au ralentissement progressif de cette dynamique quand la température diminue.

Une interprétation similaire peut être faite dans le cas de l'indométhacine où un processus de relaxation secondaire a été mis en évidence par Correia et al [26], grâce à des mesures de thermocourants de dépolarisation. La faible intensité de cette relaxation et sa faible énergie d'activation (entre 28 et 40 kJ. mol<sup>-1</sup>) indiquent toutefois qu'il s'agit de mouvements moléculaires très localisés [26].

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] D. Zhou, G.G.Z. Zhang, D. Law, D.J.W. Grant, E.A. Schmitt, *Physical stability of amorphous pharmaceuticals :importance of configurationnal thermodynamic quanties and molecular mobility*, J. Pharm. Sc., **91-8** (2002), 1863-1872.
- [2] B. Rodriguez, C.P. Price, A. Jayasankar, A. Matzger, N. Rodriguez, *General principles of pharmaceutical solid polymorphism : a supramolecular perspective*, Adv. Drug Deliv. Rev., **56** (2004), 241-274.
- [3] E. Fukuoka, M. Makita, S. Yammamura, *Glassy state of pharmaceuticals III : thermal properties and stability of glassy pharmaceuticals and their binary systems*, Chem. Pharm. Bull, **37** (1989), 1047-1050.
- [4] T. Hikima, Y. Adachi, M. Hanaya, M. Oguni, *Determination of potentially homogeneous nucleation based crystallization in o-terphenyl and an interpretation of the enhancement nucleation mecanism*, Phys. Rev. B, **52** (1995), 3900-3908.
- [5] M. Hanaya, T. Hikima, M. Hatase, M. Oguni, *Low temperature adiabatic calorimetry of salol and benzophenone and microscopic observation of their crystallization (...)*, J. Chem. Thermodynamics, **34-8** (2002), 1173-1193.
- [6] M. Hatase, M. Hanaya, T. Hikima, M. Oguni, *Discovery of homogeneous nucleation based crystallization in simple glass forming liquid of toluen below its glass transition temperature*, J. Non-Cryst. Solids, **307-310** (2002), 257-263.
- [7] G.G.Z. Zhang, D. Law, E.A. Schmitt, Y. Qiu, *Phase transformations during process development and manufacture of solid oral dosage forms*, Adv. Drug Deliv. Rev., **56** (2004), 371-390.
- [8] B.C. Hancock, S.L. Shamblin, *Molecular mobility of amorphous pharmaceuticals determined using differential scanning calorimetry*, Therm. Acta, **380** (2001), 95-107.
- [9] S.L. Shamblin, X. Tang, L. Chang, B.C. Hancock, M.J. Pikal, *Characterization of the time scale of molecular motion in pharmaceutically important glasses*, J. Phys. Chem. B, **103**, (1999), 4113-4121.
- [10] I.M. Hodge, *Effect of annealing and prior history on enthalpy relaxation in glassy polymers. 6. Adam-Gibbs formulation of non linearity*, Macromolecules, **20** (1987), 2897-2908.



- [11] V.P. Privalko, *Excess entropies and related quantities in glass-forming liquids*, J. Phys. Chem., **84** (1980), 3307-3312.
- [12] C. Alba, L.E. Busse, D.J. List, C.A. Angell, *Thermodynamic aspects of the vitrification of toluene, and xylene isomers, and the fragility of liquid hydrocarbons*, J. Chem. Phys. **92-1** (1990), 612-624.
- [13] V. Andronis, G. Zografí, *Molecular mobility of supercooled amorphous indomethacin determined by Dynamic Mechanical Analysis*, Pharm. Res., **14-4** (1997), 410-414.
- [14] V. Andronis, G. Zografí, *The molecular mobility of supercooled amorphous indomethacin as a function of temperature and relative humidity*, Pharm. Res., **15-6** (1998), 835-842.
- [15] C.T. Moynihan, A.J. Easteal, J. Wilder, J. Tucker, *Dependence of the glass transition temperature on heating and cooling rate*, J. Phys. Chem., **78** (1974), 2673-2677.
- [16] M. Debolt, A. Easteal, P. Macedo, C. Moynihan, *Analysis of structural relaxation in glass using heating rate data*, J. Amer. Ceram. Soc., **59** (1976), 16-21.
- [17] L. Borcka, *The polymorphism of indomethacin*, Acta Pharm. Suecica, **11** (1974), 295-303.
- [18] M. Yoshioka, B.C. Hancock, G. Zografí, *Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature*, J. Pharm. Sc., **83-12** (1994), 1700-1704.
- [19] M. Avrami, *Kinetics of phase change II. Transformation-time relations for random distribution of nuclei*, J. Chem. Phys., **8-2** (1940), 212-224.
- [20] P. Papon, J. Leblond, *Thermodynamique des états de la matière*, Hermann (1990).
- [21] V. Legrand, *Contribution à l'étude de la vitrification de liquides fragiles*, thèse d'Université, Lille (1996).
- [22] V. Legrand, M. Descamps, C. Alba-Simionesco, *Glass-forming meta-toluidine: a thermal and structural analysis of its crystalline polymorphism and devitrification*, Thermoch. Acta, **307** (1997), 77-83.
- [23] N. Okamoto, M. Oguni, *Discovery of crystal nucleation proceeding much below the glass transition temperature in a supercooled liquid*, Solid State Comm., **99-1** (1996), 53-56.

- [24] N. Okamoto, M. Oguni, Y. Sagawa, *Generation and extinction of a crystal nucleus below the glass transition temperature*, J. Phys. Condens. Matter, **9** (1997), 9187-9198.
- [25] C.A. Angell, *Structural instability and relaxation in liquids and glassy phases near the fragile liquid limit*, J. Non-Cryst. Solids, **102** (1988), 205-221.
- [26] N.T. Correia, J.J. Moura Ramos, M. Descamps, G. Collins, *Molecular mobility and fragility in indomethacin : a Thermally Stimulated Depolarization Current study*, Pharm. Res., **18-12** (2001), 1767-1774.



**CHAPITRE 4 :**

**IDENTIFICATION DES ETATS PHYSIQUES  
OBTENUS PAR LE BROYAGE DE  
L'INDOMETHACINE**



## **CHAPITRE 4 : IDENTIFICATION DES ETATS PHYSIQUES OBTENUS PAR LE BROYAGE DE L'INDOMETHACINE**

Au chapitre 1, nous avons vu que les effets du broyage sur les alliages métalliques ont fait l'objet de nombreux travaux. Les études expérimentales ont mis en évidence la possibilité d'induire mécaniquement des transformations de phase telles que l'amorphisation à l'état solide de phases cristallines ou la mise en désordre d'alliages. Dans ce dernier cas, l'approche théorique de Martin-Bellon suggère que, de manière analogue à ce qui est observé sous irradiation, ces transformations résultent d'un mécanisme de forçage (« matériaux forcés ») qui place les matériaux dans des états stationnaires dynamiques plutôt que dans des états d'équilibre thermodynamique. La nature de ces états stationnaires est le résultat de la compétition entre un processus balistique, qui dépend de l'intensité du forçage extérieur (broyage ou irradiation), et un processus de restauration, thermiquement activé.

En ce qui concerne les composés moléculaires, les effets du broyage sont également connus. Ils peuvent, dans certains cas, entraîner des amorphisations [1, 2] ou des interconversions cristallines [3, 4]. En revanche, il n'existe pas d'étude systématique concernant l'influence de paramètres du traitement mécanique sur les états finaux obtenus. En particulier, les mécanismes qui induisent l'amorphisation par voie mécanique des phases cristallines ne sont pas clairement identifiés. La transition cristal-amorphe étant plus difficile à modéliser au niveau moléculaire, l'application d'une théorie telle que celle proposée par Martin et al n'est pas immédiate et nécessite la définition d'un paramètre d'ordre approprié.

Dans ce chapitre, nous présentons une étude des effets du broyage sur l'indométhacine. Notre stratégie d'investigation expérimentale, inspirée de l'approche de Martin-Bellon, vise à tester la possibilité de définir des transformations vers des états stationnaires dynamiques et d'identifier les paramètres qui déterminent leur nature. Des travaux issus du domaine pharmaceutique ont mis en évidence, sur ce composé, un effet important de la température à laquelle est réalisé le traitement mécanique. Nous allons montrer que ces résultats permettent de définir des tendances et d'entrevoir la possibilité de les confronter à une étude plus systématique à température ambiante sur l'influence de l'intensité de la sollicitation.

Nous proposerons ensuite une rationalisation des effets de broyage dans le cadre de l'hypothèse des « matériaux forcés ». Une analyse plus détaillée de l'évolution des états intermédiaires et notamment de la microstructure cristalline sera menée au prochain chapitre.

# **1 EFFETS DE LA TEMPERATURE SUR LE BROYAGE DE L'INDOMETHACINE**

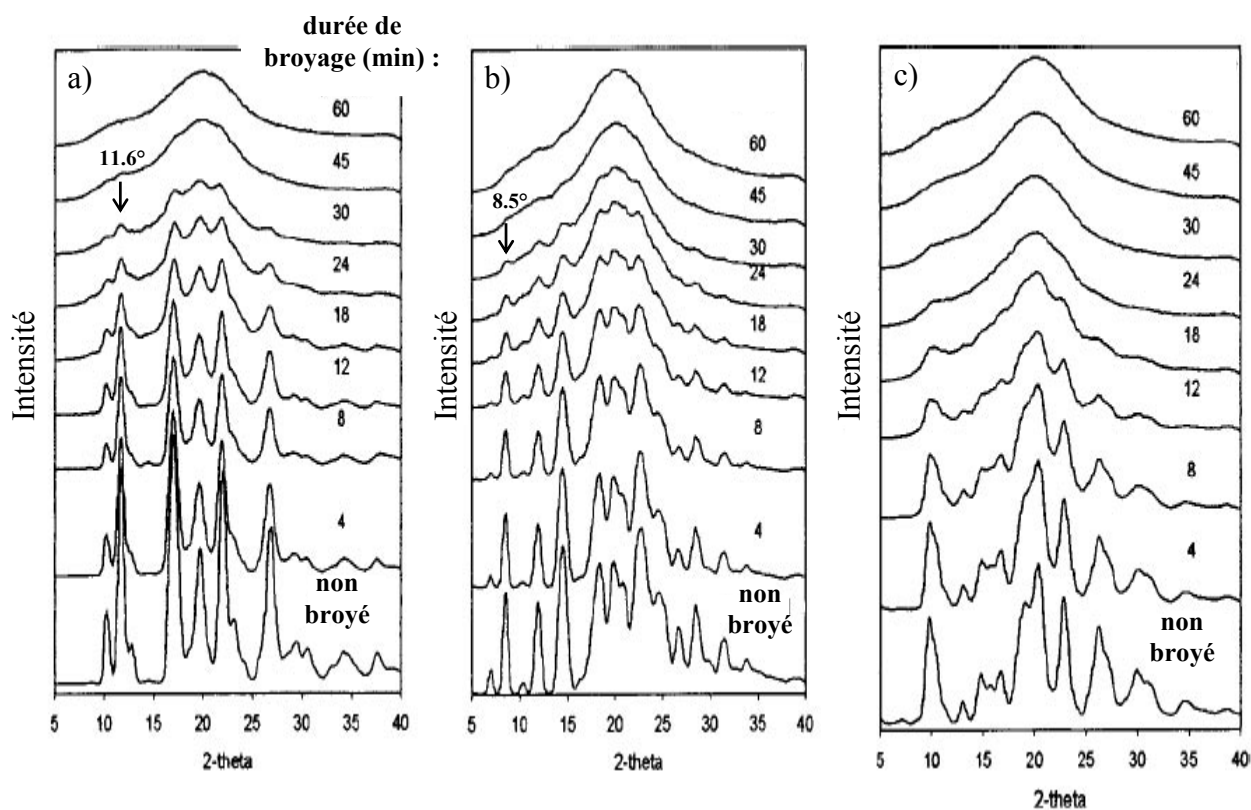
L'indométhacine est un des seuls systèmes sur lequel quelques investigations sur les effets du broyage ont été réalisées à différentes températures. Ces résultats proviennent cependant d'auteurs différents, ce qui ne permet pas d'établir de conclusions quantitatives. En effet, si les températures sont connues, il semble difficile de comparer l'effet des « intensités » de broyage d'une étude à l'autre. Néanmoins, la confrontation de ces données expérimentales permet de faire ressortir des tendances et de définir un protocole d'expériences en vue d'effectuer des investigations plus systématiques sur ce composé.

## **1.1 DESCRIPTION DES RESULTATS**

Otsuka et al [5] ont étudié les effets du broyage à 30°C et 4°C sur les phases cristallines  $\alpha$  et  $\gamma$  de l'indométhacine. Les opérations de broyage ont été réalisées avec un broyeur centrifuge à billes de chez Fritsch. Les échantillons sont constitués de 10 grammes de poudre et sont placés dans une jarre en agate de 350 mL soumise à une vitesse de rotation de 200 tours par minute. Les expériences ont été réalisées aux températures indiquées ci-dessus dans une enceinte thermostatée.

Ces travaux ont mis en évidence la possibilité d'induire l'amorphisation des deux phases par broyage ainsi que des interconversions cristallines entre-elles. A partir des mesures de diffraction des rayons X, les auteurs ont déterminé les évolutions de la proportion de chacune des phases cristallines dans les différents échantillons. Ils signalent toutefois qu'une fraction cristalline inférieure à 2 % en masse n'est pas détectable par cette technique. Ainsi, dans toute cette partie, un échantillon sera qualifié de « complètement amorphisé » lorsque le diffractogramme correspondant est semblable à celui d'un composé amorphe.

Plus récemment, Crowley et Zografí [6] ont étudié les effets du broyage à la température de l'azote liquide sur les trois formes cristallines  $\alpha$ ,  $\delta$  et  $\gamma$  de l'indométhacine. Ces investigations ont été réalisées avec le cryobroyeur 6750 de chez SPEX. 2 grammes d'échantillon sont placés dans un cylindre en acier inoxydable qui est immergé dans un bain d'azote liquide. Le broyage est assuré par un bâtonnet qui oscille sous l'action d'un champ magnétique alternatif. La poudre est ainsi soumise à des cycles de 20 impacts par seconde. Afin d'assurer l'équilibre thermique, les expériences sont réalisées en alternant des périodes de broyage de 2 minutes, suivies de 2 minutes de pause.

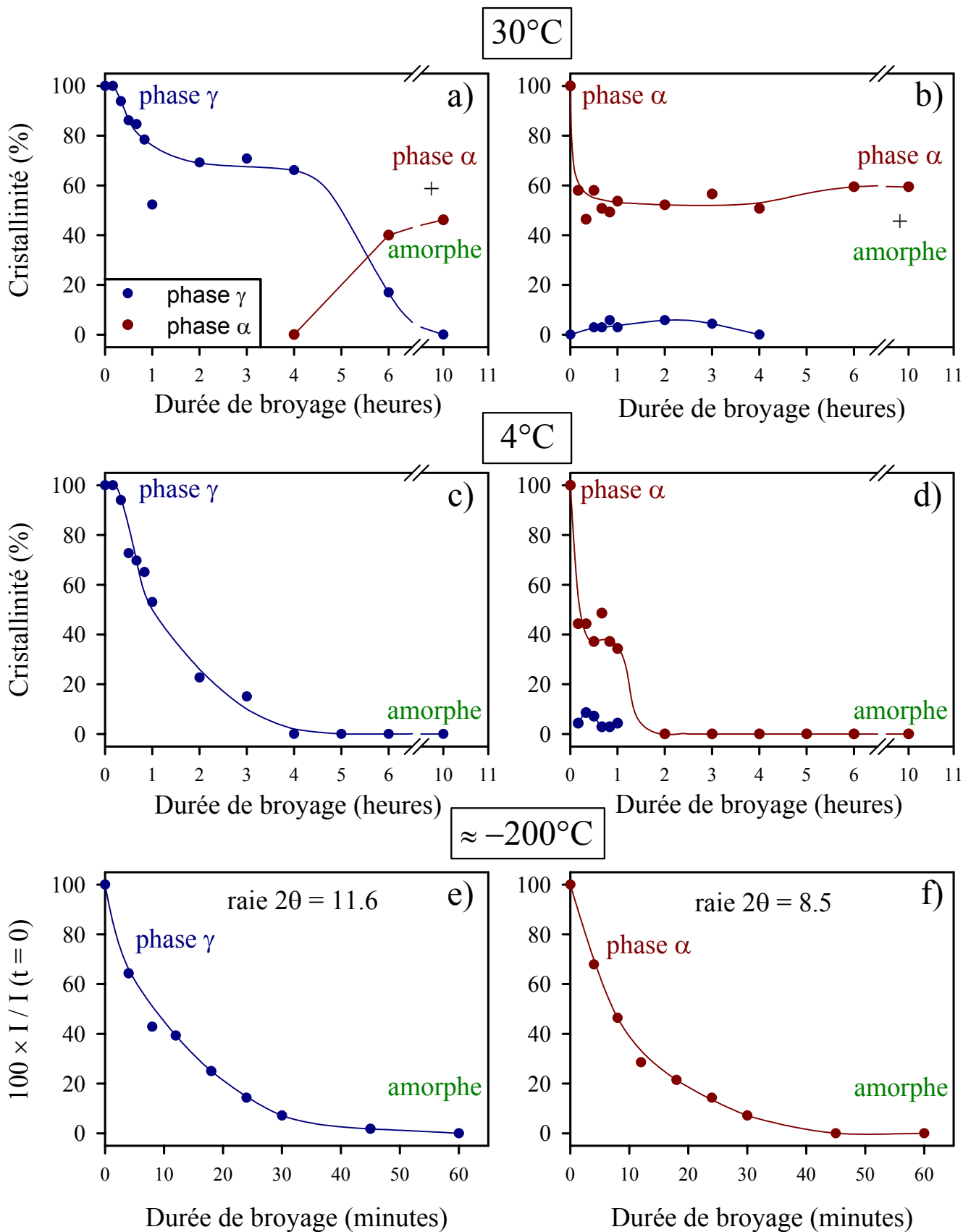


**Figure 1** : L'évolution des diagrammes de diffraction des rayons X enregistrés après des broyages à la température de l'azote liquide des différentes variétés polymorphiques de l'indométhacine : (a) phase  $\gamma$ , (b) phase  $\alpha$  et (c) phase  $\delta$ . La figure est issue de Crowley et al [6].

Cependant, Crowley et al ne précisent pas l'évolution de la cristallinité des échantillons en fonction de la durée de broyage. La figure 1, tirée de la référence [6], montre l'évolution des figures de diffraction en fonction de la durée de broyage pour les trois variétés polymorphiques de l'indométhacine. Dans les trois cas, on observe une diminution rapide de l'intensité des pics de diffraction et une augmentation du bruit diffus qui traduit l'accroissement de la proportion d'état amorphe. Afin de confronter ces données avec celles d'Otsuka et al, nous avons simplement tracé, pour une raie particulière, l'évolution du rapport entre l'intensité maximale mesurée après broyage et celle obtenue sur l'échantillon intact. Pour la forme  $\gamma$ , nous avons utilisé la raie située à  $2\theta = 11.6^\circ$ , et pour la forme  $\alpha$ , la raie située à  $2\theta = 8.5^\circ$  (repérées par des flèches sur la figure 1).

La figure 2 donne l'évolution de la proportion des différentes phases cristallines de l'indométhacine au cours du broyage des formes  $\alpha$  et  $\gamma$ . Les courbes a, b, c et d ont été retracées à partir des données d'Otsuka et al [5]. Les courbes e et f ont été obtenues à partir de l'analyse présentée ci-dessus des diffractogrammes de la figure 1.





**Figure 2 :** L'évolution de la cristallinité d'échantillons d'indométhacine  $\gamma$  (a, c et e) et  $\alpha$  (b, d et f) en fonction de la durée de broyage à 30°C, 4°C et à la température de l'azote liquide ( $\approx -200^\circ\text{C}$ ). Les courbes bleues et rouges donnent respectivement les proportions de phase  $\gamma$  et  $\alpha$  dans les échantillons. Les courbes a, b, c et d ont été tracées à partir des données d'Otsuka et al [5]. Les courbes e et f ont été obtenues en analysant les diffractogrammes de la figure 1.

➤ **A 30°C :**

- **Le broyage de l'indométhacine  $\gamma$  (figure 2-a)** induit, dans un premier temps, une amorphisation partielle de l'échantillon. Au bout de 4 heures de traitement mécanique, la fraction transformée ne représente que 25 % de l'échantillon. A partir de ce moment, on note l'apparition de phase  $\alpha$  et une disparition plus rapide de la phase de départ. Après 10 heures de broyage, le produit final est un mélange en proportions équivalentes d'indométhacine à l'état amorphe et sous la forme cristalline  $\alpha$ .
- **Le broyage de l'indométhacine  $\alpha$  (figure 2-b)** conduit à un état final semblable au précédent. Cependant, la transformation est, dans ce cas, beaucoup plus rapide ; la fraction transformée est d'environ 40 %, dès les premières minutes suivant le début de l'expérience. On note également l'apparition transitoire de traces d'indométhacine  $\gamma$  entre 30 minutes et 4 heures de broyage. La proportion maximale de cette phase est de l'ordre de 5 à 10 %.

➤ **A 4°C :**

- **Le broyage de la forme  $\gamma$  (figure 2-c)** entraîne une amorphisation totale de l'échantillon en 4 heures, d'après les mesures de diffraction des rayons X. Aucune trace de raies correspondant à une autre variété polymorphique n'a été observée.
- **Le broyage de la forme  $\alpha$  (figure 2-d)**, dans les mêmes conditions, entraîne également une amorphisation totale de l'échantillon. La transformation est, cependant, plus rapide que dans le cas de la forme  $\gamma$ . Plus aucune trace de phase cristalline n'est en effet détectée après 2 heures de broyage. On note, toutefois, la présence d'indométhacine  $\gamma$  au cours de la première heure de l'expérience, comme dans le cas de la figure 2-b.

➤ **A la température de l'azote liquide ( $\approx -200^\circ\text{C}$ ) :**

Les figures 2-e et 2-f montrent que le broyage de l'une ou l'autre des variétés polymorphiques induit une décroissance rapide de l'intensité relative des raies de diffraction. Dans les deux cas, la hauteur des raies a diminué de moitié en moins de 10 minutes. On peut considérer que les échantillons sont complètement amorphisés au bout d'une heure de

broyage à la température de l'azote liquide. En outre, aucune interconversion polymorphique n'est observée sur les diffractogrammes de la figure 1.

Les auteurs ont également analysé le comportement thermique de leurs échantillons par DSC. Dans tous les cas, l'état amorphe formé lors du broyage des différentes formes cristallines recristallise au réchauffage à 20°C / min. Cette transformation semble être totale au vu des enthalpies de fusion mesurées en fin d'expérience. Les résultats peuvent être résumés de la manière suivante :

➤ **Broyage de la forme  $\gamma$  :**

- Pour des broyages courts, on observe, au réchauffage, une recristallisation vers la phase de départ uniquement.
- Pour des broyages prolongés, la fraction amorphisée devient plus importante et, au réchauffage, la recristallisation s'effectue vers les deux formes  $\alpha$  et  $\gamma$ .

Ces observations sont valables quelle que soit la température de broyage.

➤ **Broyage de la forme  $\alpha$  :**

- Pour des broyages courts, on observe au réchauffage l'apparition de la phase  $\gamma$  dans les échantillons.
- Pour des broyages prolongés, les échantillons recristallisent dans la forme de départ même lorsqu'ils sont totalement amorphisés (broyage à basse température).

## 1.2 DISCUSSION

Les évolutions des fractions transformées sous broyage (figure 2) ont toutes la caractéristique de présenter, aux temps longs, un plateau terminal correspondant à une composition finale constante. Aux premiers temps de broyage et aux temps intermédiaires, avant d'atteindre ce plateau, les cinétiques sont, par contre, très différentes selon la température et l'état physique de départ. De même, ces travaux mettent en évidence des modes de conversion différents. Nous proposons ci-dessous une rationalisation de ces résultats.

### 1.2.1 Influence de la température de broyage

Les expériences décrites précédemment apportent quelques informations concernant les effets de la température de broyage sur la nature des états finaux et sur les cinétiques des transformations.

➤ **Sur la nature des états finaux :**

- à basse température (4°C et  $\approx -200^\circ\text{C}$ ), le broyage des formes cristallines conduit à un état final complètement amorphe et ce, quelle que soit la phase de départ.
- à plus haute température (30°C), le broyage de l'une ou l'autre des variétés polymorphiques conduit à un état final partiellement cristallisé dans la phase  $\alpha$ .

➤ **sur les cinétiques :**

La figure 2 montre que, lors du broyage d'une variété polymorphique donnée, l'amorphisation est plus rapide lorsque la température est plus basse. En effet, la phase  $\gamma$  est totalement amorphisée en 40 minutes à la température de l'azote liquide, en 4 heures à 4°C et sa disparition nécessite 10 heures à 30°C. A températures égales, les cinétiques d'amorphisation de la phase métastable  $\alpha$  sont plus rapides que celles de la phase stable. Cette distinction est toutefois plus difficile à établir pour les broyages réalisés à la température de l'azote liquide où il est remarquable d'enregistrer, dans tous les cas, une amorphisation totale en moins d'une heure.

Ces observations suggèrent donc que l'on atteigne, par broyage, un état final stationnaire indépendant de la forme cristalline de départ. La composition de cet état final dépend, par contre, de la température à laquelle est effectué le traitement mécanique : plus la température est basse, plus grande est la tendance à l'amorphisation.

La situation ressemble à celle obtenue sur les intermétalliques où il est couramment observé que l'abaissement de la température entraîne une accélération du processus d'amorphisation [7]. Cette remarque contredit la proposition fréquemment avancée selon laquelle le broyage induit une élévation de température locale, entraînant une fusion. D'après cette hypothèse, la formation de l'état amorphe résulterait de la trempe rapide de l'état liquide ainsi formé. En fait, à basse température, non seulement l'amorphisation est plus rapide mais la proportion amorphisée des échantillons est plus importante. L'influence du paramètre température peut être comprise dans le cadre du concept de transition de phase dynamique

proposé par Martin et Bellon [8,9]. Ce modèle a été appliqué initialement aux transformations induites par irradiation. Il a été utilisé, par la suite, pour analyser la mise en désordre de l'alliage FeAl [10]. L'hypothèse de base de ces transformations induites par forçage est que deux dynamiques agissent en parallèle :

- L'une est associée à l'effet balistique qui introduit des défauts dans le matériau. Cet effet est indépendant de la température et résulte du choc mécanique sur la matière.
- L'autre est la dynamique de diffusion usuelle thermiquement activée des molécules qui tend à restaurer ces défauts.

La compétition entre l'effet d'« endommagement » et de « restauration » tourne à l'avantage du premier à basse température. Cette approche a été confrontée aux résultats expérimentaux dans le cadre du broyage de phases ordonnées d'alliages métalliques où le désordre s'installe de façon cohérente au sein d'un même réseau cristallin, sans perte de la symétrie de translation.

La possibilité d'amorphiser plus ou moins partiellement des alliages  $Ni_xZr_y$  par broyage a été démontrée par Gaffet et al [11-13] puis Chen et al [14]. Dans ces études, des états stationnaires ultimes ont été mis en évidence. Ils correspondent à un taux d'amorphisation qui est fonction de la température de broyage (la proportion d'état amorphe augmente quand la température de broyage diminue, comme dans le cas de l'indométhacine) et d'un paramètre de contrôle de l'intensité de broyage. Du fait de la difficulté de modélisation de la transition cristal-amorphe, l'approche théorique en terme de matériau dynamiquement forcé n'a pas été développée en détail pour ce type de transformation. Elle fournit cependant un cadre de réflexion euristique fort utile pour comprendre notamment la dominance de la mise en désordre par broyage à basse température. Il faut signaler également que la réversibilité de la transition sous broyage n'a pu être établie dans ces expériences. Pour établir définitivement qu'un état final mixte – en partie amorphe, en partie cristallin – est bien un état stationnaire totalement indépendant de l'état de départ, il faudrait montrer la possibilité, dans certaines conditions, de faire cristalliser plus ou moins partiellement l'état amorphe par broyage.

### 1.2.2 Développement d'états intermédiaires

Les expériences réalisées à température ambiante révèlent une conversion de la phase stable  $\gamma$  vers la phase  $\alpha$ . Dans un traitement thermique habituel, ces deux variétés polymorphiques forment un système monotrope (cf. chapitre 2). La transformation de phase observée sous broyage semble donc inconcevable à l'équilibre.

Il est important de constater que, sous broyage, l'apparition de la seconde forme cristalline est précédée de l'amorphisation partielle de la phase de départ. Deux mécanismes différents peuvent être avancés pour expliquer cette succession d'états :

- Première hypothèse : la phase  $\alpha$  apparaît par suite d'une conversion directe cristal  $\rightarrow$  cristal mécaniquement induite à partir de la phase  $\gamma$  ; le broyage entraînant en parallèle, l'amorphisation de la phase de départ. Pendant les 4 premières heures, aucune trace de phase  $\alpha$  n'est observable, ce qui suggère que des processus, tels qu'une réduction suffisante de la taille des cristallites ou une accumulation de défauts dans le réseau, soient nécessaires pour provoquer l'interconversion cristalline.
- Seconde hypothèse : l'interconversion cristalline s'effectue via un état amorphe intermédiaire induit par le broyage de la phase de départ, comme suggéré par Shakhtshneider et Boldyrev [15]. Dans ce cas, la phase  $\alpha$  se forme à partir de l'état amorphe obtenu par broyage, ce qui explique l'absence de cette forme cristalline au début de l'expérience.

Il est difficile de trancher entre les deux mécanismes à la seule observation des résultats d'Otsuka et al. On peut cependant noter que la composition finale semble bien caractéristique de la température puisque le broyage de la phase  $\alpha$  donne également une fraction amorphe. Par ailleurs, au cours du broyage de cette phase, les mesures présentées sur les figures 2-b et 2-d semblent révéler l'apparition transitoire et très minoritaire de la forme  $\gamma$ , ce qui illustre la complexité du processus.

## **2 EFFET DE L'INTENSITE DE BROYAGE SUR L'ETAT FINAL**

### **2.1 PLAN D'EXPERIENCES**

Les protocoles expérimentaux sont définis de manière à :

- d'une part, maîtriser l'intensité de la sollicitation mécanique et mesurer son influence sur la nature des états finaux ;
- d'autre part, étudier l'influence de l'état physique de départ en broyant la phase stable  $\gamma$  de l'indométhacine ainsi que la phase vitreuse, obtenue de manière classique, par trempe du liquide.

Dans ce chapitre, nous présentons l'évolution des diagrammes de diffraction au cours du broyage. Une simple analyse qualitative de ces figures permet en effet d'identifier sans ambiguïté les états finaux en fonction de l'intensité de broyage à température fixe, ce qui permet de compléter la proposition de schéma d'action du broyage avancée au paragraphe précédent et fondée sur les seuls effets de la température. Une étude plus fine de l'évolution microstructurale des poudres et de leurs propriétés thermodynamiques sera menée au prochain chapitre.

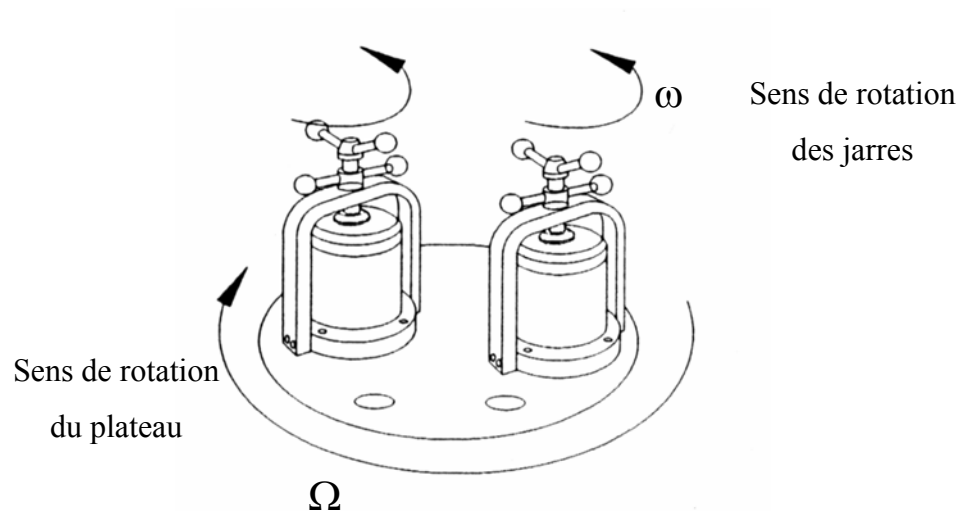
Par ailleurs, il faut signaler qu'une investigation particulière de l'effet du broyage (intensité et température) sur l'état vitreux lui-même fera l'objet d'un chapitre spécifique (chapitre 6). Il sera mis en évidence la possibilité de manipuler l'état amorphe de façon mécanique. Les transformations induites par broyage dans le verre nous confrontent directement au problème de la germination aux températures inférieures à  $T_g$  qui a été abordé au chapitre 3. Cette étude nous permettra de pousser plus loin l'analyse des effets observés.

## 2.2 MOYENS EXPERIMENTAUX

Toutes les expériences de broyage présentées dans ce chapitre ont été réalisées à température ambiante. Elles ont été effectuées avec la « pulvérisette 7 » de chez Fritsch. Il s'agit d'un microbroyeur planétaire dont le principe de fonctionnement est décrit ci-dessous.

Deux jarres contenant l'échantillon ainsi que des billes sont solidaires d'un plateau tournant. Les jarres et le plateau tournent en sens opposé (figure 3). Selon la vitesse de rotation, le broyage résulte de deux contributions :

- roulement des billes sur la paroi interne de la jarre.
- éjection des billes et chocs sur la paroi opposée ou sur les autres billes, lorsque la force centrifuge due à la rotation du disque excède celle due à la rotation de la jarre sur elle-même.



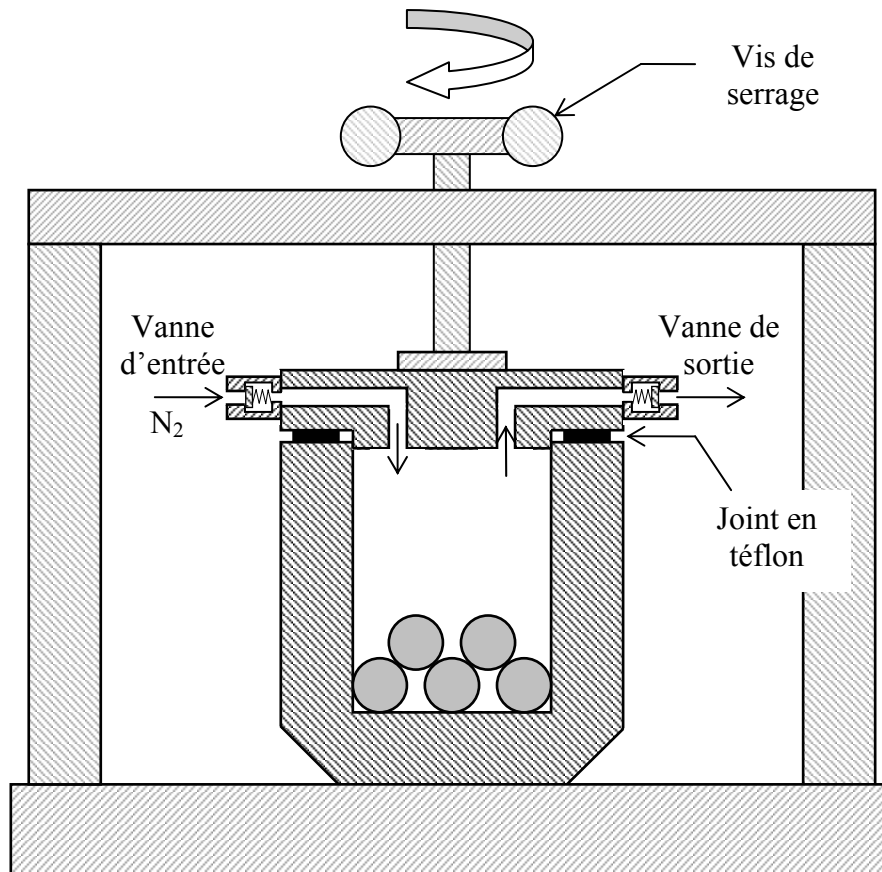
**Figure 3 :** Le broyeur planétaire pulvérisette 7 de chez Fritsch.  $\Omega$  est la vitesse angulaire du plateau tournant et  $\omega$  est la vitesse de rotation de la jarre sur elle-même.

Les jarres, d'une capacité de 45 mL, ainsi que les billes de broyage sont en oxyde de Zirconium. Ce matériau présente une grande résistance aux chocs et à l'usure, ce qui permet de réaliser des traitements mécaniques de longue durée. Les billes ont un diamètre de 15 mm et une masse de 10 g.

Nous avons équipé les jarres d'un couvercle conçu au laboratoire, ce qui offre la possibilité de réaliser une circulation d'azote sec avant la mise en marche de l'appareil. Ce dispositif est schématisé sur la figure 4. Il permet d'éviter la pollution des échantillons, et notamment l'absorption d'humidité. Après les opérations de broyage, les échantillons sont



analysés par thermogravimétrie (TGA 7 de chez Perkin Elmer) entre la température ambiante et 140°C. Ces mesures n'ont révélé aucune perte de masse significative, même après 20 heures de broyage, ce qui signifie que l'éventuelle absorption d'eau durant les expériences est négligeable.



**Figure 4 :** Une représentation schématique des jarres de broyage munies du couvercle qui permet de réaliser une circulation d'azote avant le début de l'opération de broyage afin de limiter l'absorption d'humidité par l'échantillon.

### 2.3 QUANTIFICATIONS POSSIBLES DE L'INTENSITE DE BROUYAGE

La température n'est pas le seul paramètre qui gouverne l'état final obtenu par broyage. Il est couramment observé que la nature de ce produit dépend d'un autre paramètre propre au mode de broyage que l'on désigne souvent sous le terme « d'intensité de broyage ». Une définition précise et utilisable pour tout type de broyeur n'est pas clairement établie. Deux formulations différentes ont été proposées à partir notamment d'études expérimentales sur l'amorphisation d'alliages Ni<sub>x</sub>Zr<sub>y</sub>. Dans ce paragraphe, nous discutons ces deux approches.

### 2.3.1 Définition en terme de quantité de mouvement transmise

Chen et al [14] ont étudié de manière systématique l'amorphisation de  $Ni_xZr_y$  à l'aide d'un broyeur vertical (pulvérisette 0 de chez Fritsch) instrumenté. Dans ce type d'appareil, les oscillations verticales d'un plateau vibrant entraînent la chute d'une bille sur la poudre contenue dans un creuset. Le broyage est donc provoqué essentiellement, dans ce cas, par chocs. En fonction des conditions expérimentales (masse de la bille, fréquence de choc, et vitesse de la bille), le produit final est soit totalement amorphe, soit constitué d'un mélange biphasé état amorphe + cristal. Chen et al ont montré que le paramètre pertinent qui détermine la nature de l'état final est **la quantité de mouvement** transférée à la poudre par unité de temps et de masse :

$$I = \frac{M_b V_{max} f}{M_p} \quad (4.1)$$

où  $M_b$  est la masse de la bille,  $M_p$  est celle de la poudre,  $V_{max}$  est la vitesse de la bille lors de l'impact et  $f$  la fréquence des chocs.

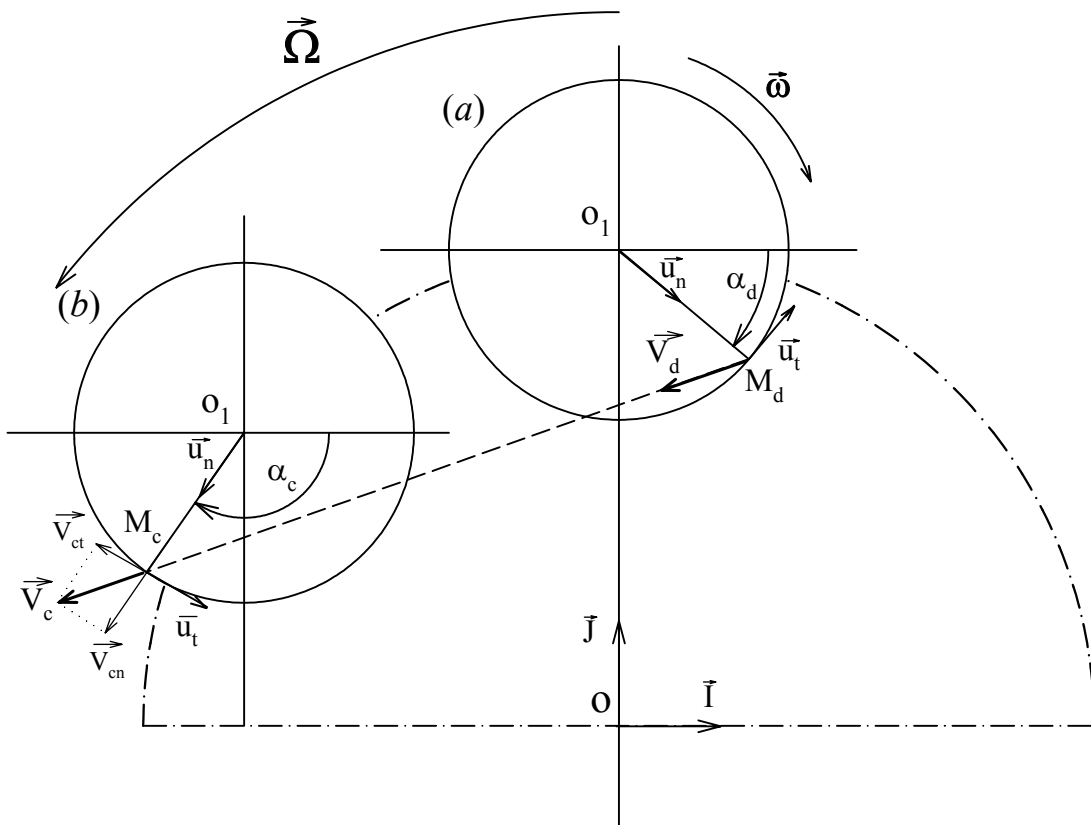
### 2.3.2 Définition en terme d'énergie transmise

Antérieurement, Gaffet et al [16] ont mené une étude sur l'amorphisation de  $Ni_xZr_y$  avec un broyeur planétaire instrumenté. Cet appareil fonctionne suivant le même principe que celui que nous avons utilisé (paragraphe 2.2), mais il est possible de découpler la vitesse de rotation du plateau et celle des jarres sur elles-mêmes, ce qui permet d'étudier indépendamment le rôle de ces deux paramètres.

En plus de phénomènes de chocs, le contact des billes entre elles ou sur la paroi entraîne également un phénomène de friction dont l'amplitude est fonction de la vitesse de rotation des jarres et du plateau. Abdellaoui et Gaffet [17], [18] ont modélisé le mouvement des billes à l'intérieur de la jarre afin de quantifier la puissance mécanique transmise à l'échantillon. L'énergie cinétique  $E_t$  des billes de broyage est, en première approximation, proportionnelle au carré de la vitesse de rotation  $\Omega^2$  du plateau tournant. Dans ce modèle, il est supposé que lors des chocs, l'énergie cinétique soit intégralement transmise à la poudre (choc plastique). La fréquence des chocs  $f$  est, quant à elle, proportionnelle à la vitesse de rotation  $\omega$  des jarres sur elles-mêmes et au nombre de billes. Dans le cas de la pulvérisette 7 (celle que nous avons utilisée), la vitesse de rotation des jarres est la même en valeur absolue que celle du plateau, soit  $\Omega = -\omega$ .

Selon Gaffet et al, [17] ni l'énergie des chocs, ni leur fréquence, prises en compte séparément ne sont les paramètres qui gouvernent la nature du produit final. Le paramètre pertinent est la « **puissance de choc injectée** », définie comme étant le produit de l'énergie cinétique des billes par la fréquence des chocs :

$$I = E_t \times f \quad (4.2)$$



**Figure 5** : Broyeur planétaire : Une représentation schématique d'une jarre de broyage en mouvement.  $\Omega$  est la vitesse angulaire du plateau tournant et  $\omega$  est la vitesse de rotation de la jarre sur elle-même. En  $M_d$ , la bille se détache de la surface interne de la jarre (a). En  $M_c$ , la bille entre en collision avec la surface interne de la jarre (b). Au moment du contact entre la bille et la paroi, la vitesse  $\vec{V}_c$  de la bille peut s'écrire comme la somme de deux composantes tangentielle  $\vec{V}_{ct}$  et normale  $\vec{V}_{cn}$  à la surface. La première donne lieu à une énergie de friction, la seconde induit une énergie de choc.

La figure 5 montre une représentation schématique d'une jarre de broyage au moment où la bille se détache de la paroi interne (a) puis à l'instant du premier choc qui survient (b). Dans un repère relatif à la jarre, la vitesse de la bille peut se décomposer en deux

composantes, l'une tangentielle et l'autre, normale à la paroi. En conséquence, au moment du choc, l'énergie cinétique totale  $E_t$  mise en jeu peut être décomposée en deux parties [19] :

- l'énergie cinétique de friction  $E_f$ , proportionnelle au carré de la vitesse tangentielle  $V_t$ ;
- l'énergie cinétique de choc  $E_c$ , proportionnelle au carré de la vitesse normale  $V_n$ .

La puissance de choc injectée ainsi que le rapport  $E_f / E_t$  sont fonction des valeurs de  $\Omega$  et  $\omega$ . Nous présentons, dans la suite, deux séries d'expériences en réglant la vitesse de rotation à 200 et 300 tours / minute. Compte tenu du fait que, dans ces expériences,  $\Omega = -\omega$ , le modèle de Abdellaoui et Gaffet conduit aux paramètres expérimentaux donnés par le tableau 1. On constate que la puissance injectée est environ 3.4 fois supérieure, lorsque l'on passe d'une vitesse de rotation de 200 à 300 tours / minutes. Le rapport  $E_f / E_t$  entre l'énergie cinétique de friction et l'énergie cinétique totale est en revanche inchangé et vaut 88 %. Cela indique que le broyage est essentiellement réalisé par friction dans le cas de la pulvérisette 7.

| $\Omega, -\omega$<br>(rpm) | Energie / choc<br>$E_t = E_c + E_f$ (J) | Fréquence des<br>chocs (Hz) | Puissance totale<br>Injectée (W) | $E_f / E_t$ |
|----------------------------|---|-----------------------------|----------------------------------|-------------|
| 200                        | $1.19 \cdot 10^{-2}$                    | 55.8                        | 0.66                             | 0.88        |
| 300                        | $2.67 \cdot 10^{-2}$                    | 83.6                        | 2.23                             | 0.88        |

**Tableau 1** : L'énergie de broyage en fonction de la vitesse de rotation du plateau d'après le modèle de Abdellaoui et Gaffet [20].

### 2.3.3 Conclusions

Les deux formulations de l'intensité de broyage que nous venons de présenter ci-dessus ont été proposées dans le cadre d'une hypothèse commune : celle de l'existence d'états stationnaires dynamiques sous forçage mécanique. Ce concept justifie l'introduction, dans les deux cas, de la fréquence des chocs exprimant le transfert à la matière par unité de temps soit d'énergie cinétique, soit de quantité de mouvement.

Quelque soit le type de définition, dans le cas du broyeur planétaire, c'est la vitesse de rotation du plateau et des jarres qui permet de confronter des broyages d'intensités différentes. De plus, dans le cas de la pulvérisette 7, le fait de changer la vitesse de rotation du plateau permet de faire varier l'intensité du broyage en conservant le rapport entre l'énergie de

friction et l'énergie de choc, c'est à dire sans modifier la manière dont est transmise l'énergie mécanique au matériau.

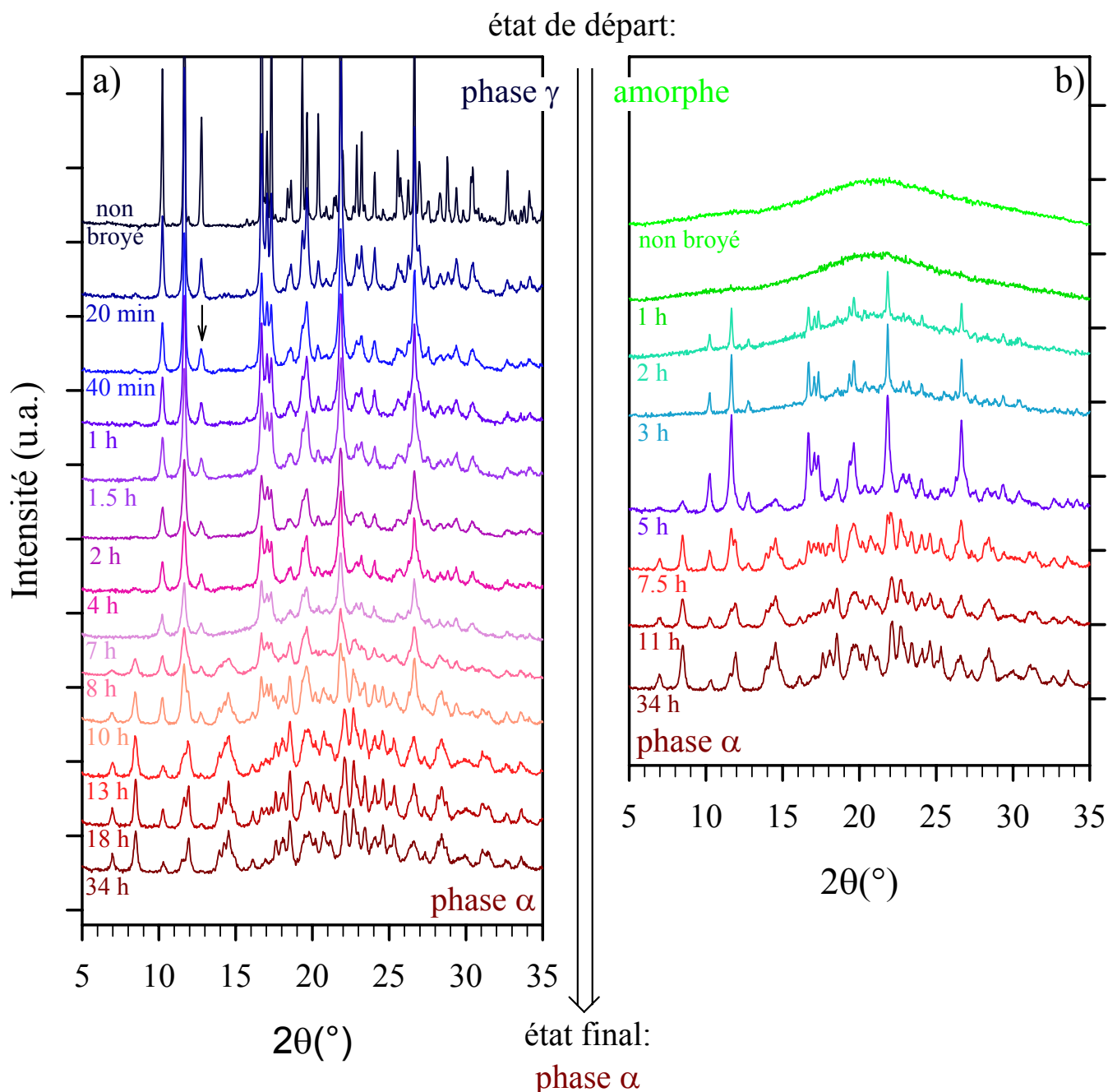
#### 2.4 PREPARATION DES ECHANTILLONS

Les caractéristiques physiques et chimiques de l'indométhacine ont été présentées au chapitre 2. L'état vitreux, quant à lui, a été obtenu en faisant fondre la poudre commerciale à 165°C, puis en laissant refroidir lentement le liquide obtenu à température ambiante. L'analyse par diffraction des rayons X ne montre aucune trace de phase cristalline en procédant de cette manière (cf. figure 6-b). De même, aucun exotherme de recristallisation n'est observé sur les thermogrammes enregistrés au réchauffage à 5°C / min. Fukuoka et al [21] ont montré que le verre préparé dans ces conditions reste stable pendant plus de deux ans, à température ambiante.

Toutes les opérations de broyage décrites dans ce chapitre ont été réalisées avec des échantillons de un gramme (cristallin ou vitreux) et sept billes. Afin de ne pas modifier la masse de poudre dans les jarres et d'éviter toute altération du composé, aucun prélèvement n'est effectué avant d'atteindre la durée de broyage souhaitée. Un nouvel échantillon est donc préparé pour chaque expérience. Pour limiter l'échauffement provoqué par les chocs des billes, les expériences sont découpées en cycles de cinq minutes de broyage suivies de cinq minutes de pause. Dans ces conditions, la température de la jarre ne dépasse pas les 30°C.

## 2.5 BROYAGE A « FAIBLE » INTENSITE ( $\Omega = 200$ TOURS / MIN)

Les figures 6-a et 6-b présentent les évolutions des diagrammes de diffraction au cours du broyage à 200 tours / minute respectivement de la phase  $\gamma$  et de la phase vitreuse obtenue sous trempe de liquide.



**Figure 6 :** Le broyage de l'indométhacine à température ambiante avec une vitesse de rotation de 200 tours / minute.

- l'évolution des diffractogrammes en broyant la forme cristalline  $\gamma$ .
- l'évolution des diffractogrammes en broyant l'état vitreux obtenu par trempe du liquide à température ambiante.

### ➤ Effet du broyage sur la phase $\gamma$ (figure 6-a)

La figure 6-a montre que le broyage de la phase  $\gamma$  entraîne une diminution de l'intensité des raies de Bragg et l'apparition en dessous de celles-ci d'un halo de diffusion large traduisant la formation d'état amorphe dans les échantillons. Ce phénomène est accompagné d'une augmentation de la largeur des raies probablement liée à une diminution de la taille des cristallites et à l'introduction de microdéformations dans le réseau cristallin. L'analyse quantitative de ces effets sera détaillée au chapitre 5.

Après 7 heures de broyage, les diffractogrammes révèlent l'apparition de raies supplémentaires clairement attribuables à la phase métastable  $\alpha$  de l'indométhacine (cf. figure 2 du chapitre 2).

Le prolongement du traitement mécanique s'accompagne d'une disparition progressive des raies de la phase  $\gamma$ . Elles ont totalement disparu après 10 heures de broyage. Sur la figure 6-a, on peut par exemple suivre l'évolution de la réflexion repérée par une flèche et située à  $2\theta = 12.8^\circ$ . Elle est caractéristique de cette phase et ne se recouvre avec aucune raie relative à la forme  $\alpha$ . Parallèlement à cette disparition de la forme cristalline de départ, on observe une augmentation de l'intensité des raies de la phase  $\alpha$ , ainsi qu'une diminution apparente de la contribution du halo amorphe. L'expérience a été prolongée pendant 34 heures, ce qui a permis de s'assurer de l'absence d'évolution ultérieure du système. Du point de vue de la position des raies, les diagrammes enregistrés au-delà de 13 heures de broyage correspondent à celui de la phase  $\alpha$ . La largeur importante des raies de Bragg semble indiquer une nanostructuration des cristaux obtenus.

### ➤ Effet du broyage sur l'état vitreux (figure 6-b)

La figure de diffraction enregistrée sur l'indométhacine à l'état vitreux, avant toute sollicitation mécanique, est constituée d'un halo de diffusion et ne présente aucune raie de Bragg. Elle confirme donc l'absence de phase cristalline dans l'échantillon.

Après 2 heures de broyage, on observe l'apparition de pics de diffraction attribuables à la forme cristalline  $\gamma$  de l'indométhacine. La poursuite du traitement mécanique entraîne une augmentation de l'intensité de ces pics et une diminution sensible de la contribution du halo de diffusion.

A partir de 5 heures de broyage, on note l'apparition de nouvelles raies caractéristiques de la phase  $\alpha$ . Ensuite, on observe en parallèle une diminution des raies relatives à la forme  $\gamma$  et un accroissement de celles relatives à la forme  $\alpha$ . Au bout de 11 heures, la première forme a totalement disparu.

Le diffractogramme obtenu après 34 heures de broyage à partir de l'état vitreux correspond à celui de la phase  $\alpha$ . Il est tout à fait semblable à celui enregistré en broyant la forme cristalline  $\gamma$  pendant la même durée (figure 6-a).

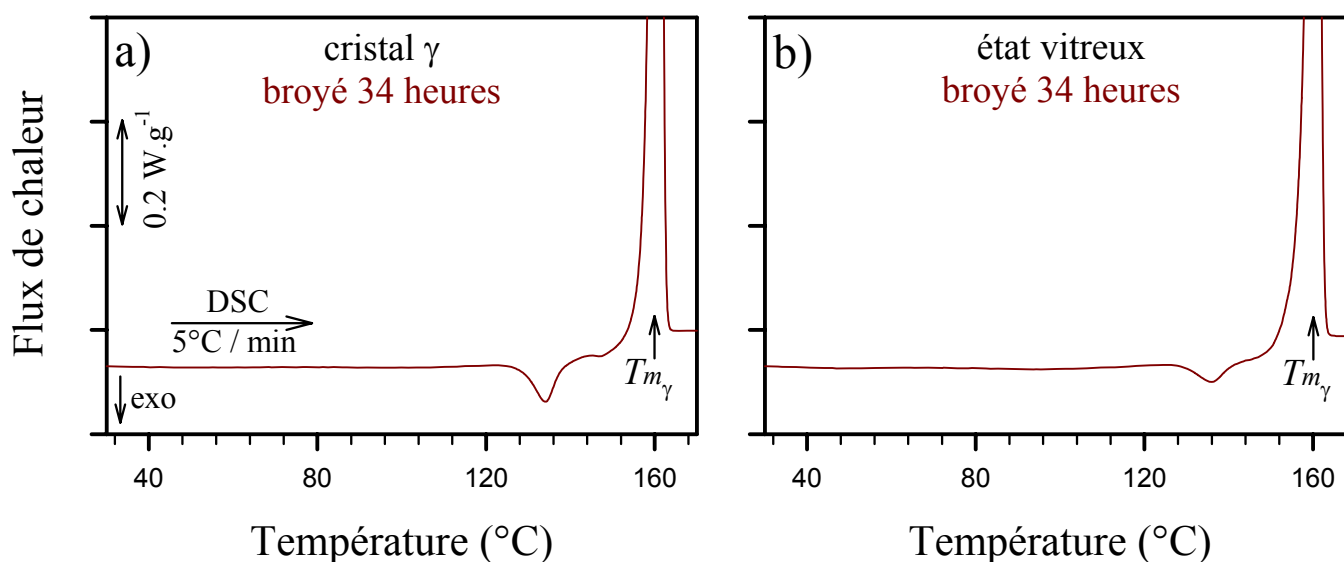
### ➤ **Composition de l'état final**

Cet ensemble de mesures montre que le broyage prolongé de l'indométhacine à 200 tours / minute conduit au même état final, que l'on démarre de la phase cristalline  $\gamma$  ou de l'état vitreux. Sur les diagrammes de diffraction enregistrés après 34 heures de traitement mécanique (figure 6), il semble subsister un bruit de fond non négligeable en dessous des raies de Bragg. Cette observation suggère que la cristallisation n'est pas totale après 34 heures de broyage, même si plus aucune évolution significative du système n'est observée. Cependant, ce halo apparent est également observable sur le diffractogramme de l'échantillon de phase  $\alpha$  préparé par voie chimique (figure 2 du chapitre 2). Afin de discuter ce point particulier, nous présentons ci-dessous une analyse thermique de ces deux échantillons.

Les figures 7-a et 7-b montrent respectivement les thermogrammes obtenus sur les deux échantillons d'indométhacine  $\gamma$  et vitreuse broyés 34 heures. Ils ont été enregistrés au réchauffage à  $5^\circ\text{C} / \text{min}$  entre la température ambiante et  $170^\circ\text{C}$  ( $\approx T_m + 10^\circ\text{C}$ ) juste après l'opération de broyage. Aucun accident calorimétrique n'est observable sur ces courbes de DSC entre  $30^\circ\text{C}$  et  $125^\circ\text{C}$ . En particulier, aucun saut de chaleur spécifique n'est visible dans le domaine de la transition vitreuse ( $T_g \approx 42^\circ\text{C}$ ), ce qui semble indiquer l'absence d'état amorphe dans les échantillons.

Toutefois, les deux thermogrammes 7-a et 7-b présentent à environ  $135^\circ\text{C}$  un exotherme de faible amplitude, de l'ordre de  $6 \text{ J.g}^{-1}$ . A plus haute température, on observe dans les deux cas, un endotherme à  $160^\circ\text{C}$  qui correspond à la fusion de la phase  $\gamma$ . Les enthalpies de fusion mesurées sont comparables à celle obtenue sur l'indométhacine  $\gamma$  pure. Aucune signature calorimétrique relative à la fusion de la forme  $\alpha$  n'est visible.



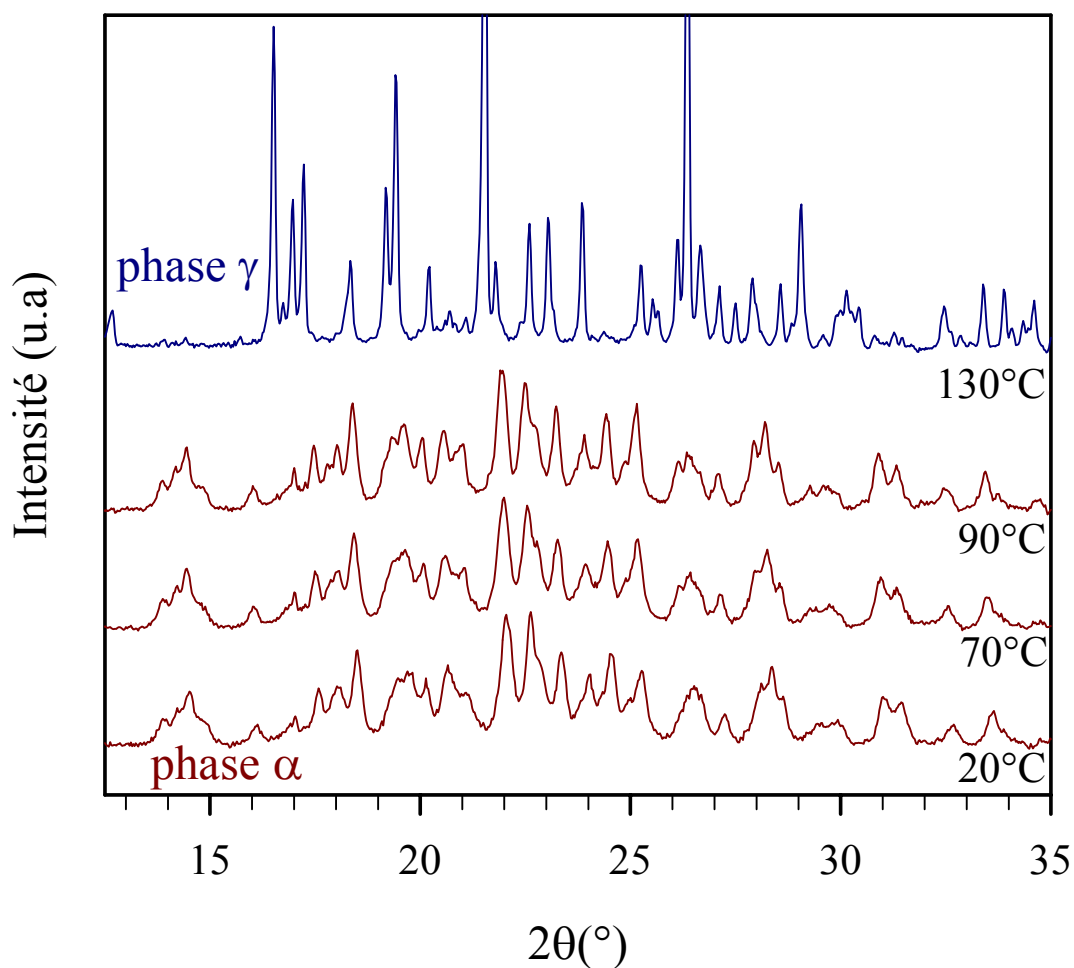


**Figure 7 :** Les thermogrammes enregistrés au réchauffage à 5°C / min des échantillons d'indométhacine  $\gamma$  (a) et vitreuse (b) broyés 34 heures à température ambiante avec une vitesse de rotation de 200 tours / minute.

L'amplitude et la position du pic de fusion sur chacun des thermogrammes indiquent que d'une part, les échantillons sont complètement cristallisés avant de fondre, et que d'autre part, la totalité de la phase  $\alpha$  de départ a été transformée en phase  $\gamma$  au réchauffage. Ces remarques suggèrent que l'exotherme à 135°C soit attribuable à cette interconversion entre les deux formes cristallines. Afin de confirmer cette hypothèse, nous avons réalisé des mesures de diffraction des rayons X à température variable.

La figure 8 montre les diffractogrammes obtenus au réchauffage de l'échantillon d'indométhacine  $\gamma$  broyée 34 heures. Ils ont été enregistrés sur plaquette, ce qui explique des différences d'intensité relative entre les raies, dues à des orientations préférentielles des cristallites. L'utilisation d'une chambre de type Anton Paar pour le contrôle de la température entraîne des limitations aux bas angles sur les figures de diffraction.

Hormis un décalage vers les plus petits angles qui est dû à la dilatation thermique du réseau cristallin, les diffractogrammes obtenus entre 20°C et 90°C sont superposables. Ils correspondent à celui de la phase  $\alpha$  de l'indométhacine ; aucune trace d'autre forme cristalline n'est observable. En revanche, la figure de diffraction enregistrée à 130°C est celle de l'indométhacine  $\gamma$ . Les raies de Bragg correspondant à la phase de départ ont complètement disparu. Par conséquent, ces mesures confirment le fait que l'accident calorimétrique observé à 135°C sur la figure 7 corresponde effectivement à une transformation cristal-cristal de l'indométhacine  $\alpha$  vers la forme  $\gamma$ .



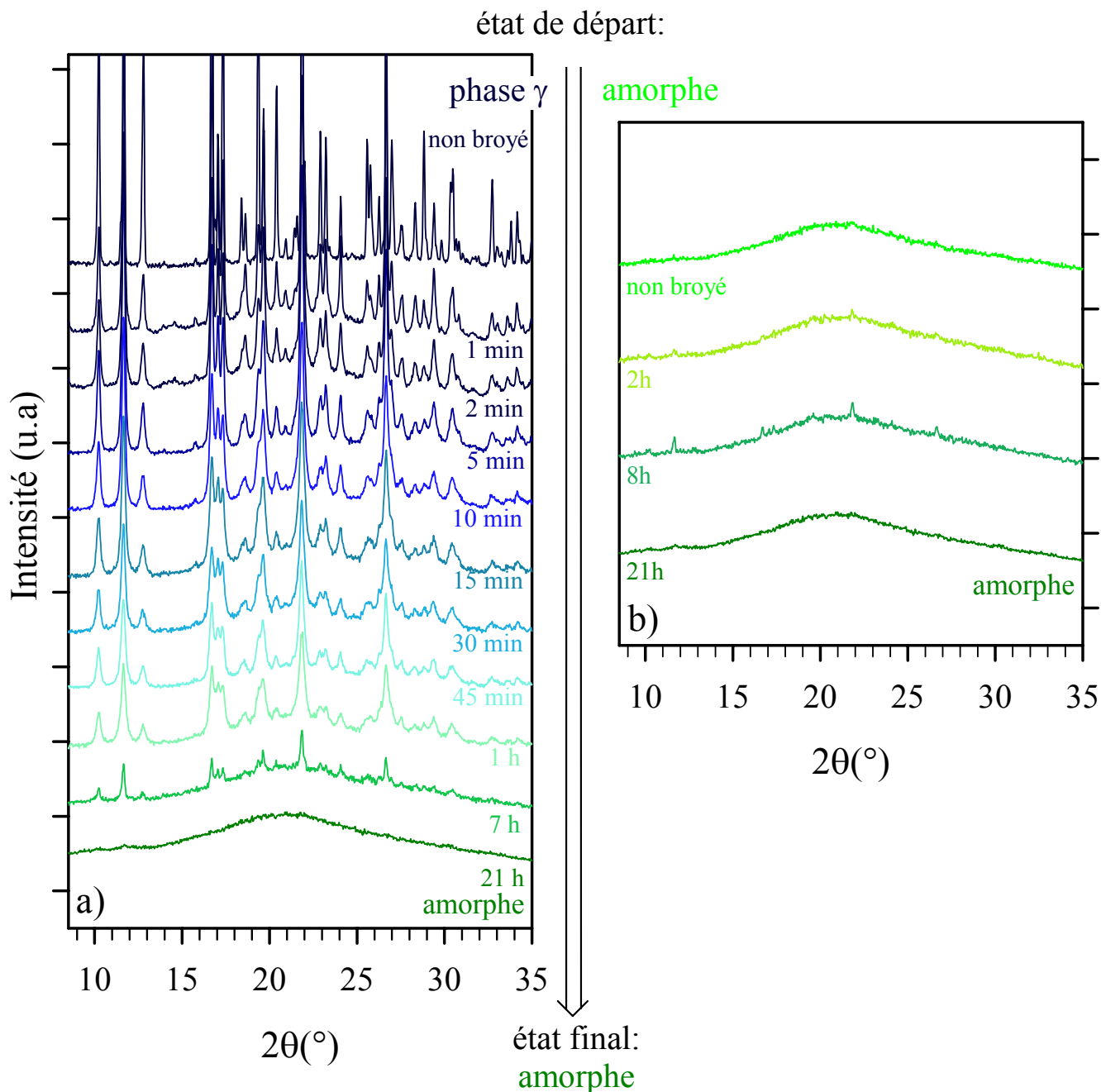
**Figure 8 :** Les figures de diffraction enregistrées au réchauffage d'un échantillon d'indométhacine  $\gamma$  broyée pendant 34 heures à température ambiante avec une vitesse de rotation de 200 tours / minute. Les mesures sont réalisées sur plaquette à l'aide d'une chambre de type Anton Paar qui permet de contrôler la température.

### ➤ Conclusions

Dans ce paragraphe, nous avons présenté des expériences de broyage à 200 tours / minute sur l'indométhacine sous la forme cristalline  $\gamma$  et à l'état vitreux. La conclusion principale est que, dans les deux cas, après un traitement mécanique de 34 heures, les échantillons sont complètement cristallisés dans la phase métastable  $\alpha$ . Il est à noter que le réchauffage de ces échantillons entraîne une transition  $\alpha$  vers  $\gamma$  à environ 135°C alors que cette transformation n'est pas observée sur la phase cristalline à l'état pur. Une nanostructuration des poudres et la présence de nombreux défauts sont, sans doute, à l'origine de ce phénomène.

## 2.6 BROYAGE A « FORTE » INTENSITE ( $\Omega = 300$ TOURS / MIN)

Les figures 9-a et 9-b présentent les évolutions des diagrammes de diffraction au cours du broyage à 300 tours / minute, respectivement de la phase  $\gamma$  et de la phase vitreuse obtenue sous trempé du liquide.



**Figure 9 :** Le broyage de l'indométhacine à température ambiante avec une vitesse de rotation de 300 tours / minute.

- l'évolution des diffractogrammes en broyant la forme cristalline  $\gamma$ .
- l'évolution des diffractogrammes en broyant l'état vitreux obtenu par trempé du liquide à température ambiante.

➤ **Effet du broyage sur la phase  $\gamma$  (figure 9-a)**

Le broyage de la phase  $\gamma$  entraîne une diminution rapide de l'intensité des raies de Bragg de la phase  $\gamma$  et un élargissement de leur profil. Ces effets s'accompagnent, dès les premières minutes, de l'apparition d'un halo de diffusion large, caractéristique de la présence d'état amorphe.

Au bout de 21 heures de broyage, la figure de diffraction ne comporte plus aucune raie de Bragg, ce qui suggère que l'échantillon soit entièrement amorphisé. Aucune autre forme cristalline n'a été observée sur l'ensemble des diffractogrammes.

➤ **Effet du broyage sur l'état vitreux (figure 9-b)**

L'analyse par diffraction des rayons X des échantillons vitreux soumis à des broyages à 300 tours / minutes ne révèle aucune modification structurale significative. Seules quelques raies de Bragg, de très faible intensité, mettent en évidence la présence de traces d'indométhacine  $\gamma$  après 8 heures de traitement mécanique. Le diffractogramme enregistré après 21 heures de broyage correspond à celui d'un échantillon complètement amorphe et ne présente aucun pic de diffraction. Il est tout à fait semblable à celui obtenu à partir de la phase cristalline  $\gamma$  ayant subi un traitement mécanique de même durée et de même intensité (figure 9-a).

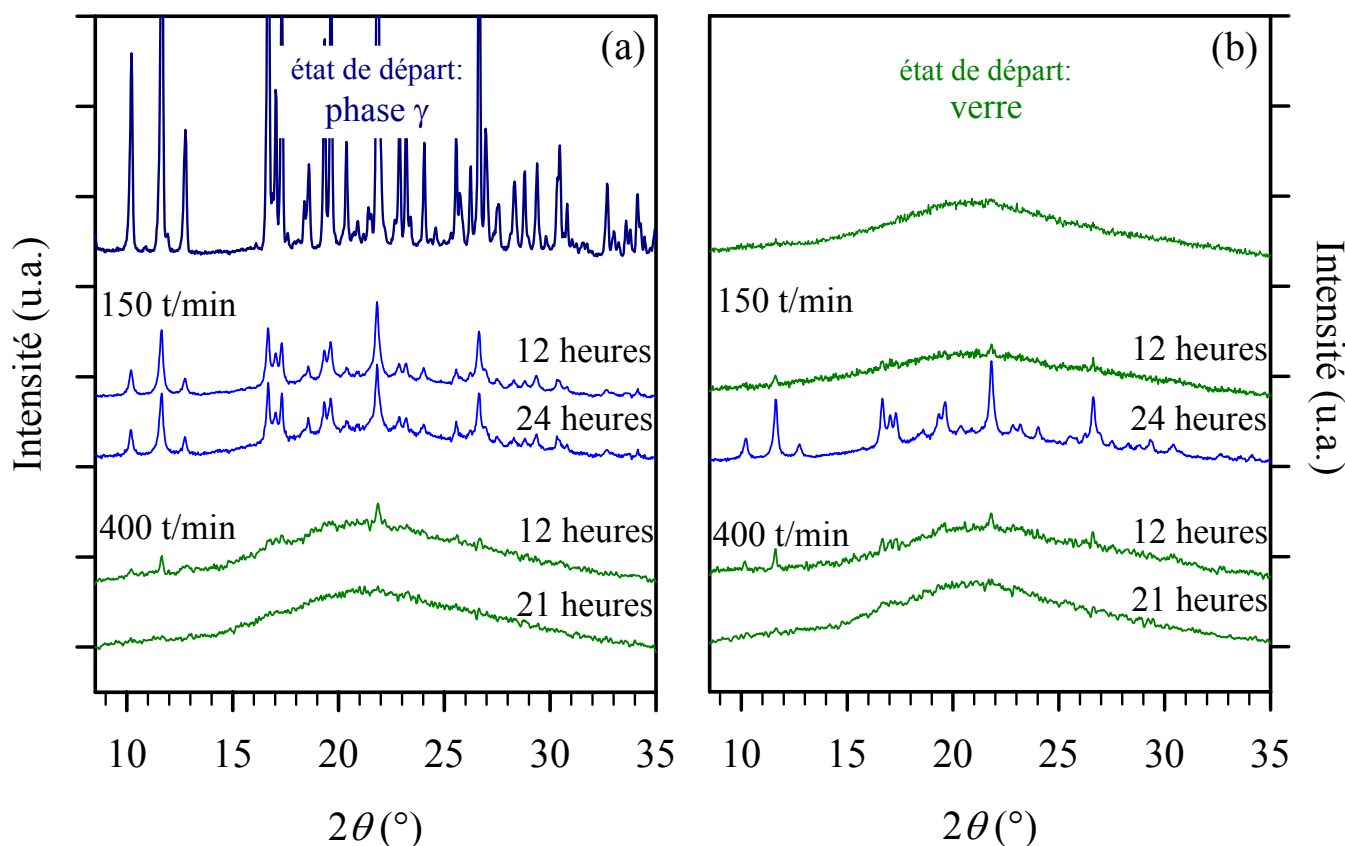
➤ **Bilan intermédiaire**

De même que dans le cas des expériences réalisées à plus faible intensité, le broyage de l'indométhacine sous la forme cristalline  $\gamma$  ou à l'état vitreux à 300 tours / minute conduit à des états finaux similaires. Les mesures de diffraction des rayons X montrent que cet état est totalement amorphe. Les évolutions des profils de diffraction observées au cours du broyage sont plus rapides que lors des expériences réalisées à 200 tours / minute et aucun processus de cristallisation n'est mis en évidence. Ces observations montrent que l'augmentation de l'intensité de broyage favorise le processus d'amorphisation.

## 2.7 EXPERIENCES COMPLEMENTAIRES

Les séries d'expériences présentées aux paragraphes 2.5 et 2.6 montrent que, dans chaque cas, au-delà d'une certaine durée de traitement mécanique, le système ne présente plus aucune évolution structurale macroscopique. Nous avons déjà effectué cette remarque au paragraphe 1 en analysant les données bibliographiques. Ce comportement suggère que l'on atteigne des états finaux stationnaires sous broyage.

Afin de compléter ces investigations, nous avons effectué des broyages de longues durées avec des vitesses de rotation du broyeur égales à 150 tours / minute et 400 tours / minute. Pour des vitesses inférieures à 150 tours / minute, on observe aucun effet significatif sur les échantillons ; des vitesses supérieures à 400 tours / minute entraînent des échauffements importants des jarres, c'est pourquoi nous nous sommes limités à cet intervalle de vitesses. L'objectif de ces expériences complémentaires est d'identifier la nature des états stationnaires atteints pour d'autres intensités du forçage mécanique. Dans chaque cas, la phase cristalline  $\gamma$  de l'indométhacine ainsi que le verre, obtenu par trempe du liquide, sont soumis au même traitement. Les résultats obtenus sont rassemblés sur la figure 10.



**Figure 10 :** Les diffractogrammes obtenus après des broyages prolongés de l'indométhacine sous la forme cristalline  $\gamma$  (a) et à l'état vitreux (b). Les vitesses de rotation du broyeur planétaire sont de 150 tours / minute et 400 tours / minute.

➤ **A 150 tours / minute :**

La figure 10-a montre les diffractogrammes enregistrés après 12 heures et 24 heures de broyage de la forme cristalline  $\gamma$ . On constate une diminution significative de l'intensité des pics de diffraction et l'apparition en dessous de ceux-ci d'un halo de diffusion qui traduit une amorphisation partielle de l'échantillon. Les deux diffractogrammes sont très peu différents, ce qui met en évidence, d'un point de vue macroscopique, qu'il existe peu d'évolutions induites dans le système par le prolongement du traitement mécanique de 12 heures à 24 heures.

La figure 10-b montre les diffractogrammes enregistrés après des broyages de durées équivalentes sur l'indométhacine à l'état vitreux. Après 12 heures de sollicitation mécanique, l'apparition de pics de très faible amplitude révèle la présence de quelques traces de la forme cristalline  $\gamma$ . La poursuite du broyage entraîne un accroissement de leur intensité, ce qui met en évidence une recristallisation partielle de l'échantillon. La figure de diffraction obtenue après 24 heures de broyage du verre est similaire à celle obtenue à partir de la forme cristalline du point de vue de l'intensité des raies.

Une estimation de la cristallinité en effectuant un simple calcul du rapport de l'intensité des raies sur la contribution du bruit de fond permet de montrer que la cristallinité des deux échantillons, cristallin et vitreux, broyés 24 heures est de l'ordre de 50 %.

➤ **A 400 tours / minute :**

La figure 10-a montre que le broyage entraîne l'amorphisation totale de la forme cristalline  $\gamma$ . Quelques pics de diffraction de très faible intensité subsistent après 12 heures de traitement mécanique. Ils disparaissent complètement après 21 heures de sollicitation, le diffractogramme est alors semblable à celui du verre obtenu par trempe du liquide.

Les diffractogrammes enregistrés après 12 heures et 21 heures de broyage de l'indométhacine à l'état vitreux sont présentés sur la figure 10-b. Aucune évolution structurale significative n'est mise en évidence par la diffraction des rayons X. On note simplement l'apparition transitoire de quelques pics de très faible intensité au bout de 12 heures de broyage. Après 21 heures, le diffractogramme est semblable à celui obtenu sur le cristal ayant subi le même traitement mécanique. Ce comportement est tout à fait similaire à celui observé dans le cas des expériences de broyage à 300 tours / minute (cf. figure 9 de ce chapitre).

De même que pour les deux séries d'expériences réalisées avec des vitesses de rotation de 200 et 300 tours / minute, ces investigations complémentaires sur l'indométhacine semblent montrer qu'après un broyage prolongé, il n'existe pas de corrélation entre la forme physique du produit de départ et l'état final atteint.

## 2.8 BILAN DES RESULTATS EXPERIMENTAUX

Les expériences présentées dans ce chapitre concernent les effets du broyage à température ambiante sur la phase cristalline  $\gamma$  et sur la forme vitreuse de l'indométhacine. Dans toutes ces expériences, le seul paramètre que nous avons fait varier est l'intensité de la sollicitation mécanique par le biais de la vitesse de rotation du broyeur planétaire. Dans un premier temps, nous avons simplement effectué une analyse qualitative des figures de diffraction afin d'identifier la nature des états atteints par broyage.

Le fait remarquable de ces investigations est que l'on observe, du point de vue macroscopique, l'apparition d'états stationnaires. C'est à dire qu'au-delà d'une certaine durée, la poursuite du traitement mécanique n'induit plus d'évolution structurale significative. Nous montrerons, au chapitre suivant, que cette stabilisation concerne également la taille des domaines de cohérence dans le cristal ainsi que la proportion d'état amorphe dans les échantillons.

A température ambiante, pour une intensité de broyage donnée, nous avons montré que la composition de l'état final est indépendante de la forme physique de départ, cristalline ou amorphe. Nous avons en effet mis en évidence la possibilité d'induire, par broyage, une recristallisation du verre obtenu par trempe du liquide. L'influence de l'intensité de broyage sur l'état final peut se résumer comme suit :

- Pour une faible intensité de broyage (150 tours / minute), l'état final est composé de forme cristalline  $\gamma$  et amorphe en proportions équivalentes.
- Pour une intensité intermédiaire (200 tours / minute), on obtient un état final totalement cristallisé dans la phase métastable  $\alpha$ .
- Pour une plus forte intensité (300 à 400 tours / minute), l'état obtenu est complètement amorphe.

### **3 SYNTHÈSE : EFFETS DE TEMPÉRATURE ET D'INTENSITÉ DE BROYAGE**

#### **3.1 DIAGRAMME TEMPÉRATURE-INTENSITÉ**

Les résultats que nous avons obtenus en faisant varier l'intensité de broyage à température ambiante peuvent être confrontés avec ceux d'Otsuka et al ainsi qu'avec ceux d'Andronis et al (paragraphe 1 de ce chapitre). Ces auteurs ont mis en évidence un effet important de la température du système lors des opérations de broyage. Dans tous les cas, on peut interpréter les résultats par l'apparition, après des broyages prolongés, d'états finaux stationnaires dont la composition est indépendante de la forme physique de départ. De ce point de vue, nous proposons de rationaliser de manière phénoménologique les effets conjugués de l'intensité de la sollicitation (vitesse de rotation du broyeur) et de la température. Pour cela, d'après les résultats expérimentaux, nous avons construit un diagramme qui donne la nature de l'état final en fonction de ces deux paramètres.

Ce diagramme, représenté sur la figure 11, repose sur les observations suivantes :

a) Les travaux antérieurs, décrits au paragraphe 1 de ce chapitre, mettent en évidence que pour une intensité de broyage donnée, une diminution de la température tend à favoriser la formation d'un état amorphe. A la température de l'azote liquide en particulier, on observe une amorphisation très rapide des différentes formes cristallines. En revanche, pour des températures plus élevées, le broyage conduit à un état partiellement cristallin.

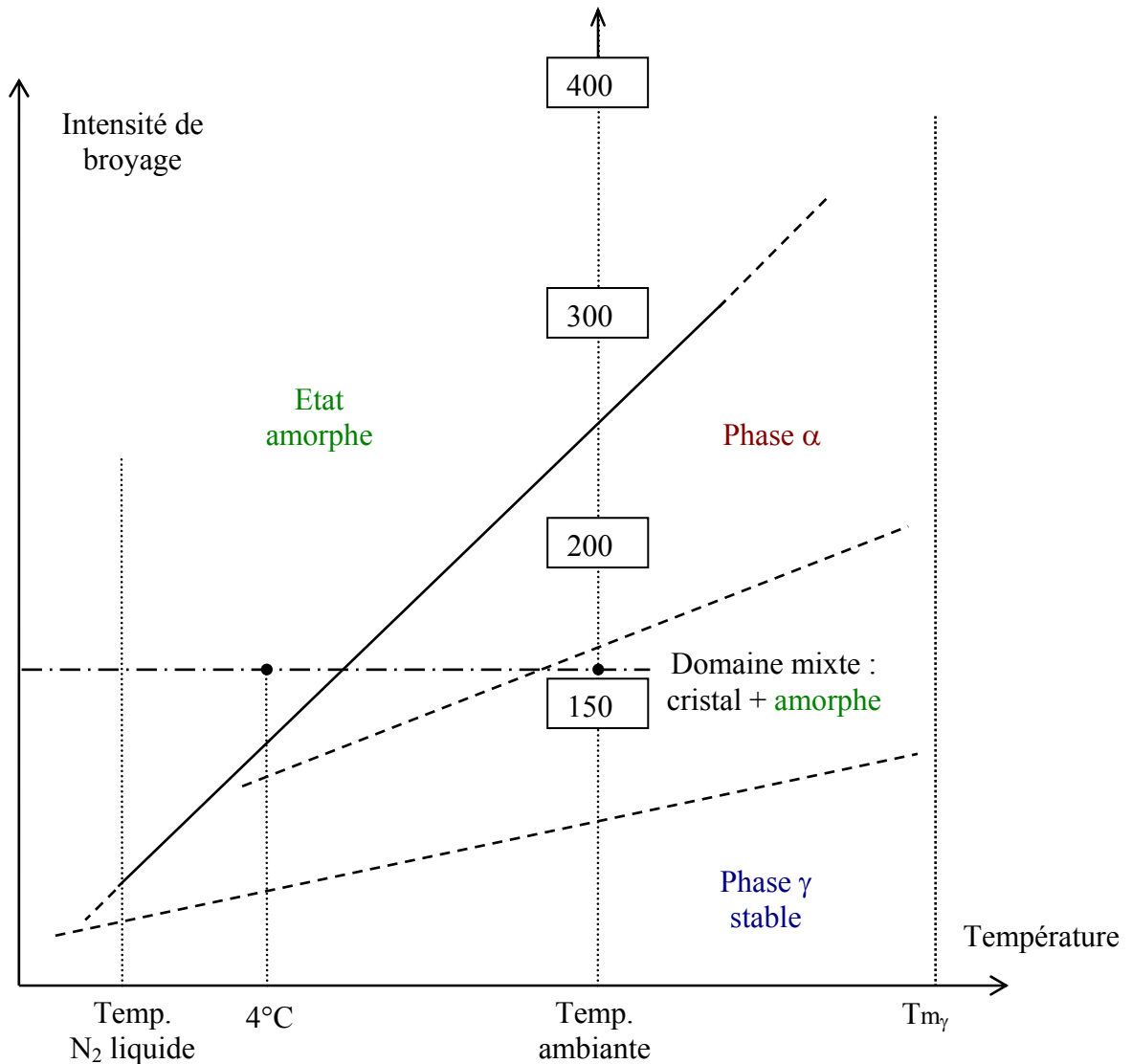
Par ailleurs, à température fixe, nous avons montré expérimentalement que, quelle que soit la forme de départ, un broyage à forte intensité tend à former un état totalement amorphe alors qu'un état cristallin ou partiellement cristallin est atteint pour des intensités plus faibles.

En d'autres termes, *abaisser la température du système est équivalent à augmenter l'intensité du broyage*. Cette conclusion permet de justifier le sens de la ligne séparatrice des domaines amorphe et cristallin sur le diagramme de la figure 11.

b) En dessous de cette ligne, le diagramme est construit à partir des résultats obtenus à température ambiante. Nous avons montré au paragraphe 2 que, quelle que soit la forme de départ, pour des intensités croissantes du broyage, on atteint successivement un état mixte – phase  $\gamma$  + amorphe – puis un état complètement cristallisé dans la forme  $\alpha$  et enfin, un état totalement amorphe.



Les deux points noirs sur la figure 11 montrent la cohérence des résultats publiés par Otsuka et al avec ce diagramme : pour une intensité donnée, l'état obtenu à 4°C est totalement amorphe alors que près de la température ambiante, on atteint un état mixte – phase  $\alpha$  + amorphe –.



**Figure 11 :** Des broyages prolongés conduisent à des états stationnaires qui ne dépendent pas de la forme de départ. Ce diagramme présente l'état obtenu en fonction de l'intensité de la sollicitation (vitesse de rotation du broyeur) et de la température du système, dans le cas de l'indométhacine. A température ambiante, on peut suivre la succession des états atteints pour des intensités croissantes (cf. § 2). Les nombres encadrés indiquent la vitesse de rotation du broyeur. Les points noirs situent les expériences d'Otsuka et al.

### 3.2 APPLICATION DU CONCEPT DE TEMPERATURE EFFECTIVE

Le comportement de l'indométhacine illustré par la figure 11 rappelle celui des intermétalliques, composés pour lesquels il est couramment observé que l'abaissement de la température entraîne une accélération du processus d'amorphisation [7]. Nous avons montré au chapitre 1 que le concept de transition de phase dynamique proposé par Martin et Bellon permet de rationaliser ce comportement pour les alliages. Sous broyage, l'énergie libre du système est modifiée par l'introduction d'un terme balistique dans les équations de diffusion. Lorsque les effets balistiques sont prédominants, la « règle de la température effective » permet de prévoir la nature de l'état final atteint en fonction des conditions expérimentales, à savoir température et intensité de la sollicitation. Rappelons que, selon cette règle, la configuration adoptée par le système forcé à la température  $T$  est celle qui est stable en l'absence de perturbation extérieure à une température effective  $T_{eff}$  donnée par :

$$T_{eff} = T \left( 1 + \frac{D_{bal}}{D'_{ch}} \right) \quad (4.3)$$

où  $D_{bal}$  est le coefficient de diffusion balistique induit par le forçage et  $D'_{ch}$  est le coefficient de diffusion chimique qui dépend de la température  $T$  dans l'hypothèse d'un processus thermiquement activé. A haute température,  $T_{eff}$  est peu différente de  $T$  du fait de la prédominance de la diffusion chimique. En revanche, à basse température, la diffusion est plus faible, ce qui entraîne une augmentation du rapport  $D_{bal} / D'_{ch}$  et donc de  $T_{eff}$ . Dans ce cas, le système adopte la configuration stable à plus haute température ; il s'agit généralement d'une phase désordonnée.

Dans le cas de l'indométhacine, les deux formes cristallines  $\alpha$  et  $\gamma$  forment un système monotrope dans lequel la phase  $\alpha$  est métastable. Par conséquent, la transformation polymorphique  $\gamma$  vers  $\alpha$  induite par broyage ne peut être expliquée par le seul fait d'un changement de température, ce qui semble poser un problème dans l'application du concept de température effective. Cependant, nous avons observé que l'interconversion cristalline de la phase  $\gamma$  vers la phase  $\alpha$  est précédée d'une étape d'amorphisation partielle. Cela semble être une situation couramment rencontrée dans le cas des matériaux moléculaires, par opposition aux autres matériaux. On peut citer notamment le cas de l'amobarbital [15] ou encore du chloramphenicol palmitate [3]. Ces observations suggèrent que la température effective évolue au cours du traitement mécanique comme cela a été avancé par Xu et al [22] pour expliquer la succession des états observés en broyant l'alliage  $Fe_{50}Cu_{50}$ .

Du fait que  $D'_{ch}$  est évalué à la température réelle du système, c'est à dire la température à laquelle est effectué le broyage, nous allons montrer qu'une différence de mobilité entre les formes amorphe et cristalline peut justifier cette hypothèse. En effet, dans les cristaux moléculaires, la mobilité est relativement faible et se limite généralement à des mouvements locaux de vibration. Par ailleurs, les interactions entre les molécules, en particulier la présence de liaisons hydrogène dans le réseau cristallin, ainsi que les phénomènes d'encombrement stérique, sont susceptibles de limiter la diffusion dans ces systèmes. En revanche, la mobilité moléculaire est plus importante à l'état amorphe, notamment au-dessus de la température de transition vitreuse qui est le domaine du liquide sous refroidi.

Le scénario proposé ci-dessous permet de rendre compte du fait que, dans les matériaux moléculaires, les interconversions polymorphiques induites par broyage sont couramment précédées d'une amorphisation transitoire. En broyant le cristal à une température  $T$ , on peut supposer que lorsque l'on observe un processus d'amorphisation, la température effective du système soit dans un premier temps, supérieure au point de fusion. Cependant, l'état amorphe formé présente, à la température réelle  $T$ , un facteur de diffusion propre supérieur à celui du cristal. Par conséquent, la poursuite du broyage s'accompagne d'une diminution de la température effective (relation 4.3) pouvant se traduire par une recristallisation si  $T_{eff}$  devient inférieure au point de fusion. Dans ce cas, si l'on broie la forme amorphe obtenue par trempe du liquide dans les mêmes conditions, il n'y a aucune raison pour que la température effective soit différente et l'on obtient un état final identique.

Dans le cadre de l'hypothèse d'une évolution de  $T_{eff}$  au cours du temps, on peut s'attendre à observer des comportements variés lorsque le broyage est effectué au voisinage de la température de transition vitreuse. En effet, l'originalité des composés moléculaires réside dans le fait que l'on observe une augmentation très importante des temps de relaxation structuraux à l'approche de cette transition. Ce comportement peut être décrit sur un large domaine par la loi de Vogel-Fulcher-Tamman (V.F.T.) :

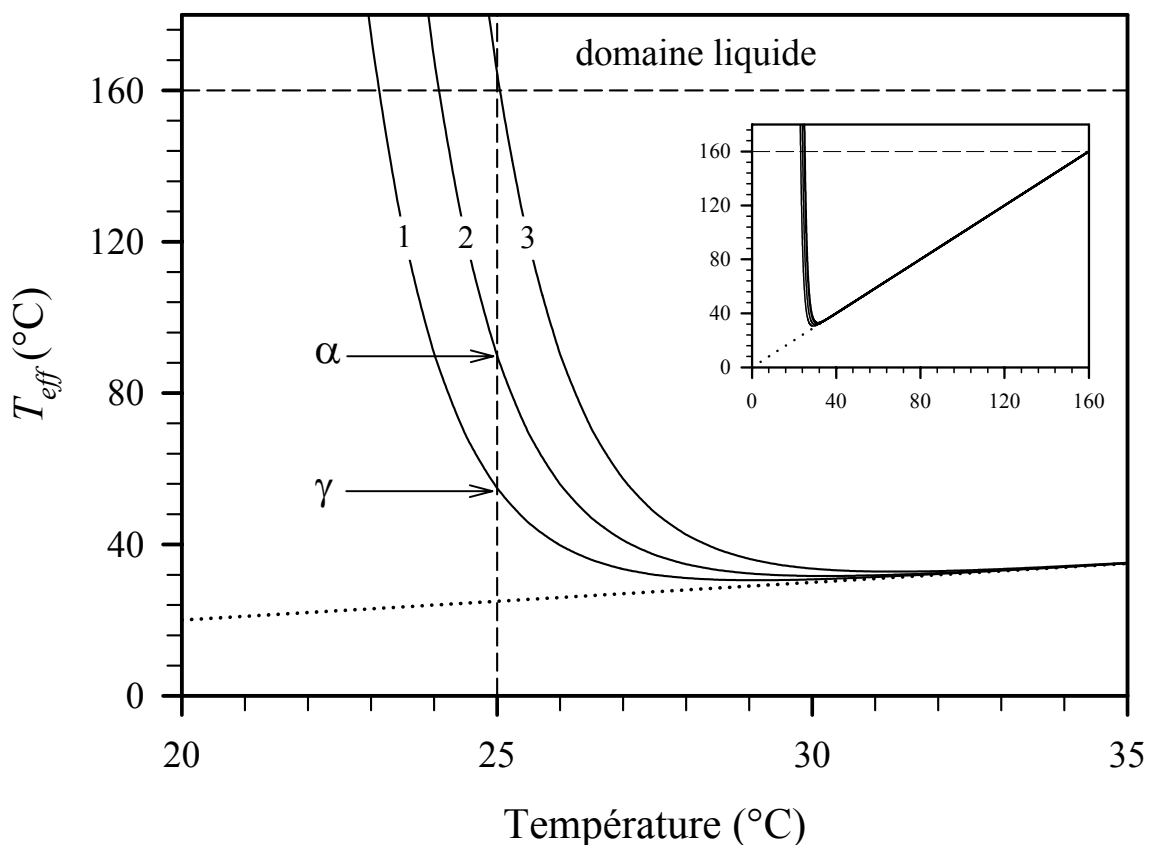
$$\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{A}{T - T_0}\right) \quad (4.4)$$

Où  $\tau_0$  est le facteur pré-exponentiel,  $A$  est un paramètre et  $T_0$  est la température à laquelle semblent diverger les temps de relaxation. Il semble raisonnable de suggérer qu'à l'état amorphe, le terme de retour à l'équilibre  $D'_{ch}$  soit inversement proportionnel à  $\tau$  en

première approximation. Dans cette hypothèse, la température effective à l'état amorphe peut s'écrire :

$$T_{eff} = T \left( 1 + \Delta_0(I) \exp\left(\frac{A}{T - T_0}\right) \right) \quad (4.5)$$

où  $\Delta_0(I)$  est un facteur proportionnel au terme balistique  $D_{bal}$ . La figure 12 montre, dans le cas de l'indométhacine amorphe, l'évolution de la température effective calculée à partir de la relation 4.5 dans le domaine de la transition vitreuse. Les courbes 1 à 3 correspondent à des valeurs choisies arbitrairement croissantes du terme balistique ( $\Delta_0(I) / \tau_0 = 2.5 \cdot 10^{-7}$ ,  $5 \cdot 10^{-7}$  et  $11 \cdot 10^{-7}$  respectivement). Les paramètres de la loi V.F.T. sont obtenus à partir de mesures de relaxation diélectrique ( $A = 3355$ ,  $T_0 = 233$  K et  $\tau_0 = 1.8 \cdot 10^{-17}$ s) [23]. L'évolution sur un plus large domaine de température est tracée en insert.



**Figure 12 :** L'évolution de la température effective de l'état amorphe en fonction de la température du système calculée à partir de la relation 4.5. Les paramètres de la loi V.F.T. sont obtenus à partir de mesures de relaxation diélectrique [23]. Les courbes 1 à 3 correspondent respectivement à des valeurs croissantes du terme balistique. La droite d'équation  $T_{eff} = T$  est tracée en pointillés. Les flèches horizontales indiquent respectivement les domaines de cristallisation des deux phases  $\alpha$  et  $\gamma$ . L'évolution de  $T_{eff}$  sur un intervalle de température plus large est donnée en insert.

Les observations suivantes peuvent être tirées de l'analyse de cette figure :

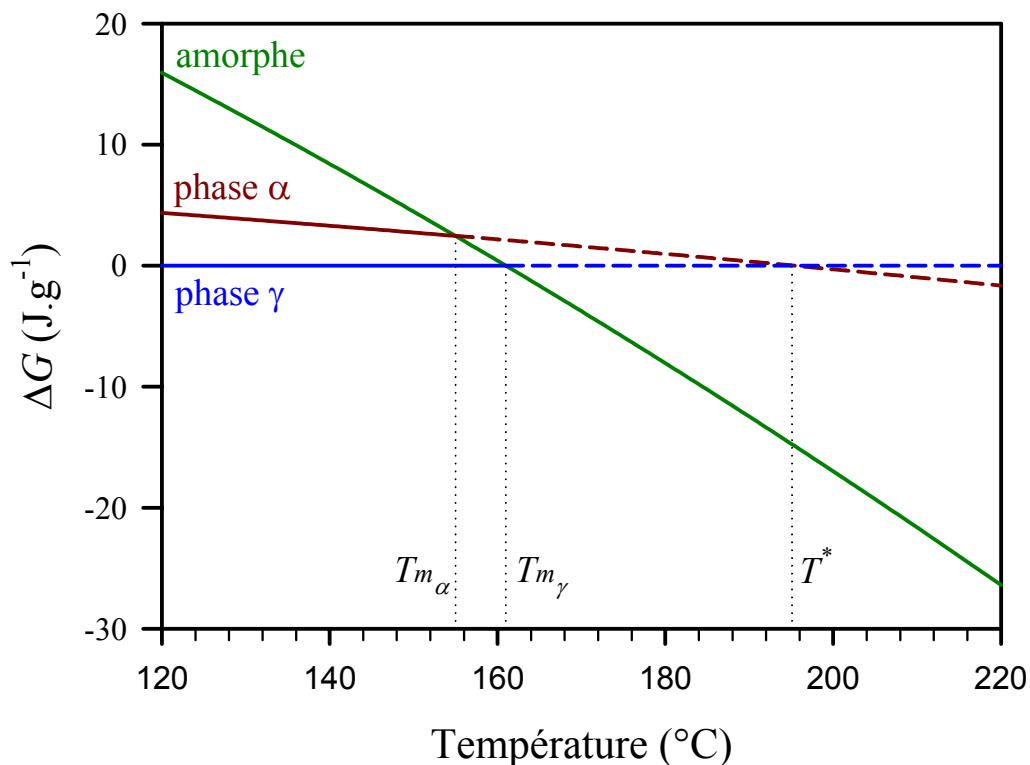
- Au-dessus de  $T_g$ , les temps de relaxation étant courts,  $T_{eff}$  est très peu différente de la température macroscopique, ce qui est en accord avec la théorie des matériaux forcés.
- A l'approche de la transition vitreuse, le ralentissement critique de la mobilité induit une augmentation rapide de  $T_{eff}$ . Pour un broyage effectué autour de 25°C (droite verticale en traits discontinus sur la figure 12), on constate qu'il est possible d'ajuster le terme balistique pour obtenir des températures effectives de l'ordre de 50°C et 90°C (courbes 1 et 2). Ces valeurs correspondent respectivement aux domaines de recristallisation des phases  $\gamma$  et  $\alpha$  [24, 25]. On peut donc s'attendre, dans ces conditions, à atteindre des états stationnaires partiellement cristallins, résultant d'une compétition entre amorphisation du cristal et recristallisation de la partie amorphe. En résumé, selon l'intensité de broyage, la transformation la plus favorable sera la cristallisation de la forme  $\gamma$  pour des valeurs de  $T_{eff}$  proches de  $T_g$  ou la cristallisation de la forme  $\alpha$  pour des valeurs plus élevées de  $T_{eff}$ . Pour des sollicitations mécaniques plus intenses,  $T_{eff}$  est supérieure à la température de fusion (courbe 3) et l'on obtient un état final totalement amorphe.
- A basse température, le gel de la mobilité moléculaire dans le verre entraîne une augmentation drastique de la température effective, ce qui est en accord avec le fait que l'on atteigne plus facilement un état amorphe en abaissant la température de broyage.

La connaissance de l'état fondamentalement le plus stable à  $T_{eff}$  ne suffit donc pas à déterminer l'état final atteint sous broyage dans le cas de l'indométhacine. Il est nécessaire de tenir compte de la transformation de phase la plus probable qui est susceptible de s'opérer à cette température.

Il est intéressant de faire une autre observation quant à l'application du concept de température effective sur un système monotrope tel que l'indométhacine. La figure 13 montre l'évolution en fonction de la température de l'énergie libre de l'état amorphe et de la phase  $\alpha$  relativement à celle de la phase  $\gamma$ . Ces courbes ont été obtenues à partir de la relation d'Hoffman [26] :

$$\Delta G = \frac{\Delta H_m (T_m - T) T}{T_m^2} \quad (4.6)$$

où  $\Delta G$  est la différence d'énergie libre entre le liquide et le cristal à la température  $T$  ;  $\Delta H_m$  et  $T_m$  sont respectivement l'enthalpie et la température de fusion de la phase cristalline en question.



**Figure 13 :** L'évolution en fonction de la température, de la différence d'énergie libre  $\Delta G$  entre l'état amorphe et la phase stable  $\gamma$  d'une part, puis entre les deux formes cristallines de l'indométhacine d'autre part.  $T_{m_\alpha}$  et  $T_{m_\gamma}$  sont respectivement les températures de fusion de la phase  $\alpha$  et de la phase  $\gamma$ .  $T^*$  ( $\approx 195^\circ\text{C}$ ) est la température à laquelle les énergies libres prolongées des deux phases cristallines seraient égales.

Cette figure montre qu'il existe une température  $T^*$  pour laquelle la stabilité des deux phases cristallines s'inverse virtuellement dans le domaine liquide ; la forme  $\alpha$  devenant la plus stable. Lorsque l'on observe la transition polymorphique  $\gamma$  vers  $\alpha$  sous broyage, l'amorphisation transitoire indique que la température effective est supérieure au point de

fusion. Si l'intensité de la sollicitation est suffisante, il est possible d'imaginer que le système soit amené dans une situation *effective* de surfusion au-dessus de  $T^*$ . Même si l'état amorphe est fondamentalement le plus stable, la faible différence d'énergie libre entre les deux phases cristallines laisse supposer que l'on observe d'abord une transition  $\gamma$  vers  $\alpha$  dans une application originale de la règle d'Ostwald. Cette remarque constitue un autre argument pour justifier une conversion  $\gamma \rightarrow \alpha$  sous broyage.

### 3.3 CONCLUSIONS

Dans ce chapitre, nous avons étudié de manière « macroscopique » les effets du broyage sur l'indométhacine à l'état cristallin ou amorphe. Nous avons montré que les états finaux atteints correspondent à des états stationnaires dont la nature dépend de la température et de l'intensité de la sollicitation mécanique. De ce point de vue, l'abaissement de la température du système est équivalent à augmenter l'intensité de la sollicitation. Cette situation ressemble à ce qui est observé dans le cas des alliages métalliques forcés.

Cependant, l'application du concept de température effective dans une situation de monotropisme, comme celle de l'indométhacine, nécessite clairement une adaptation par rapport à sa version originale. D'une part, l'évolution caractéristique de la mobilité dans les composés amorphes moléculaires, en particulier la divergence des temps de relaxation structuraux à l'approche de la transition vitreuse, entraîne une modification de l'expression analytique de ce paramètre. D'autre part, la théorie des alliages forcés prévoit que l'état final stationnaire soit l'état le plus stable à la température effective en dehors de toute sollicitation. Une prédiction plus juste dans le cas de l'indométhacine est réalisée en tenant compte de la transformation la plus favorable dans le domaine où se situe cette température. Cette approche permet de justifier l'hypothèse avancée par Shakhtshneider et Boldyrev [15], pour les matériaux moléculaires, selon laquelle toute transition polymorphique nécessite une amorphisation préalable.

Une détermination plus précise de la succession des états intermédiaires sous broyage permettra de mieux comprendre cette transformation polymorphique. Nous effectuerons une analyse plus détaillée des figures de diffraction au chapitre suivant afin de déterminer l'évolution de la microstructure des échantillons sous broyage.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Otsuka, N. Kaneniwa, *Effects of grinding on the physicochemical properties of cephalexin powder*, Chem. Pharm. Bull., **31** (1983), 4489-4495.
- [2] M. Otsuka, N. Kaneniwa, *Effect of grinding on the crystallinity and chemical stability in the solid state of cephalothin sodium*, Int. J. Pharm., **62-1** (1990), 65-73.
- [3] N. Kaneniwa, M. Otsuka, *Effect of seed crystals on solid-state transformation of polymorphs of chloramphenicol palmitate during grinding*, J. Pharm. Sc., **75-5** (1986), 506-511.
- [4] T.P. Shakhshneider, *Phase transformations and stabilization of metastable states of molecular crystals under mechanical activation*, Sol. State Ionics, **101-103** (1997), 851-856.
- [5] M. Otsuka, T. Matsumoto, N. Kaneniwa, *Effect of environmental temperature on polymorphic solid-state transformation of indomethacin during grinding*, Chem. Phys. Bull., **34-4** (1986), 1784-1793.
- [6] K.J. Crowley, G. Zograf, *Cryogenic grinding of indomethacin polymorphs and solvates (...)*, J. Pharm. Sc., **92-2** (2002), 492-507.
- [7] C.C. Koch, *Amorphization of single composition powders by mechanical milling*, Scripta Mater., **34-1** (1996), 21-27.
- [8] G. Martin, *Phase stability under irradiation : ballistic effects*, Phys. Rev. B, **30-3** (1984), 1424-1436.
- [9] G. Martin, P. Bellon, *Driven alloys*, Solid State Phys., **50** (1997), 189-331.
- [10] P. Pochet, *Order-disorder transformation in Fe-Al under ball milling*, Phys. Rev. B, **52-6** (1995), 4006-4016.
- [11] E. Gaffet, N. Merk, G. Martin, J. Bigot, *Ball milling amorphization mechanism of Ni-Zr alloys*, J. of the Less Common Metals, **145-15** (1988), 251-260.
- [12] N. Merk, E. Gaffet, G. Martin, *A calorimetric study of mechanically induced phase transformation in Ni-Zr alloys*, J. of the Less Common Metals, **153-2** (1989), 299-310.
- [13] E. Gaffet, *Dynamic equilibrium induced by ball milling in Ni-Zr system*, Mater. Sci. Eng., **A-119-1** (1989), 185-197.



- [14] Y. Chen, M. Bibole, R. Le Hazif, G. Martin, *Ball-milling-induced amorphisation in  $Ni_xZr_y$  compounds : a parametric study*, Phys. Rev.B, **48-1** (1993), 14-25.
- [15] T.P. Shakhshneider, V.V. Boldyrev, *Mechanochemical synthesis and mechanical activation of drugs*, « Reactivity of molecular Solids », John Wiley & Sons Ltd (1999).
- [16] E. Gaffet, *Planetary ball-milling : an experimental parameter phase diagram*, Mater. Sci. Eng, **A-132**, (1991) 181-193.
- [17] M. Abdellaoui, E. Gaffet, *A mathematical and experimental dynamical phase diagram for ball-milled  $Ni_{10}Zr_7$* , J. Alloys and Comp., **209** (1994), 351-361.
- [18] M. Abdellaoui, E. Gaffet, *The physics of mechanical alloying in a planetary ball mill : mathematical treatment*, Acta. Metall. Mater., **43-3** (1995), 1087-1098.
- [19] S. Vives, E. Gaffet, C. Meunier, *X-ray diffraction line profile of iron ball milled powders*, Mater. Sci. Eng., **A-366** (2004), 229-238.
- [20] E. Gaffet, *communication privée*.
- [21] E. Fukuoka, M. Makita, S. Yamamura, *Some physicochemical properties of glassy indomethacin*, Chem. Pharm. Bull., **34** (1986), 4314-4321.
- [22] J. Xu, G.S. Collins, L.S.J. Peng, M. Atzmon, *Deformation-assisted decomposition of unstable  $Fe_{50}Cu_{50}$  solid solution during low-energy ball milling*, Acta mater., **47-4** (1999), 1241-1253.
- [23] V. Andronis, G. Zografi, *The molecular mobility of supercooled amorphous indomethacin as a function of relative humidity*, Pharm. Res., **15-6** (1998), 835-842.
- [24] M. Yoshioka, B.C. Hancock, G. Zografi, *Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature*, J. Pharm. Sc., **83-12** (1994), 1700-1705.
- [25] V. Andronis, G. Zografi, *Crystal nucleation and growth of indomethacin polymorphs from the amorphous state*, J. Non-Cryst. Solids, **271** (2000), 236-248.
- [26] J.D. Hoffman, *Thermodynamic driving force in nucleation and growth processes*, J. Chem. Phys., **29** (1958), 1192-1193.

**CHAPITRE 5 :**

**CARACTERISATION MICROSTRUCTURALE  
DES ECHANTILLONS BROYES**

## CHAPITRE 5 : ETUDE DE L'AMORPHISATION PAR BROYAGE

Nous avons examiné, au chapitre précédent, le comportement de l'indométhacine sous broyage du point de vue macroscopique. Les données fournies par la diffraction des rayons X ont été analysées de manière qualitative en nous focalisant sur la nature des états finaux atteints après des traitements mécaniques prolongés. Au cours de cette première approche, nous avons montré qu'il s'agit d'états stationnaires indépendants de l'état de départ et dont la nature dépend des paramètres expérimentaux tels que la température et l'intensité de la sollicitation.

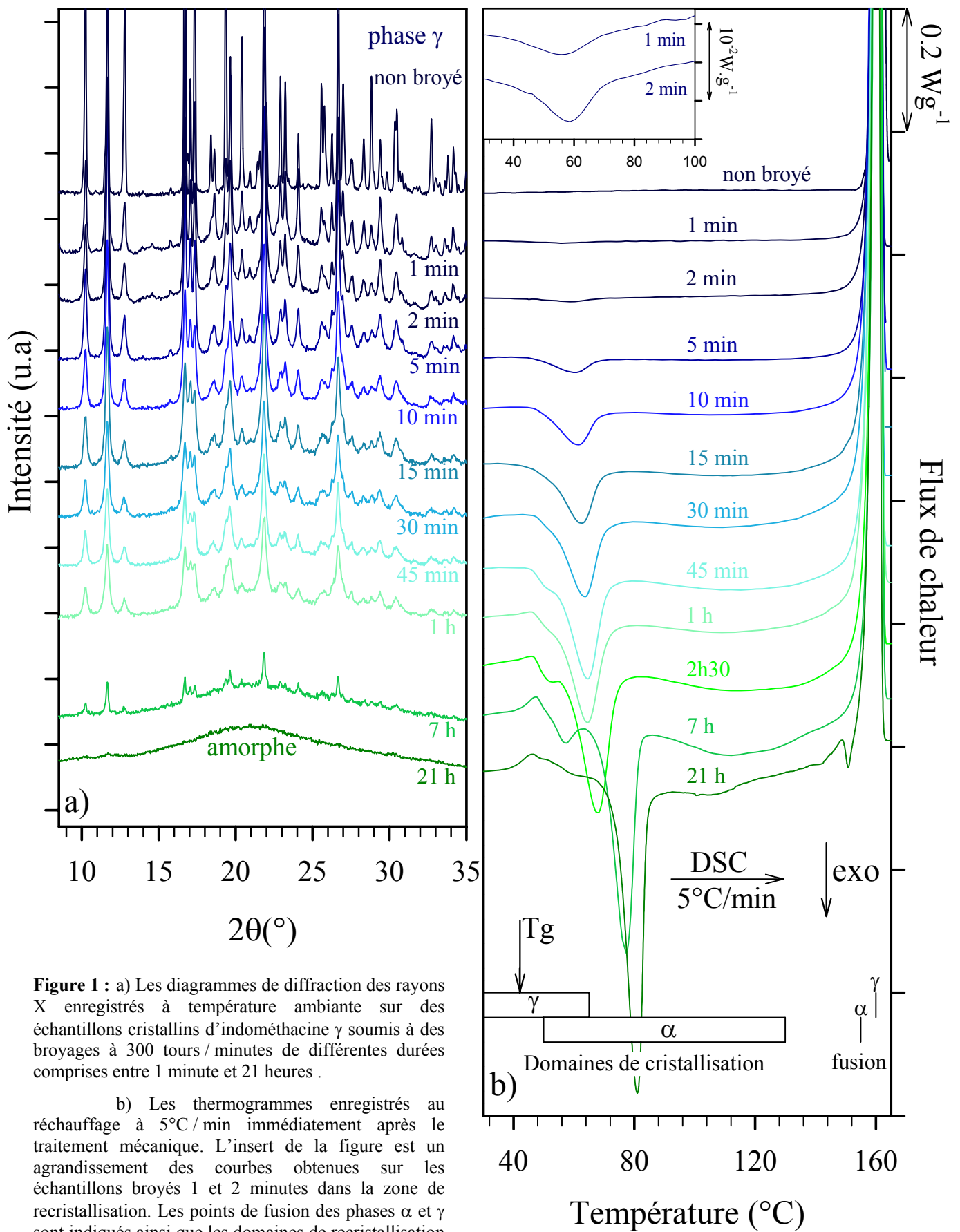
Lorsqu'elle est soumise à un broyage avec une vitesse de rotation de 300 tours / minute, l'indométhacine  $\gamma$  est totalement amorphisée au bout d'une vingtaine d'heures. Dans ce chapitre, nous analysons de manière plus détaillée les états intermédiaires obtenus lors de cette série d'expériences. L'objectif est de tenter d'identifier les mécanismes mis en jeu lors du processus d'amorphisation à l'état solide induit mécaniquement. Nous présentons, en particulier, une analyse calorimétrique des échantillons broyés ainsi que l'évolution de leur microstructure (taille des cristallites et microdéformation du réseau) au cours du traitement mécanique. Ces informations microstructurales ont été obtenues à partir des affinements des diffractogrammes avec la méthode de Rietveld (cf. annexe II).

## **1 RESULTATS EXPERIMENTAUX**

La figure 1 présente les évolutions structurales et calorimétriques de l'indométhacine  $\gamma$  au cours du broyage. La figure 1-a reprend les diagrammes de diffraction des rayons X de la figure 9 du chapitre précédent. Ils ont été enregistrés à température ambiante immédiatement après le traitement mécanique. La durée d'acquisition du signal a été limitée à deux heures afin de s'assurer qu'il n'y ait pas de modifications structurales de l'échantillon, telles que des recristallisations, au cours des mesures. Parallèlement, la figure 1-b montre les courbes de DSC obtenues au réchauffage des échantillons broyés à la vitesse de  $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , de la température ambiante jusqu'à  $165^{\circ}\text{C}$  ( $T_m + 4^{\circ}\text{C}$ ).

**Pour des durées de broyage inférieures à une heure**, une analyse qualitative des diagrammes de diffraction des rayons X, telle que nous l'avons menée au chapitre précédent, met en évidence la formation d'un état amorphe dès les premières minutes de traitement mécanique. L'apparition de cet état dans le matériau se manifeste par un halo de diffusion et une diminution de l'intensité des raies de Bragg. On observe de plus, sur la figure 1-a, une modification importante de leur profil et en particulier une augmentation de leur largeur. Nous allons montrer, dans ce chapitre, que cela traduit une diminution de la taille des cristallites et l'apparition de microdéformations dans le réseau cristallin. Par ailleurs, cette figure ne révèle la présence d'aucune autre variété polymorphique de l'indométhacine au cours du broyage.

Les thermogrammes correspondant au réchauffage de ces échantillons (figure 1-b) montrent l'apparition d'un exotherme autour de  $60^{\circ}\text{C}$ . L'insert de la figure indique que cet accident est observable dès la première minute de broyage. Au fur et à mesure que la durée de la sollicitation augmente, le pic exothermique se décale lentement vers les plus hautes températures et son amplitude croît. Après un broyage de 5 minutes, l'extremum de cet exotherme se situe à  $60^{\circ}\text{C}$  et l'enthalpie dégagée est de  $3.5\text{ J/g}$ . Après 1 heure de traitement mécanique, cet extremum est à  $64^{\circ}\text{C}$  et l'enthalpie est de  $23\text{ J/g}$ . Les pics sont très larges, ce qui laisse suggérer que la cinétique de transformation associée est relativement lente. A titre d'exemple, pour un échantillon broyé une heure, l'exotherme s'étale sur environ 35 degrés (de  $45^{\circ}\text{C}$  à  $80^{\circ}\text{C}$ ).



**Figure 1 :** a) Les diagrammes de diffraction des rayons X enregistrés à température ambiante sur des échantillons cristallins d'indométhacine  $\gamma$  soumis à des broyages à 300 tours / minutes de différentes durées comprises entre 1 minute et 21 heures .

b) Les thermogrammes enregistrés au réchauffage à 5°C/min immédiatement après le traitement mécanique. L'insert de la figure est un agrandissement des courbes obtenues sur les échantillons broyés 1 et 2 minutes dans la zone de recristallisation. Les points de fusion des phases  $\alpha$  et  $\gamma$  sont indiqués ainsi que les domaines de recristallisation les plus favorables issus de la littérature (cf. § 4 du chapitre 2).

A plus haute température, les thermogrammes présentent un endotherme dont le maximum est situé à environ 161°C, ce qui correspond à la température de fusion de la phase de départ. L'enthalpie de fusion mesurée est dans tous les cas comparable à celle de la phase  $\gamma$  pure et n'ayant subi aucun broyage. Le pic exothermique est donc attribuable à la recristallisation totale de l'état amorphe formé au cours du broyage de la poudre cristalline. De même qu'aucune autre forme cristalline n'a été mise en évidence sur les figures de diffraction des rayons X, les courbes de DSC n'ont révélé la présence d'aucune autre variété polymorphique.

**Au-delà d'une heure de broyage**, l'intensité des raies de Bragg devient très faible, ce qui indique une disparition progressive de la phase cristalline. Après 21 heures de broyage, aucun pic n'est observable sur le diffractogramme. L'échantillon semble donc totalement amorphe du point de vue de la diffraction des rayons X.

Sur les thermogrammes enregistrés après 2 heures et 30 minutes heures de broyage, on peut noter la présence d'un saut de chaleur spécifique caractéristique d'une transition vitreuse entre 40°C et 45°C. Cet accident est similaire à celui observé avec la même vitesse de réchauffage sur un échantillon vitreux obtenu par trempe du liquide ( $T_g \approx 42^\circ\text{C}$ ). Il révèle donc la nature vitreuse de l'état amorphe qui est formé par le broyage mécanique.

Le saut de  $C_p$  est suivi d'un exotherme de recristallisation entre 45°C et 90°C qui semble se séparer en deux parties. L'amplitude de cet exotherme augmente avec la durée de broyage et se décale vers les hautes températures. Sur le thermogramme enregistré après 2 heures et 30 minutes de broyage, l'extremum du pic exothermique se situe à 68°C et l'enthalpie de recristallisation mesurée est de 33 J/g. Après 21 heures de broyage, l'extremum est à 81°C et l'enthalpie est de 63 J/g. L'accroissement de l'enthalpie dégagée confirme la poursuite du processus d'amorphisation.

En ce qui concerne la fusion, un seul endotherme à 161°C est observable sur les thermogrammes enregistrés après 2 heures 30 minutes et 7 heures de broyage. Il correspond à la fusion de la phase  $\gamma$ . Un pic endothermique supplémentaire de faible amplitude à environ 155°C apparaît sur la courbe obtenue après 21 heures de broyage. Il est attribuable à la fusion d'une petite quantité d'indométhacine  $\alpha$ .

## **2 TRANSFORMATIONS DE L'ETAT AMORPHE OBTENU PAR BROYAGE AU RECHAUFFAGE**

L'indométhacine amorphe obtenue par le refroidissement du liquide à température ambiante est très stable du point de vue de la recristallisation (cf. § 4 du chapitre 2). Ce n'est pas le cas du produit de l'amorphisation par broyage qui, comme nous venons de le montrer, présente une forte propension à recristalliser au réchauffage. En effet, quelle que soit la durée de la sollicitation mécanique, l'enthalpie de fusion mesurée sur les thermogrammes de la figure 1-b est toujours comparable à celle du produit pur. Le réchauffage entraîne donc une recristallisation complète de l'état amorphe formé par le broyage mécanique.

**Pour les courtes durées de broyage**, la recristallisation se produit juste au-dessus de la température de transition vitreuse, c'est à dire dans le domaine de cristallisation de la phase  $\gamma$  signalé dans la littérature (cf. § 4 du chapitre 2). Puisque aucun autre accident thermique n'est observable sur les thermogrammes, la position du pic de fusion à 161 °C indique que l'état amorphe recristallise dans cette phase. Ce comportement est cohérent avec le fait que l'échantillon contienne encore une grande quantité de phase  $\gamma$  susceptible d'amorcer la recristallisation.

**Pour les broyages de plus de 2 heures 30 minutes** (cf. figure 1-b), la recristallisation se décale vers les plus hautes températures, c'est à dire vers la zone de cristallisation de la phase métastable  $\alpha$  (cf. § 4 du chapitre 2). Ce comportement suggère que les échantillons recristallisent au moins partiellement vers cette variété polymorphique au réchauffage. Au-dessus de 100°C, les thermogrammes laissent apparaître des traces de processus exothermiques susceptibles de correspondre à une transition de la forme  $\alpha$  vers la forme  $\gamma$ , telle que nous l'avons observée au chapitre 4 sur les échantillons broyés à 200 tours / minute. On observe donc logiquement la fusion de la forme  $\gamma$  à 161°C. On peut noter quelques traces résiduelles de phase  $\alpha$  au niveau du pic de fusion sur le thermogramme enregistré après 21 heures de broyage. Le rapport des enthalpies indique que la proportion de cette forme cristalline est de l'ordre de 3 %.

On peut remarquer que la figure 1-a ne révèle la présence d'aucune trace de phase  $\alpha$  sur les diffractogrammes enregistrés juste après le broyage. Cette forme cristalline apparaît au réchauffage après une sollicitation mécanique prolongée du système, ce qui suggère que l'état amorphe formé par le broyage de la phase  $\gamma$  subisse à son tour une activation mécanique

susceptible de le faire recristalliser dans la phase métastable. Nous reviendrons sur ce point à la fin du chapitre.

### **3 EVOLUTION DE LA CRISTALLINITE DES ECHANTILLONS**

#### **3.1 JUSTIFICATION DE LA METHODE DE DETERMINATION**

Les méthodes de détermination de la cristallinité à partir des mesures de diffraction des rayons X sont généralement fondées sur le rapport signal sur bruit de fond, ou sur des rapports entre les intensités des raies du produit étudié avec celle d'un échantillon étalon. Cette procédure est ici rendue difficile pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, les mesures en réflexion sur plaquettes sont à proscrire à cause des orientations préférentielles qui modifient de manière importante les intensités relatives des raies. Les enregistrements doivent donc être effectués sur capillaire tournant. Les échantillons broyés présentent cependant des granulométries différentes selon la durée de broyage, ce qui influe sur la quantité de matière introduite dans les capillaires. En conséquence, le rapport entre l'intensité diffractée par l'échantillon et le bruit diffus engendré par le verre constituant le capillaire n'est pas identique pour tous les échantillons.

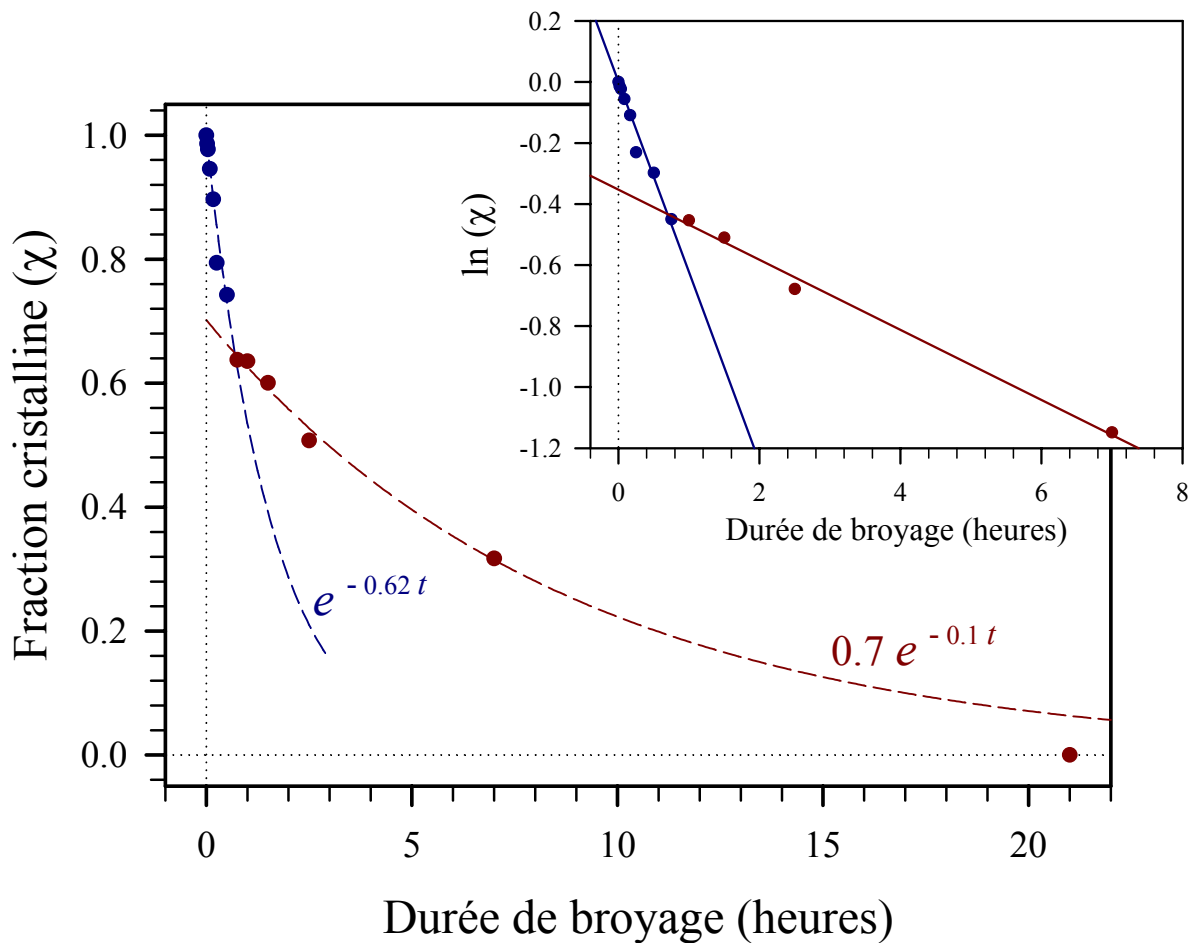
Ensuite, l'utilisation d'une substance étalon telle que le fluorure de lithium comme suggéré par Otsuka et al [1] nécessite de réaliser des mélanges de ce produit avec les composés broyés. Expérimentalement, nous avons constaté que cette opération induit des recristallisations partielles des échantillons, en particulier pour des faibles proportions d'état amorphe. C'est pourquoi, nous avons choisi de déterminer la cristallinité des échantillons à partir des courbes de DSC présentées sur la figure 1-b.

Au paragraphe précédent, nous avons montré que l'état amorphe recristallise complètement au cours de la rampe en température. Il est donc possible de déterminer simplement la fraction de l'échantillon impliquée dans le processus de recristallisation à partir de l'enthalpie de l'exotherme correspondant et de la différence de chaleur spécifique entre l'état amorphe et le cristal. Le principe de cette méthode est détaillé dans l'annexe IV.



### 3.2 RESULTATS

La figure 2 montre l'évolution de la fraction cristalline ( $\chi$ ) des échantillons en fonction de la durée de broyage. Elle montre que l'amorphisation est rapide au début du broyage. Au bout de 30 minutes, la fraction amorphisée est égale à 28 %. Ensuite, la cinétique est plus lente : la moitié du cristal est transformée au bout de 2 heures 30 minutes et un tiers de la phase de départ subsiste toujours après 7 heures de traitement mécanique. Il faut attendre une vingtaine d'heures pour que l'échantillon soit totalement amorphisé.



**Figure 2 :** L'évolution de la fraction cristalline ( $\chi$ ) des échantillons d'indométhacine  $\gamma$  soumis à des broyages de durées comprises entre 1 minute et 21 heures à 300 tours / minutes. Ces valeurs sont obtenues à partir des enthalpies de recristallisation et de fusion mesurées par DSC au réchauffage à 5°C / min. L'encart en haut de la figure montre l'évolution du logarithme de  $\chi$ . Ce graphique montre qu'il existe deux régimes de type exponentiel distincts, avant et après 40 minutes de broyage. Les expressions des lois obtenues sont indiquées sur les courbes,  $t$  s'exprime en heures.

Dans le cas des alliages intermétalliques, le processus d'amorphisation par broyage suit généralement une cinétique du premier ordre où la vitesse de transformation décroît continuellement du fait de la disparition progressive de la phase cristalline [2, 3]. En d'autres

termes, l'évolution de la cristallinité en fonction de la durée de broyage peut être décrite par une fonction exponentielle. Dans le cas de l'indométhacine (figure 2), toute tentative d'affinement sur ce type de loi a échoué. En réalité, nous allons montrer qu'il semble exister deux régimes cinétiques distincts.

L'encart de la figure 2 montre l'évolution du logarithme de la fraction cristalline en fonction de la durée de broyage. On constate que le graphique peut être divisé en deux parties, avant et après 40 minutes de broyage. Dans chacune de ces parties, les points expérimentaux sont alignés. A partir des équations de droites obtenues en effectuant une régression linéaire, il est possible de déterminer les expressions respectives des lois exponentielles décrivant l'évolution de  $\chi$  aux temps courts et aux temps longs de broyage. Pour les 40 premières minutes, on obtient

$$\chi_1 = e^{-0.62t} \quad (5.1)$$

où  $t$  s'exprime en heures de broyage. Au delà de cette période, la fraction cristalline suit une évolution du type :

$$\chi_2 = 0.7 e^{-0.1t} \quad (5.2)$$

On constate que la constante de temps intervenant dans l'exponentielle est divisée par 6. Nous allons montrer au paragraphe 5 de ce chapitre que ce changement de cinétique semble être d'origine microstructurale.

#### **4 TRANSFORMATION CRISTAL → VERRE A L'ETAT SOLIDE**

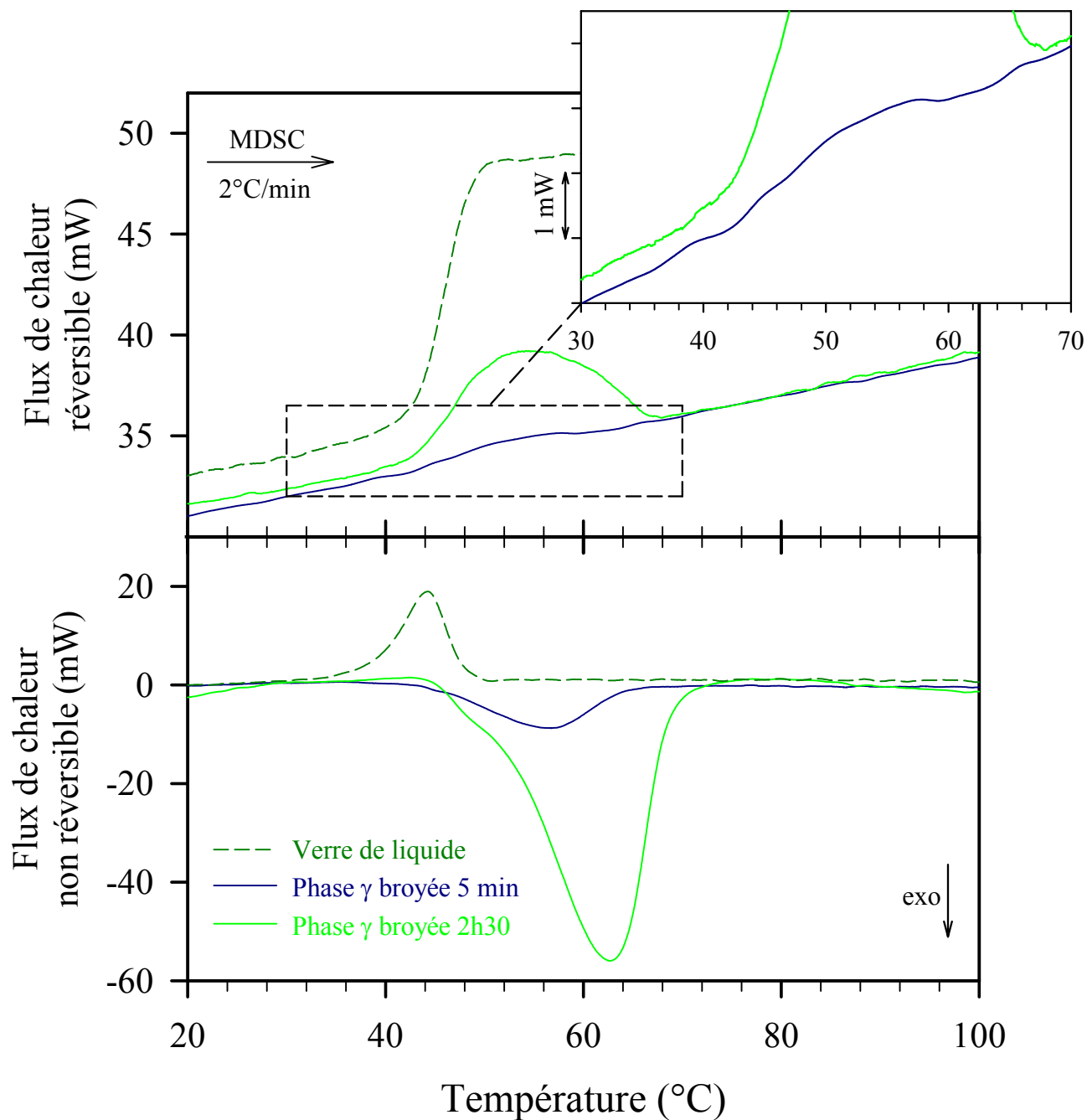
La présence du saut de chaleur spécifique sur les thermogrammes des échantillons broyés plus d'une heure montre que l'état amorphe est obtenu sous forme vitreuse. En revanche, aucun signe de transition vitreuse n'est détectable sur les courbes de DSC obtenues après des durées de traitement mécanique plus courtes (figure 1-b). Ce phénomène peut s'expliquer d'une part, à cause de la faible proportion d'état amorphe dans les échantillons et d'autre part, à cause de la présence de l'exotherme de recristallisation situé juste au-dessus de la température de transition vitreuse. C'est pourquoi, nous avons mené des investigations à l'aide de la DSC à modulation de température sur des échantillons broyés pendant des courtes durées. Cette technique permet, en effet, de séparer les contributions réversibles, tel que le saut de  $C_p$ , des processus cinétiques, telles que les cristallisations. Le principe de cette

déconvolution des signaux de TMDSC est rappelé dans l'annexe III. La détermination de l'amplitude du saut de  $C_p$  pourrait éventuellement fournir une seconde méthode pour estimer la cristallinité des échantillons. Cette amplitude est en effet proportionnelle à la quantité d'état amorphe dans le système.

Puisque la recristallisation semble intervenir juste au-dessus de la transition vitreuse, nous avons choisi des paramètres expérimentaux qui impliquent qu'au cours des oscillations de température, la vitesse de réchauffage soit toujours positive. L'amplitude et la période de la modulation appliquée sont respectivement de  $0.21^\circ\text{C}$  et 40 secondes pour une vitesse moyenne de balayage de  $2^\circ\text{C} / \text{min}$ . Par ailleurs, ces paramètres permettent à l'échantillon de suivre correctement les oscillations de température et assurent une déconvolution correcte des signaux au cours de la transition vitreuse. Quatre périodes de modulation sont en effet nécessaires pour le calcul des différentes grandeurs fournies par la TMDSC. Les flux de chaleur réversible et non réversible enregistrés à partir d'échantillons d'indométhacine  $\gamma$  broyée 5 minutes et 2 heures 30 sont représentés sur la figure 3.

Afin de situer la transition vitreuse, les signaux mesurés au réchauffage du verre obtenu par trempe du liquide sont également représentés sur cette figure. Le passage du verre au liquide métastable se manifeste classiquement par un saut dans l'évolution du flux de chaleur réversible et un pic endothermique sur la composante non réversible. Cet endotherme est relié aux relaxations enthalpiques de l'état vitreux en dessous de  $T_g$  et à une petite contribution réversible dont l'origine est expliquée dans l'annexe III. La température de transition vitreuse prise au point milieu du saut de  $C_p$  est de  $46^\circ\text{C}$ . Cette température est un paramètre cinétique qui dépend du temps caractéristique de la modulation. C'est pourquoi, elle diffère légèrement de la valeur de  $T_g$  dite calorimétrique ( $\approx 42^\circ\text{C}$ ) que l'on obtient lors d'une expérience de DSC classique avec la même vitesse moyenne.

**Sur l'échantillon broyé 2 heures 30**, on observe également un saut entre  $40^\circ\text{C}$  et  $50^\circ\text{C}$  sur la composante réversible. L'amplitude de cet accident est environ égale au tiers de celle mesurée sur le verre obtenu par trempe du liquide. A partir de  $55^\circ\text{C}$ , le flux de chaleur réversible décroît. Sur la composante non réversible, on note la présence d'un large exotherme qui correspond à la recristallisation de l'état amorphe. Il s'étend de  $43^\circ\text{C}$ , c'est à dire juste au-dessus de la température de transition vitreuse calorimétrique, jusqu'à  $70^\circ\text{C}$ . La décroissance de la composante réversible dans cet intervalle est due au fait que la chaleur spécifique du système décroît au cours de la recristallisation. Notons qu'aucun endotherme relatif à une éventuelle relaxation de l'enthalpie du verre n'est observable.



**Figure 3 :** Les flux de chaleur réversible et non réversible obtenus à partir d'une expérience de DSC à modulation de température sur des échantillons d'indométhacine  $\gamma$  broyés 5 minutes et 2 heures 30. Les enregistrements ont été réalisés avec une vitesse moyenne de réchauffage égale à  $2^\circ\text{C}/\text{min}$ . L'amplitude et la période des oscillations de température (respectivement de  $0.21^\circ\text{C}$  et 40 secondes) ont été choisies de manière à ce que l'échantillon ne soit jamais refroidi malgré les oscillations de température. Les signaux obtenus dans les mêmes conditions sur un échantillon vitreux obtenu par trempe du liquide sont indiqués à titre de comparaison.

**L'échantillon broyé 5 minutes** présente un comportement similaire au réchauffage. On peut observer un saut de  $C_p$ , de très faible amplitude, sur le signal réversible. De même, un large exotherme de recristallisation est présent sur la composante non réversible.

Les investigations réalisées avec la DSC à modulation de température confirment la formation d'état amorphe dans les échantillons dès le début du processus de broyage. D'une part, ce résultat justifie le fait que l'exotherme observé au réchauffage (figure 1-b) soit attribué à un processus de recristallisation et donc que l'enthalpie dégagée puisse être utilisée, tel que nous l'avons fait, pour déterminer la cristallinité. D'autre part, la mise en évidence du saut de chaleur spécifique sur la composante réversible montre que cet état amorphe est obtenu sous forme vitreuse, ce qui semble confirmer que l'on observe une transition directe cristal → verre à l'état solide.

Cependant, l'amplitude du saut de chaleur spécifique que l'on mesure par DSC à modulation de température ne peut être directement reliée à la cristallinité des échantillons. En effet, nous avons montré à partir de l'enthalpie de recristallisation (cf. figure 2), qu'après 2 heures 30 de broyage, la cristallinité est de l'ordre de 50 %. L'amplitude du saut de chaleur spécifique mesurée est quant à elle bien inférieure à la moitié de celle obtenue à partir du verre préparé par trempe du liquide. Cette différence provient du fait que la cristallisation démarre dès 43°C et entraîne une diminution de la chaleur spécifique vers le niveau correspondant à celui du cristal.

## **5 ANALYSE DE LA MICROSTRUCTURE DES POUDRES**

### **5.1 CHOIX DE LA METHODE**

La structure cristallographique des différentes phases cristallines de l'indométhacine étant connue, l'objectif de l'analyse des figures de diffraction est de déterminer les modifications microstructurales induites par le broyage mécanique, en particulier les évolutions de la taille des cristallites et des microdéformations du réseau. Notons que le terme cristallite désigne, ici, un domaine de cohérence dans le cristal et non les grains macroscopiques constituant la poudre. L'influence de ces défauts sur la forme des raies de diffraction est montrée, à l'aide d'un modèle simple, dans l'annexe I. La largeur des raies dépend également de la résolution instrumentale du diffractomètre qui évolue avec l'angle de diffraction du fait de la géométrie du dispositif (cf. annexe I). La distribution de l'intensité mesurée expérimentalement correspond finalement au produit de convolution du profil instrumental par le profil pur (lié à la microstructure de l'échantillon).

L'application de la méthode des largeurs intégrales (annexe I) nécessite donc d'extraire préalablement la largeur du profil pur des raies de diffraction expérimentales. Si l'on dispose du profil d'un échantillon standard exempt de tout défaut structural, cette déconvolution peut être réalisée par une analyse de Fourier des signaux. Cependant, cette démarche n'est applicable que dans le cas où les raies de diffraction ne présentent aucune superposition. Elle est donc difficilement envisageable dans notre cas. En effet, le groupe d'espace de l'indométhacine  $\gamma$  ne génère pas moins de 137 réflexions entre  $10^\circ$  et  $38^\circ$  (en échelle  $2\theta$ ). Lorsque les effets de taille et de déformation deviennent importants, en particulier sous l'effet d'un processus de broyage, les raies finissent par se recouvrir mutuellement (cf. figure 1-a).

Il existe une autre méthode, développée notamment par Warren et Averbach [4], dans laquelle aucune hypothèse n'est faite quant à la forme des raies. Cependant, les caractéristiques microstructurales sont déterminées à partir d'une décomposition du profil des raies en série de Fourier. Pour les raisons évoquées ci-dessus, cette méthode n'est pas adaptée à notre étude, c'est pourquoi nous ne la détaillerons pas davantage.

Pour estimer les élargissements dus à chacun des effets structuraux, une solution consiste à simuler les raies de diffraction en faisant quelques hypothèses quant à leur forme. Une simulation pic par pic serait fastidieuse, dans le cas de l'indométhacine, compte tenu du nombre important de réflexions et des recouvrements entre les raies. De ce point de vue, la méthode de Rietveld semble appropriée à notre étude car elle consiste à effectuer une simulation des diagrammes de diffraction de manière globale. Les largeurs intégrales des raies sont déterminées ensuite à partir des profil calculés.

## 5.2 FACTEURS D'ACCORD OBTENUS

Les analyses radio cristallographiques ont pu être menées sur les échantillons broyés pendant des durées inférieures ou égales à une heure. Au delà, la proportion cristalline devient trop faible pour modéliser correctement le profil des raies. Le facteur d'accord pondéré  $R_{wp}$ , (cf. § 5 de l'annexe II) peut être utilisé pour juger la qualité des affinements. Les valeurs obtenues sont indiquées dans le tableau 1. Sur les figures de diffraction des rayons X enregistrées sur poudre, on aboutit généralement à des facteurs  $R_{wp}$  de l'ordre de 10 % [5]. Compte tenu des difficultés intrinsèques aux échantillons (durée d'acquisition limitée, contribution importante du bruit de fond pour les échantillons partiellement amorphisés, recouvrement partiel des raies de Bragg voisines), les valeurs obtenues sont tout à fait satisfaisantes.

| Durée de broyage (min) | $R_{wp}$ (%) |
|------------------------|--------------|
| 1                      | 12.0         |
| 2                      | 11.2         |
| 5                      | 12.2         |
| 10                     | 12.9         |
| 15                     | 11.3         |
| 30                     | 11.9         |
| 45                     | 11.0         |
| 60                     | 9.25         |

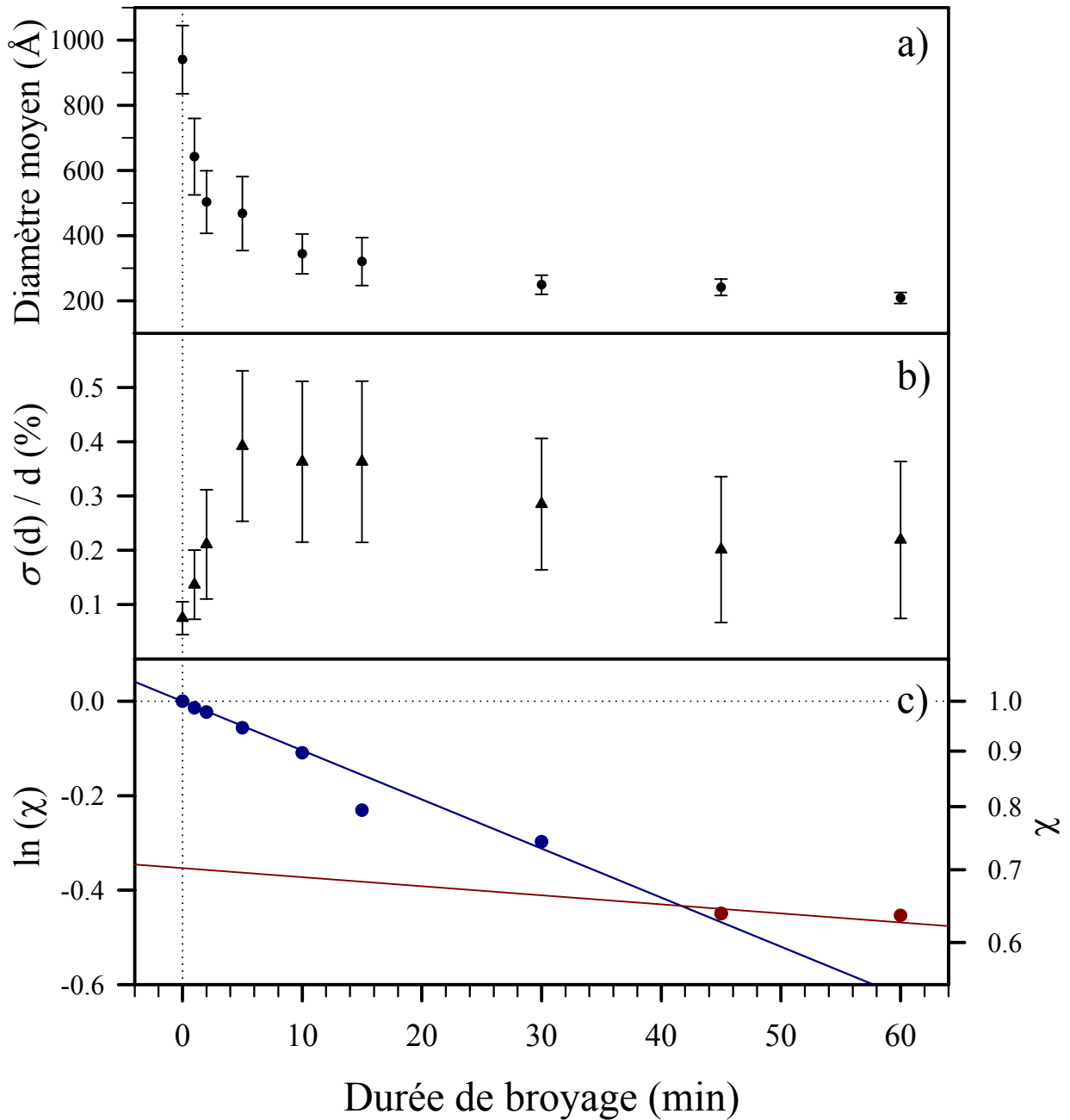
**Tableau 1 :** Les valeurs du facteur de reliabilité conventionnel  $R_{wp}$  caractérisant la qualité des affinements des figures de diffraction présentées sur la figure 1.

Les affinements réalisés montrent que les échantillons ne présentent pas d'orientation préférentielle. En effet, le paramètre  $G1$  intervenant dans la fonction de March (équation II-23 de l'annexe II) est très proche de l'unité dans tous les cas. De même, les paramètres relatifs à l'asymétrie des raies sont très faibles.

### 5.3 EVOLUTION DES PARAMETRES STRUCTURAUX

La figure 4 présente les principales grandeurs qui permettent de caractériser les imperfections structurales induites par le broyage.

- La figure 4-a montre l'évolution du diamètre moyen des cristallites en fonction de la durée de broyage.
- La figure 4-b montre l'évolution moyenne de  $\sigma(d)/d$  où  $\sigma(d)$  est, pour une direction cristallographique donnée, la variance associée à la distribution de la distance interréticulaire  $d$  (cf. § 2.4 de l'annexe II). La figure donne l'évolution de la variance relative moyennée sur l'ensemble des directions cristallographiques, ce qui permet de quantifier le niveau moyen des déformations dans le matériau.
- Parallèlement, l'évolution de la fraction cristalline déduite de l'analyse des thermogrammes (cf. § 3 de ce chapitre) est reportée sur la figure c.



**Figure 4 :** L'évolution des paramètres structuraux déduits de l'analyse des profils des raies de diffraction sur l'indométhacine  $\gamma$  au cours de la première heure de broyage à 300 tours / minute :

- a) le diamètre moyen des cristallites,
- b) le niveau moyen des microdéformations du réseau cristallin.

Les barres verticales représentent la déviation standard des valeurs moyennes, calculée à partir des résultats obtenus sur l'ensemble des directions cristallographiques. Elles indiquent le degré d'anisotropie dans le système. La figure c représente l'évolution au cours de la première heure de broyage du logarithme de la fraction cristalline calculée à partir des mesures calorimétriques (cf. figure 2).



Sur les figures a et b, les barres verticales représentent la déviation standard des paramètres moyens (diamètre et variance) calculée à partir des valeurs obtenues sur l'ensemble des directions du réseau réciproque. Il s'agit donc d'une mesure du degré d'anisotropie des paramètres.

**Aux premiers temps de broyage**, on observe une diminution rapide de la taille des cristallites et une augmentation importante du niveau des microdéformations. Le diamètre moyen est divisé par 2 au cours des 5 premières minutes de broyage, passant de 94 nm à environ 47 nm. Dans le même temps, le niveau des microdéformations passe de moins de 0.1 % pour l'échantillon non broyé à environ 0.4 %. Ensuite, il cesse de croître et reste voisin de cette valeur, pendant que le diamètre moyen continue de diminuer ; il est d'environ 25 nm après 30 minutes de broyage. La figure c montre que cette période est caractérisée par une décroissance rapide de la fraction cristalline dans l'échantillon.

**Au-delà de 30 minutes environ**, le diamètre moyen des cristallites semble atteindre une valeur stationnaire de l'ordre de 20 nm. Par ailleurs, on observe une diminution du niveau des déformations. La variance relative  $\sigma(d)/d$  passe de 0.4 % à environ 0.2 % au bout de 45 minutes de traitement mécanique. Comme nous l'avons vu au paragraphe 3.2, cette période s'accompagne d'un ralentissement de la cinétique du processus d'amorphisation (figure c).

Par ailleurs, on peut remarquer sur la figure 4-b, que la déviation standard sur la variance augmente fortement dès les premières minutes de broyage, ce qui traduit d'importantes différences selon les directions cristallographiques. De même, l'anisotropie semble être non négligeable en ce qui concerne la taille des cristallites mais on constate une diminution nette de la déviation standard après 30 minutes de broyage. Nous précisons l'évolution de la taille et des déformations sur l'ensemble des directions cristallographiques au paragraphe suivant.

En résumé, il semble que l'on puisse décomposer en deux étapes les évolutions structurales de l'indométhacine  $\gamma$  soumise à un broyage à 300 tours / minute :

- La première étape (les 20 à 30 premières minutes) est marquée par une diminution rapide de la cristallinité. Elle s'accompagne d'une décroissance importante de la taille des cristallites et d'une accumulation de microdéformations dans le réseau cristallin.

- Dans une seconde étape (au delà des 30 premières minutes), la conversion cristal → état amorphe est beaucoup plus lente et s'effectue alors que la taille des cristallites résiduels reste inchangée (environ 20 nm). Cette observation suggère qu'il existe une taille limite des cristallites en dessous de laquelle la phase cristalline n'est plus stable. Nous reviendrons sur ce point au chapitre 7 dans une modélisation phénoménologique du processus de broyage à partir de la théorie du liquide de Mott et Gurney. On note par ailleurs une légère décroissance du niveau des microdéformations.

Ces résultats suggèrent qu'il existe deux régimes d'amorphisation. La réduction nette de l'anisotropie, observée au niveau de la taille des cristallites dans la seconde étape, montre que des interactions propres à certaines directions cristallographiques pourraient être à l'origine de ce comportement. Shakhshneider et Boldyrev [6] ont suggéré que la présence de liaisons hydrogène dans les matériaux moléculaires pourrait influencer la succession des états intermédiaires sous broyage. C'est pourquoi, au paragraphe suivant, nous analysons plus particulièrement l'évolution des paramètres microstructuraux dans l'espace direct, en parallèle avec la structure cristallographique.

#### 5.4 ANALYSE DE L'ANISOTROPIE DES DEFAUTS STRUCTURAUX

La méthode de Rietveld permet d'affiner la figure de diffraction dans son ensemble et ainsi d'obtenir des informations sur le profil de toutes les raies de Bragg. Il est alors possible d'obtenir une taille moyenne et un niveau moyen de déformation dans les directions de l'espace réciproque correspondant à chaque réflexion. A partir de ces données nous avons représenté le rayon moyen des cristallites et la variance relative  $\sigma(d) / d$  associée aux effets de déformation dans les plans  $(\vec{b}, \vec{c})$  et  $(\vec{a}, \vec{c})$  de l'espace direct, où  $\vec{a}$ ,  $\vec{b}$  et  $\vec{c}$  sont les vecteurs de la maille. Dans chaque cas, nous avons confronté ces résultats à la structure moléculaire du cristal.

##### ➤ **Projection dans le plan $(\vec{b}, \vec{c})$**

La figure 5-1 donne une représentation de la structure moléculaire de la phase  $\gamma$  dans le plan défini par les vecteurs  $\vec{b}$  et  $\vec{c}$  par maille. On constate que les molécules s'alignent suivant une direction très proche de  $(-\vec{b} + \vec{c})$ . Dans cette structure centrosymétrique, les deux molécules de la maille forment des dimères du fait de l'établissement de liaisons hydrogène (schématisées en pointillés sur la figure) entre leur groupement acide carboxylique

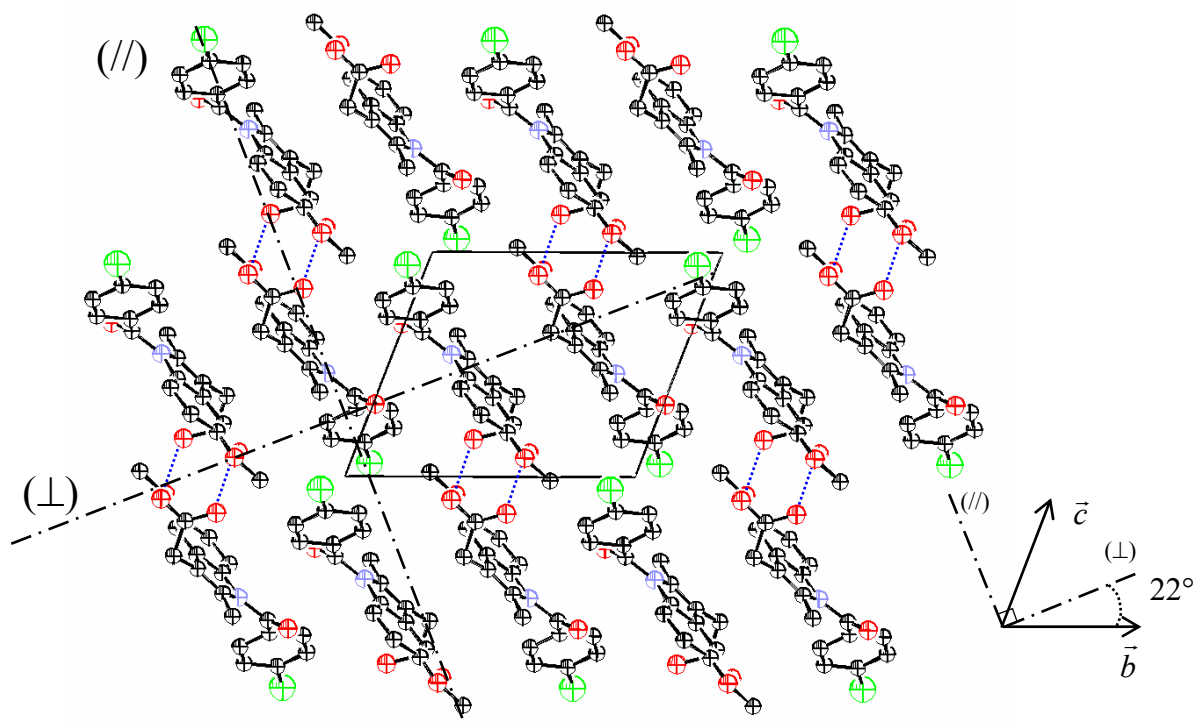
(cf. § 2 du chapitre 2). La direction du plus grand axe des dimères ( $//$ ) ainsi que sa normale ( $\perp$ ) sont représentées en traits discontinus. Cette dernière forme un angle d'environ  $22^\circ$  avec le vecteur  $\vec{b}$  de la maille. On peut s'attendre à ce que ces dimères soient à l'origine de l'anisotropie observée au niveau de l'évolution des paramètres microstructuraux (cf. figure 4).

Sur les figures 5-2 et 5-3, nous avons tracé respectivement le rayon des cristallites et le niveau des déformations dans toutes les directions du plan  $(\vec{b}, \vec{c})$ . La première permet donc de visualiser la taille des domaines de cohérence dans ce plan. La direction du plus grand axe des dimères ainsi que sa normale sont reportées sur cette figure.

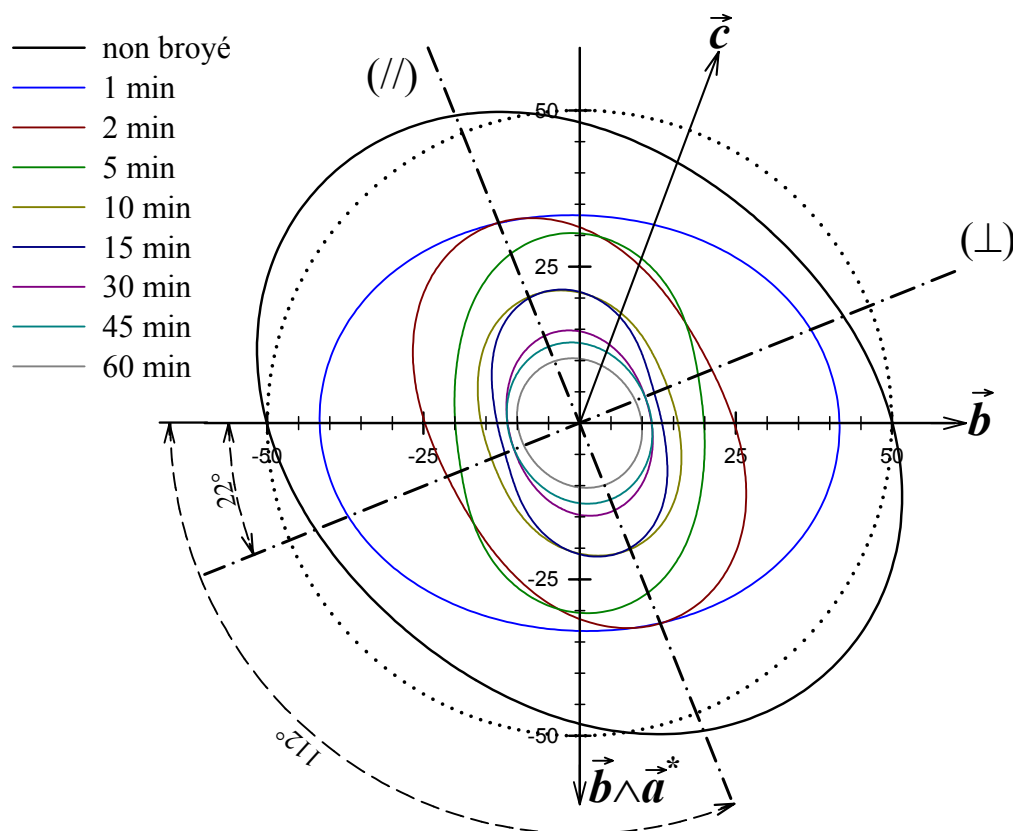
Initialement, avant tout forçage mécanique, les cristallites sont légèrement plus allongés dans la direction de  $(-\vec{b} + \vec{c})$  qui correspond à celle de l'alignement des molécules. Au cours du broyage, l'évolution du rayon n'est pas équivalente dans toutes les directions. On constate qu'après 2 minutes de traitement mécanique, le rayon moyen des cristallites est plus grand dans une direction proche de celle de l'axe des dimères. Cette anisotropie est nettement conservée pendant les 15 premières minutes de broyage, ce qui suggère que les liaisons hydrogène maintiennent une cohésion plus forte selon cette direction cristallographique. L'anisotropie s'estompe ensuite progressivement. Après 45 minutes, la projection du rayon des cristallites dans le plan  $(\vec{b}, \vec{c})$  est pratiquement circulaire, ce qui suggère que cette cohésion finit par être détruite. Le rayon moyen devient très faible, de l'ordre de 10 nm.

En ce qui concerne les effets de déformation, la figure 5-3 montre que, d'une manière générale, elles sont plus importantes suivant le vecteur  $\vec{c}$  de la maille. En revanche, elles sont minimales dans la direction de  $(-\vec{b} + \vec{c})$ . A titre d'exemple, pour les échantillons broyés entre 5 et 15 minutes, la variance relative est de l'ordre de 0.64 % suivant  $\vec{c}$  et de l'ordre de 0.36 % suivant  $(-\vec{b} + \vec{c})$ .

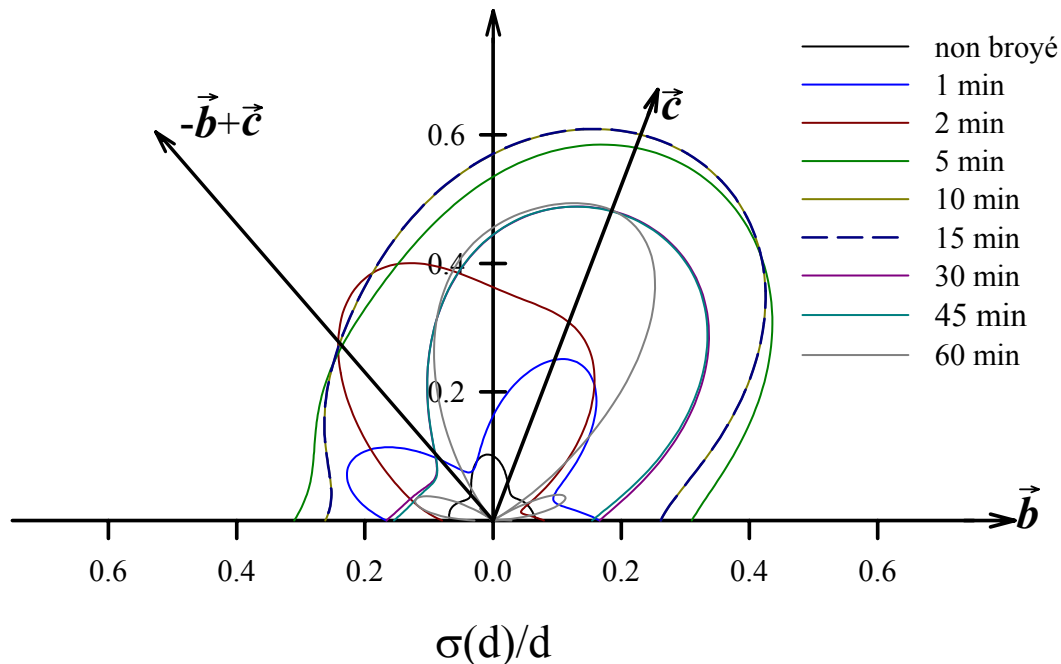
Ces observations peuvent être reliées à la structure moléculaire représentée sur la figure 5-1. On constate en effet que les déformations du réseau cristallin suivant  $\vec{c}$  peuvent s'expliquer par l'introduction de dislocations suivant des plans parallèles à la direction  $(-\vec{b} + \vec{c})$ . En revanche, il semble plus difficile de déformer le réseau suivant les directions voisines de  $(-\vec{b} + \vec{c})$ , d'un part à cause des liaisons hydrogène qui relient deux à deux les molécules, et d'autre part, à cause d'une gêne stérique plus importante.



**Figure 5-1** : L'arrangement spatial des molécules d'indométhacine dans la phase  $\gamma$ . Les liaisons hydrogène entre les groupements acide carboxylique sont schématisées en pointillés. Les molécules forment ainsi des dimères dont l'axe (//) ainsi que sa normale ( $\perp$ ) sont représentés en traits discontinus. Cette dernière fait un angle d'environ  $22^\circ$  avec le vecteur  $\vec{b}$ . Pour des raisons de clarté, les atomes d'hydrogène ne sont pas représentés.



**Figure 5-2** : l'évolution, en fonction de la durée de broyage, de la taille moyenne des cristallites dans le plan décrit par les vecteurs  $\vec{b}$  et  $\vec{c}$  de la maille cristalline. Les valeurs indiquées sur les axes sont données en nm. Les directions parallèle (//) et normale ( $\perp$ ) à l'axe des dimères (figure 5-1) sont représentées en traits discontinus. Les flèches sur la figure indiquent la direction des vecteurs.

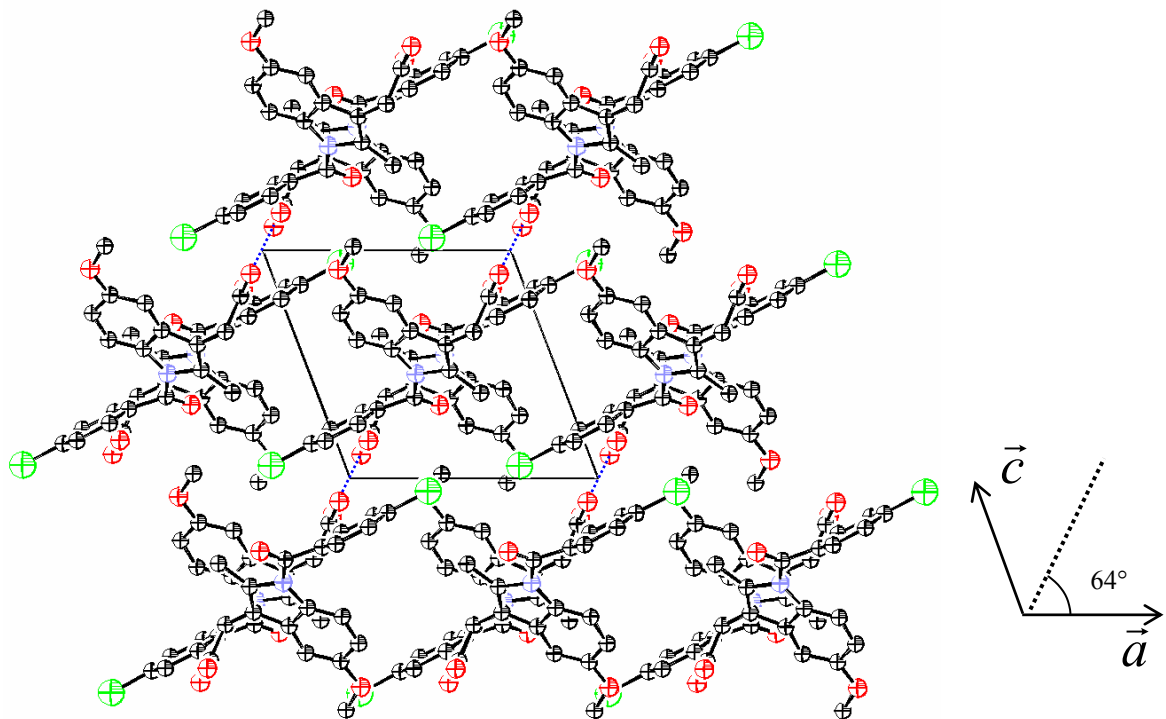


**Figure 5-3** : l'évolution du niveau moyen des microdéformations du réseau cristallin dans le plan décrit par les vecteurs  $\vec{b}$  et  $\vec{c}$  de la maille cristalline en fonction de la durée de broyage. Les flèches sur la figure indiquent la direction des vecteurs.

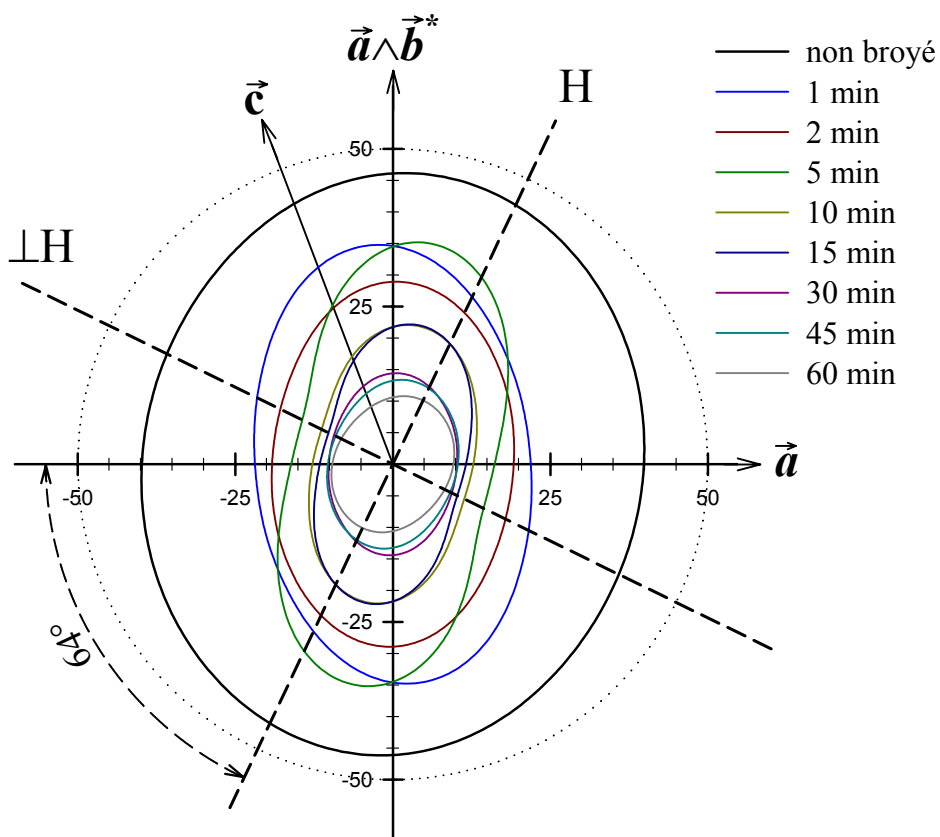
➤ **Projection dans le plan  $(\vec{a}, \vec{c})$**

Dans un deuxième temps, nous allons analyser l'évolution sous broyage des paramètres microstructuraux dans le plan défini par les vecteurs  $\vec{a}$  et  $\vec{c}$  de la maille. La figure 6-1 présente l'arrangement des molécules dans ce plan. De même que pour la figure 5-1, les liaisons hydrogène sont représentées en pointillés. Il est important de noter qu'elles se trouvent quasiment dans des plans parallèles à  $(\vec{a}, \vec{c})$  et que leur composante suivant  $\vec{b}$  est par conséquent presque nulle. Les dimères constituent ainsi des entités plus allongées dans une direction faisant un angle d'environ  $64^\circ$  avec le vecteur  $\vec{a}$ .

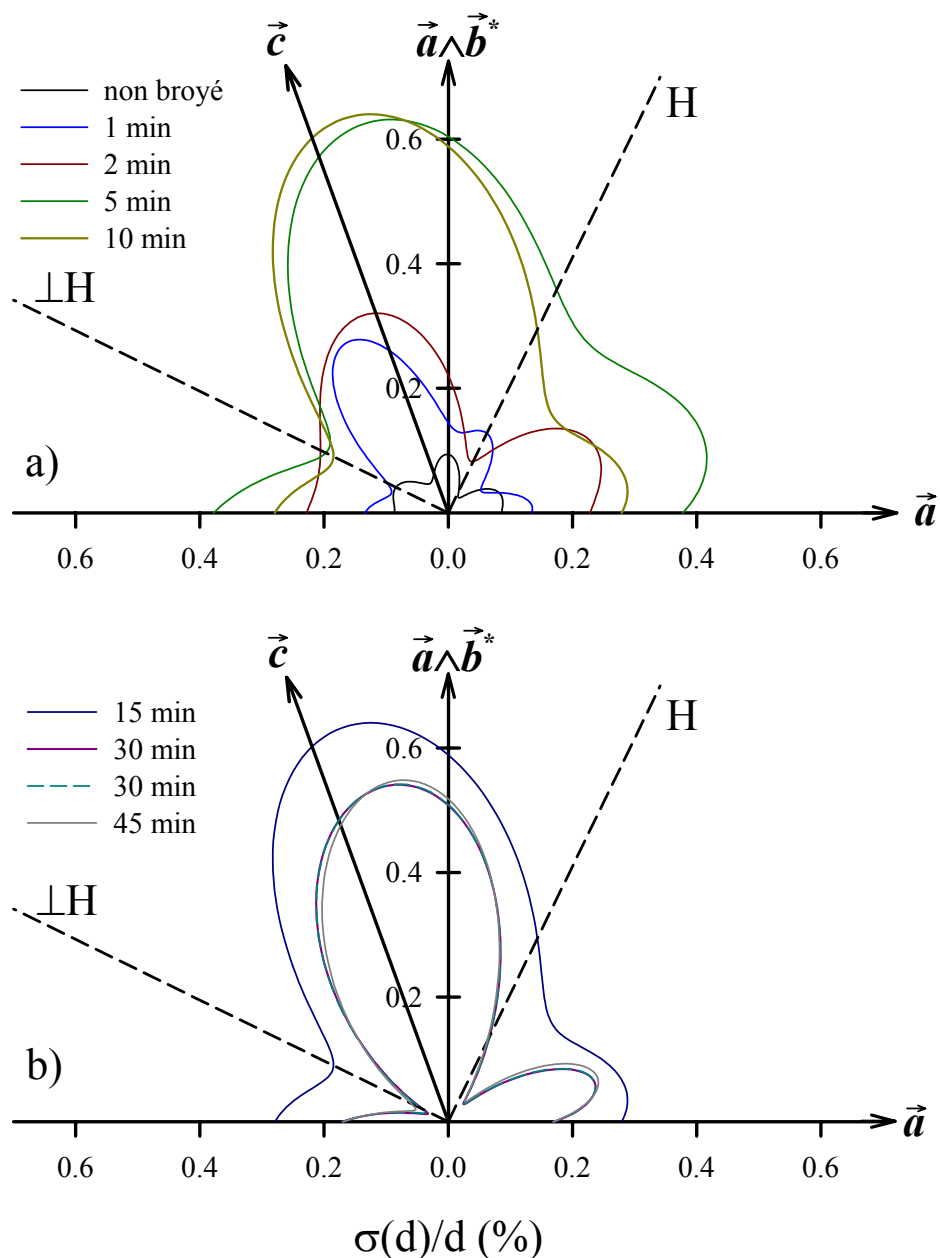
La figure 6-2 montre l'évolution du rayon des cristallites dans le plan  $(\vec{a}, \vec{c})$ . Avant le début du processus de broyage, la projection des cristallites suivant ce plan est pratiquement circulaire. En revanche, après deux minutes de traitement mécanique, le rayon des cristallites est plus grand dans la direction des liaisons hydrogène. Cette anisotropie reste nettement marquée pendant les 15 premières minutes de broyage, ce qui semble confirmer le maintien des dimères pendant cette période. Comme nous l'avons observé dans le plan  $(\vec{b}, \vec{c})$ , pour des durées de sollicitation plus longues, les cristallites finissent par acquérir une forme sphérique avec un rayon moyen de l'ordre de 10 nm.



**Figure 6-1** : l'arrangement spatial des molécules d'indométhacine dans le plan  $(\vec{a}, \vec{c})$  de la maille cristalline. Les liaisons hydrogène entre les groupements acide carboxylique sont schématisées en pointillés. Leur direction se situe dans un plan parallèle à  $(\vec{a}, \vec{c})$  et fait un angle d'environ  $64^\circ$  avec le vecteur  $\vec{a}$ .



**Figure 6-2** : l'évolution, en fonction de la durée de broyage, du rayon moyen des cristallites en nm, dans le plan décrit par les vecteurs  $\vec{a}$  et  $\vec{b}$  de la maille cristalline. La direction des liaisons hydrogène qui se forment entre les molécules est représentée en traits discontinus. Les flèches sur la figure indiquent la direction des vecteurs.



**Figure 6-3** : l'évolution des microdéformations du réseau cristallin dans le plan décrit par les vecteurs  $\vec{a}$  et  $\vec{c}$  de la maille cristalline pendant les 10 premières minutes de broyage (a) et entre 15 et 60 minutes (b). La direction des liaisons hydrogène qui se forment entre les molécules est représentée en traits discontinus. Les flèches sur la figure indiquent la direction des vecteurs.

Le figure 6-3 montre l'évolution au cours du broyage des déformation dans ce même plan ( $\vec{a}, \vec{c}$ ). On retrouve, dans la direction du vecteur  $\vec{c}$ , une quantité importante de défauts dont nous avons discuté l'origine au paragraphe précédent. Dans la direction des liaisons hydrogène, le niveau maximal des déformations est obtenu entre 5 et 10 minutes de broyage et se situe autour de 0.35 % ; il reste plus faible que suivant  $\vec{c}$ . Ces remarques suggèrent qu'en reliant les molécules deux à deux, les liaisons hydrogène limitent les déformations du réseau dans la direction correspondante. On note également que dans une direction perpendiculaire, l'amplitude des déformations reste faible, de l'ordre de 0.2 %.

## 5.5 CONCLUSIONS

Nous avons analysé, par la méthode de Rietveld, les figures de diffraction enregistrées sur l'indométhacine  $\gamma$  broyée à 300 tours / minute. Cette analyse a pu être menée sur les échantillons ayant subi un broyage d'une durée inférieure ou égale à une heure. Elle nous a permis de quantifier l'évolution de la taille des cristallites ainsi que celle des microdéformations du réseau cristallin et d'établir un parallèle avec le niveau d'anisotropie dans le système. Les points importants à relever sont les suivants :

- Dans un premier temps, les cristallites voient leur taille diminuer rapidement. Ils conservent toutefois une forme elliptique dont le grand axe est parallèle à la direction des dimères caractéristiques de la structure de la phase  $\gamma$ .

- Les cristallites atteignent une taille limite après 30 minutes de broyage. Ils ont alors une forme quasi-sphérique d'environ 20 nm de diamètre. Cette dimension ne semble plus évoluer par la suite, tant que ces analyses microstructurales restent réalisables.

- Les microdéformations subissent une amplification considérable pendant les premières minutes de broyage. Cette amplification, fortement anisotrope, est particulièrement prononcée selon les directions parallèles au vecteur  $\vec{c}$  de la maille cristalline.

- La mise en parallèle de ces observations microstructurales avec l'évolution de la fraction amorphisée (figure 2 et 4) révèle que le régime d'amorphisation rapide coïncide avec la période initiale de réduction de la taille des cristallites. Le régime d'amorphisation plus lent démarre approximativement lorsque la taille limite est atteinte.

Ces résultats suggèrent que la destruction de l'ordre cristallin au cours des premiers instants de broyage ne se produit pas de manière équivalente dans toutes les directions cristallographiques, du fait notamment de cette structure en dimères. Les liaisons hydrogène semblent maintenir une cohésion plus importante qui se traduit par une déformation plus faible du réseau dans la direction correspondante. De ce fait, les domaines de cohérence sont plus grands dans la direction d'alignement de ces dimères. L'amorphisation rapide observée au début du broyage semble donc concerner les directions telles que celle du vecteur  $\vec{c}$ , où la cohésion cristalline est plus faible.

L'amorphisation ultérieure, beaucoup plus lente, préserve la forme quasi sphérique des cristallites et est associée à un niveau de déformation plus faible. On peut imaginer que cette étape mette en jeu des perturbations moins anisotropes qui affectent l'organisation cristalline de manière plus profonde.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Otsuka, F. Kato, Y. Matsuda, *Comparative evaluation of the degree of indomethacin crystallinity by chemoinfometrical Fourier-transformed near-infrared spectroscopy and conventional powder X-ray diffractometry*, AAPS Pharm. Sci., **2**(1):E9 (2000).
- [2] F. Delogu, L. Schiffrini, G. Cocco, *The invariant laws of the amorphization processes by mechanical alloying. I. Experimental findings*, Phil. Mag. A, **81**-8 (2001), 1917-1937.
- [3] F. Delogu, G. Cocco, *Impact-induced disordering of intermetallic phases during mechanical processing*, Mater. Sc. Eng. **A-343** (2003), 314-317.
- [4] R. Guinebretière, *Diffraction des rayons X sur échantillons polycristallins*, Paris, Hermes Science Publications (2002).
- [5] R.W. Cheary, A. Coelho, *A fundamental parameters approach to X-ray line-profile fitting*, J. Appl. Cryst., **25** (1992), 109-121.
- [6] T.P. Shakhshneider, V.V. Bodyrev, *Mechanochemical synthesis and mechanical activation of drugs (chap. 8), Reactivity of molecular solids*, John Wiley & Sons Ltd, (1999).



**CHAPITRE 6 :**  
**MANIPULATION DE L'ETAT AMORPHE**  
**PAR BROYAGE**



## CHAPITRE 6 : MANIPULATION DE L'ETAT AMORPHE PAR BROYAGE

Dans les chapitres précédents, nous avons vu que, dans le cas de l'indométhacine, l'état amorphe peut être obtenu sous la forme solide, soit par refroidissement du liquide, soit par broyage, à partir de la forme cristalline  $\gamma$ . On peut se demander si ces solides amorphes, préparés de différentes manières, possèdent les mêmes propriétés thermodynamiques, notamment en terme de stabilité.

Des travaux antérieurs sur le sucrose et le polyéthylène téréphthalate (P.E.T.) [1], ont révélé, au niveau des processus de recristallisation qui se produisent au réchauffage, des différences entre les échantillons amorphisés mécaniquement ou par trempe du liquide. Par ailleurs, dans le cas de la tri-O-méthyl-cyclodextrine [2], lorsque l'état amorphe est obtenu par broyage, la relaxation de l'enthalpie configurationnelle est plus rapide que s'il est préparé par une trempe du liquide. Une meilleure compréhension des mécanismes pouvant conduire à des transformations telles que des recristallisations dans les systèmes amorphes, ou tout au moins une meilleure appréhension phénoménologique, est d'un intérêt fondamental, en particulier dans les domaines pharmaceutiques et agroalimentaires [3].

Dans ce chapitre, nous allons étudier les effets du broyage sur les propriétés structurales et configurationnelles de l'état vitreux, dans le cas de l'indométhacine.

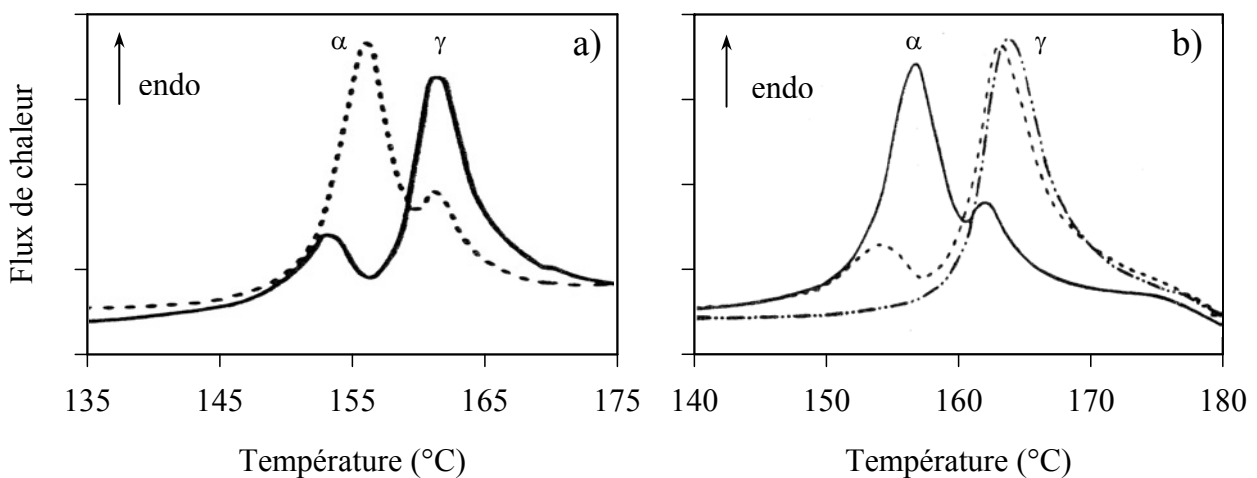
Dans une première partie, très courte, nous apporterons quelques précisions nécessaires à notre discussion, sur la dévitrification de l'indométhacine en fonction de son histoire thermique.

Ensuite, nous étudierons les transformations induites par le broyage à basse et haute énergies (200 et 300 tours / minute respectivement) du verre d'indométhacine obtenu préalablement par voie thermique. A partir de ces résultats, il sera possible d'interpréter, de façon cohérente, le comportement au réchauffage de l'état amorphe formé par broyage du cristal. Nous montrerons que cet ensemble d'expériences trouve une explication rationnelle dans le fait que l'on puisse, selon les conditions de broyage, générer des amorphes différents (polyamorphisme ?) qui ultérieurement, conduisent à des variétés polymorphiques distinctes.

Enfin, une analyse des effets du broyage à basse température (cryobroyage) nous permettra de mettre en évidence le fait qu'il soit possible, mécaniquement, de modifier considérablement l'état de vieillissement du verre.

# 1 DEVITRIFICATION DE L'INDOMETHACINE EN FONCTION DE L'HISTOIRE THERMIQUE

Nous avons déjà signalé (cf. chapitre 2) que, dans le cas de l'indométhacine, le verre obtenu par le refroidissement lent du liquide à température ambiante ne recristallise pas au réchauffage. En revanche, un processus de recristallisation se produit lorsque ce verre est réduit en poudre, même de manière très légère (broyage manuel dans un mortier). Des travaux antérieurs [4] ont montré que la forme cristalline qui apparaît au réchauffage dépend alors de l'histoire thermique de l'échantillon.



**Figure 1 :** a) Les endothermes de fusion enregistrés au réchauffage à 20°C / min sur deux échantillons vitreux ( $T_g \approx 42^\circ\text{C}$ ) d'indométhacine ; l'un est obtenu par un refroidissement lent du liquide à température ambiante (courbe en trait plein) et l'autre, par une trempe rapide de 165°C ( $T_m + 4^\circ\text{C}$ ) à la température de l'azote liquide (courbe en pointillés). D'après [4].

b) Les endothermes de fusion enregistrés au réchauffage à 20°C / min sur l'échantillon de verre obtenu par trempe rapide du liquide (courbe en trait plein), puis maintenu à 30°C à l'abri de l'humidité pendant un jour (courbe en pointillés), puis 2 jours (courbe en traits discontinus). D'après [4].

La figure 1-a, tirée de la référence [4], montre les thermogrammes enregistrés au voisinage de la température de fusion, sur des échantillons vitreux obtenus avec des vitesses de refroidissement différentes. Les courbes ont été obtenues au réchauffage, avec une vitesse de balayage égale à 20°C / min.

- Lorsque le verre est préparé par un **refroidissement lent** du liquide, c'est à dire de 165°C ( $T_m + 4^\circ\text{C}$ ) à température ambiante ( $\approx T_g - 20^\circ\text{C}$ ) en 30 minutes, on observe au réchauffage, la fusion de la phase stable  $\gamma$  à environ 161°C (courbe en trait plein).

- Lorsque l'échantillon est obtenu par **une trempe** à la température de l'azote liquide, on observe principalement la fusion de la phase métastable  $\alpha$  à environ 155°C (courbe en pointillés).

La figure 1-b [4] montre les thermogrammes obtenus, dans les mêmes conditions, à partir du verre préparé par une trempe rapide du liquide puis recuit à 30°C ( $\approx T_g - 12^\circ\text{C}$ ) pendant 1 jour (courbe en pointillés) puis 2 jours (courbe en traits discontinus). La courbe initialement obtenue avant tout recuit isotherme est représentée en trait plein. On constate que plus la durée de recuit est longue, plus l'amplitude du pic de fusion de la phase  $\alpha$  ( $T_{m\alpha} = 155^\circ\text{C}$ ) décroît. A l'inverse, l'endotherme correspondant à la fusion de la phase  $\gamma$  ( $T_{m\gamma} = 161^\circ\text{C}$ ) devient plus important.

Du point de vue de l'enthalpie, une trempe rapide équivaut à geler le système dans un état de haute énergie (cf. § 3.3 du chapitre 1). En revanche, un refroidissement lent permet d'obtenir un verre dont l'enthalpie configurationnelle est plus faible. De même, un recuit isotherme sous  $T_g$  s'accompagne d'une relaxation du verre vers un état de plus basse énergie. Par conséquent, les résultats présentés ci-dessus montrent que lorsque le verre est gelé dans un état de haute énergie, au réchauffage, la recristallisation se produit majoritairement vers la phase métastable  $\alpha$ . A l'opposé, lorsque le verre se trouve dans un état de basse énergie, suite à une vitesse de refroidissement plus lente ou suite à un recuit isotherme, c'est la recristallisation de la phase stable  $\gamma$  qui est favorisée.

Même si l'état amorphe est caractérisé par l'absence d'ordre à longue portée, dans le cas de l'indométhacine, il a été montré l'existence d'une organisation locale des molécules en dimères dans le verre (cf. § 4 du chapitre 2). Cet arrangement moléculaire, dû à la présence de liaisons hydrogène, se retrouve dans la structure cristallographique de la forme cristalline  $\gamma$ . Cette observation suggère que les dimères soient des éléments précurseurs, susceptibles de favoriser la recristallisation de cette phase.

On peut supposer que la vitesse de refroidissement du liquide, utilisée pour atteindre l'état vitreux, ait une influence sur cet ordre local. Ainsi, une trempe rapide et profonde du liquide pourrait geler le système dans un état caractérisé par un désordre local plus important. Les éléments précurseurs de la phase  $\gamma$  n'étant plus formés, la recristallisation s'effectue, en accord avec la règle d'Ostwald des processus successifs, vers la forme métastable, en l'occurrence la phase  $\alpha$ . A l'inverse, on peut penser qu'un refroidissement lent du liquide

permet aux molécules de se réorienter de manière à former une structure locale proche des dimères. De ce fait, les verres de basse énergie correspondent à des états où la cristallisation de la phase stable  $\gamma$  est favorisée par l'arrangement local initial des molécules.

## **2 EFFET DU BROYAGE A TEMPERATURE AMBIANTE SUR L'ETAT VITREUX**

### **2.1 RECRISTALLISATION INDUITE PAR BROYAGE**

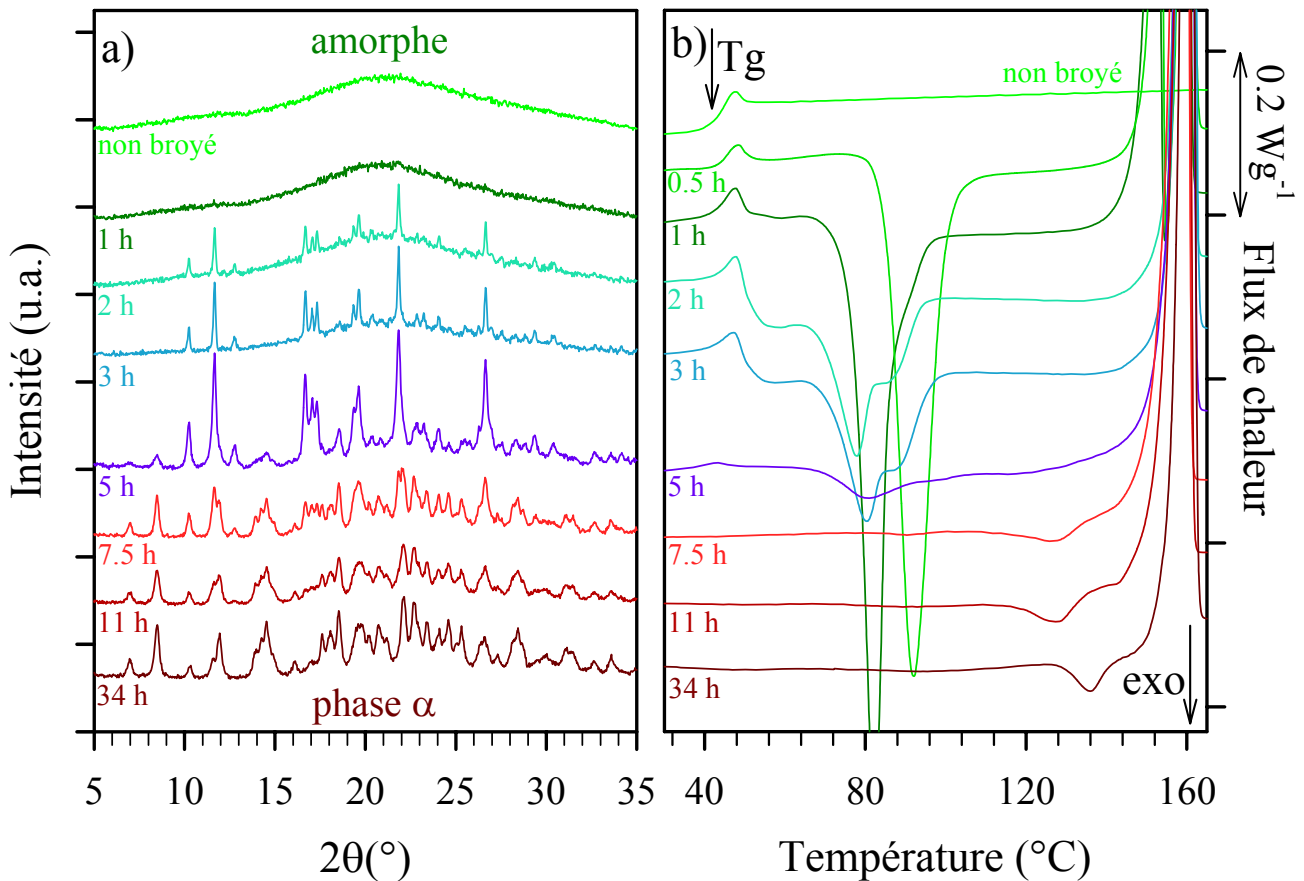
Dans un premier temps, nous étudions le comportement de la forme vitreuse de l'indométhacine soumise à un broyage à 200 tours / minute à température ambiante. Au bout de 34 heures de sollicitation mécanique, nous avons vu au chapitre 4, que l'on atteint un état stationnaire complètement cristallisé dans la phase métastable  $\alpha$ . Dans ce paragraphe, nous analysons, de manière plus détaillée, les états intermédiaires observés avant d'atteindre ce régime stationnaire.

#### **2.1.1 Résultats expérimentaux**

Sur la figure 2-a, nous avons reporté les diffractogrammes enregistrés, à température ambiante, après différents temps de broyage à partir du verre (cf. figure 6-b du chapitre 4). Parallèlement, la figure 2-b rassemble les thermogrammes obtenus au réchauffage de ces échantillons à la vitesse de  $5^{\circ}\text{C} / \text{min}$ . Pour analyser ces résultats, il faut signaler que l'état vitreux a été préparé par une trempe relativement rapide du liquide : la phase  $\gamma$  a été portée à  $165^{\circ}\text{C}$  ( $T_m + 4^{\circ}\text{C}$ ) pendant 5 minutes sur une lame de verre, pour former un film mince qui est ensuite refroidi à la température ambiante en moins d'une minute.

Sur l'ensemble des thermogrammes, les enthalpies de fusion indiquent que l'état amorphe, éventuellement présent dans les échantillons, recristallise entièrement au réchauffage. A partir de ces mesures calorimétriques, (cf. annexe IV) nous avons calculé la cristallinité des échantillons après chaque étape de broyage tel que nous l'avons effectué au chapitre 5, pour l'indométhacine  $\gamma$  broyée à 300 tours / minute. Dans le cas où les échantillons contiennent, après broyage, un mélange des deux variétés polymorphiques  $\alpha$  et  $\gamma$ , les proportions respectives de chacune d'elles ont été déterminées à partir de l'analyse des diffractogrammes par la méthode de Rietveld (cf. § 6 de l'annexe II). L'ensemble des résultats est présenté sur la figure 3.





**Figure 2 :** a) Les diagrammes de diffraction des rayons X enregistrés à température ambiante sur des échantillons vitreux d'indométhacine broyés de 1 à 34 heures à 200 tours / minute.  
 b) Les thermogrammes enregistrés au réchauffage à la vitesse de 5°C / min sur ces échantillons, immédiatement après le traitement mécanique.

**Pour les courts temps de broyage (moins d'une heure),** la figure 2-a ne montre aucune modification significative des diffractogrammes. Cependant, sur le thermogramme enregistré au réchauffage après 30 minutes de sollicitation (figure 2-b), on peut observer la présence d'un exotherme relativement étroit et intense à environ 92°C. Il est suivi, à plus haute température, de deux endothermes situés à environ 155°C et 161°C, ce qui montre que l'échantillon recristallise, au réchauffage, dans les deux phases  $\alpha$  et  $\gamma$ . Ce comportement est similaire à ce qui est observé lorsque l'on réchauffe un échantillon vitreux préparé par une trempe rapide du liquide et légèrement broyé (cf. § 1 de ce chapitre). Après une heure de broyage, l'exotherme se situe à plus basse température ; la position de son extremum est à environ 82°C. On remarque que le processus de recristallisation commence juste au-dessus de  $T_g$ . En effet, le flux de chaleur décroît dès 47°C et reste en dessous du niveau correspondant

au liquide métastable. La présence des deux endothermes de fusion indique que l'échantillon recristallise également dans les deux phases  $\alpha$  et  $\gamma$ .

**Pour des broyages de 2 et 3 heures**, les diffractogrammes mettent en évidence une recristallisation partielle de l'état amorphe vers la phase  $\gamma$ . Au réchauffage, l'exotherme est plus étalé. La transformation démarre juste au-dessus de  $T_g$ , c'est à dire dans le domaine de cristallisation de la phase  $\gamma$ . A plus haute température, seul l'endotherme de fusion correspondant à cette phase est observable. On n'observe en particulier, ni pic de fusion à  $155^\circ\text{C}$  ( $T_{m\alpha}$ ), ni exotherme attribuable à une éventuelle conversion  $\gamma \rightarrow \alpha$ . Ces observations montrent donc que seule la recristallisation de la phase  $\gamma$  se produit au réchauffage.

A partir de ces mesures calorimétriques, on trouve que la cristallinité des échantillons après 2 et 3 heures de broyage, est respectivement de 20 % et de 24 % environ (cf. figure 3).

**Après 5 heures de broyage**, les mesures de diffraction des rayons X révèlent l'apparition de la phase  $\alpha$  de l'indométhacine. On peut notamment remarquer la présence de raies de Bragg supplémentaires en dessous de  $10^\circ$  (en échelle  $2\theta$ ) ainsi que entre  $13^\circ$  et  $15^\circ$ .

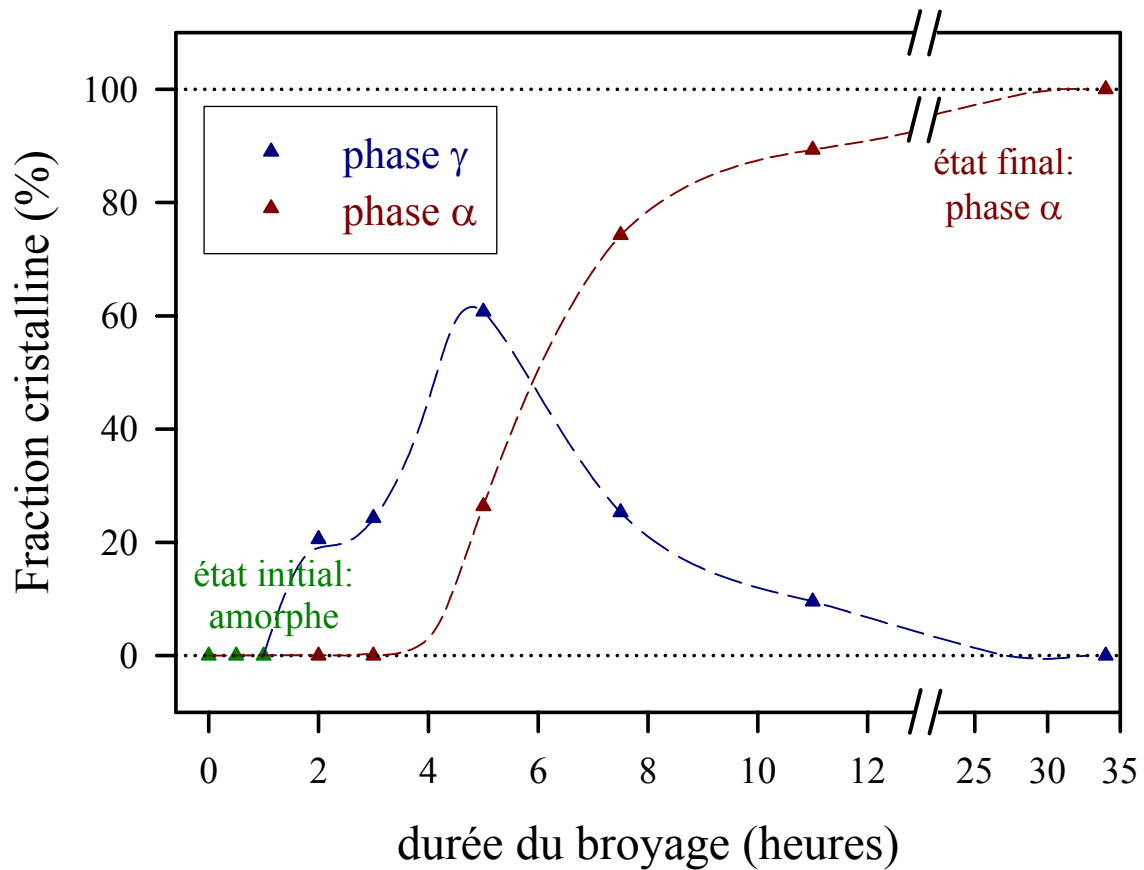
Au réchauffage, l'exotherme de recristallisation est très faible ; la proportion résiduelle d'état amorphe est de l'ordre de 13 %. L'analyse de la figure de diffraction, par la méthode de Rietveld, indique que la phase  $\alpha$  représente environ 30 % de la partie cristallisée, contre 70 % pour la forme  $\gamma$  (cf. figure 3). Sur le thermogramme, un seul endotherme est observable à environ  $161^\circ\text{C}$ , il correspond à la fusion de la phase  $\gamma$ . Cela signifie que la forme cristalline  $\alpha$ , initialement présente dans l'échantillon, s'est transformée en phase  $\gamma$  lors du réchauffage.

**Entre 7 heures 30 minutes et 34 heures de broyage**, les diffractogrammes indiquent que la forme cristalline  $\gamma$  disparaît au cours du traitement mécanique. Après 34 heures de sollicitation, plus aucune trace de cette variété polymorphique n'est détectable. A l'inverse, la proportion de la phase  $\alpha$  augmente progressivement.

Aucun accident thermodynamique n'est détectable sur les thermogrammes en dessous de  $110^\circ\text{C}$ . En particulier, on n'observe ni saut de chaleur spécifique, ni exotherme de recristallisation. L'état amorphe est donc totalement recristallisé, avant le réchauffage. L'analyse des figures de diffraction permet ainsi de déterminer directement la proportion de la phase  $\alpha$  dans les échantillons. Après 7 heures 30 minutes et 11 heures de broyage, cette

proportion est respectivement de 75 % et de 90 % environ. Après 34 heures de sollicitation mécanique, l'échantillon est totalement recristallisé dans cette phase.

L'exotherme de faible amplitude, situé autour de 130°C, est attribuable à la transformation de la phase  $\alpha$  vers la phase  $\gamma$  (cf. figures 7 et 8 du chapitre 4). On observe ainsi la fusion de cette dernière forme cristalline à 161°C.



**Figure 3 :** L'évolution de la proportion massique de chacune des formes cristallines  $\alpha$  et  $\gamma$  dans les échantillons d'indométhacine amorphe broyés de 1 à 34 heures à 200 tours / minutes. La fraction cristalline a été déterminée à partir des mesures de DSC (figure 2-b). Pour les échantillons polycristallins, la proportion relative de chacune des phases cristallines a été déterminée à partir de l'analyse des diffractogrammes (figure 2-a) par la méthode de Rietveld.

## 2.1.2 Interprétation

Ces résultats expérimentaux montrent que le broyage induit des modifications profondes de l'état vitreux. Ces modifications peuvent être détectées :

- *Directement*, par diffraction des rayons X. Cela permet d'identifier des dévitrifications éventuelles vers l'une ou l'autre des deux variétés polymorphiques.
- *Indirectement*, par calorimétrie au réchauffage du verre traité mécaniquement. Ces investigations révèlent des modifications plus subtiles de l'état vitreux au travers de sa capacité à devenir précurseur de la germination de l'une ou l'autre des phases.

Selon l'aptitude à la cristallisation directe de l'état vitreux, trois étapes peuvent être distinguées (cf. figure 3) :

- Pendant la première période, d'une durée comprise entre 1 et 2 heures, aucune transformation de phase n'est détectée à température ambiante.
- Entre 2 et 5 heures de broyage, on observe une transformation partielle vers la phase  $\gamma$ . Environ 61 % de l'état amorphe est recristallisé dans cette phase au bout de 5 heures de traitement mécanique.
- Après 5 heures de broyage, la forme  $\gamma$  disparaît progressivement. L'échantillon recristallise complètement dans la phase  $\alpha$  si l'on poursuit le traitement mécanique.

Nous analysons ces trois étapes ci-dessous :

### ➤ Première étape : accélération du vieillissement

Au cours de la première étape, les mesures de diffraction des rayons X ne révèlent aucun changement significatif. En revanche, au réchauffage, on observe un déplacement progressif de la recristallisation vers les basses températures, c'est à dire vers la zone où la recristallisation de la forme  $\gamma$  est la plus favorable :

- Pour un broyage de moins d'une heure, l'échantillon recristallise au réchauffage dans les deux phases  $\alpha$  et  $\gamma$ .
- Pour un broyage de 2 ou 3 heures, seule la recristallisation de la phase  $\gamma$  est observée.

Au paragraphe 1 de ce chapitre, nous avons vu que, dans le cas de l'indométhacine, la forme cristalline qui apparaît au réchauffage du verre dépend du niveau de son enthalpie configurationnelle ; la recristallisation de la forme  $\gamma$  étant favorisée lorsque le verre se trouve dans un état de plus basse énergie. Par conséquent, tout se passe comme si le broyage à 200 tours / minute entraînait une accélération du vieillissement de l'état vitreux, préparant ainsi l'apparition de cette variété polymorphique. Cette accélération de la relaxation de l'enthalpie a déjà été constatée dans le cas de la tri-*O*-méthyl-cyclodextrine amorphisée par broyage [2].

➤ **Deuxième étape (entre 2 et 5 heures) : recristallisation de la phase  $\gamma$**

A partir de 2 heures de broyage, on observe une recristallisation de l'état amorphe vers la phase  $\gamma$  à température ambiante. Initialement, l'échantillon est totalement amorphe et aucune trace de cristal susceptible d'amorcer la transformation n'est détectable, ni en diffraction des rayons X, ni en DSC (figure 2).

Il a été montré (cf. § 4 du chapitre 2) que, au voisinage de la température ambiante, l'indométhacine vitreuse, légèrement broyée, recristallise vers la phase  $\gamma$  sur une longue période (plusieurs mois). Il semble donc que cette transformation puisse être activée par une sollicitation mécanique continue dans ce domaine de température. D'autre part, nous avons montré au chapitre 4 que cette variété polymorphique est partiellement amorphisée par un broyage à 200 tours / minute.

Ces deux mécanismes, recristallisation et amorphisation de la phase  $\gamma$ , sont donc susceptibles d'agir en parallèle pendant les premières heures de broyage, produisant ainsi des états partiellement cristallisés. La taille des cristallites reste faible ; le diamètre moyen déterminé à partir des mesures de diffraction est de l'ordre de 27 nm.

➤ **Troisième étape (au-delà de 5 heures) : recristallisation de la phase  $\alpha$**

En analysant les évolutions microstructurales des échantillons d'indométhacine  $\gamma$  soumis à un broyage à 300 tours / minute (cf. chapitre 5), nous avons vu que la présence de liaisons hydrogène dans ce système pouvait modifier la succession des états intermédiaires, en maintenant une certaine cohésion dans le réseau cristallin. Des études précédentes (cf. § 4 du chapitre 2) ont montré que ces interactions existent aussi dans le verre. On peut donc s'attendre à ce qu'elles aient également une influence sur les transformations observées lors du broyage de l'indométhacine amorphe.

Au paragraphe 1, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle, dans le verre, un arrangement local des molécules en dimères pourrait favoriser l'apparition de la forme cristalline  $\gamma$  au réchauffage. Ces dimères sont en effet caractéristiques de la structure cristallographique de cette variété polymorphique. Il est possible que cet ordre local puisse s'établir au cours des premières heures de broyage, lors du vieillissement apparent de l'état vitreux. Ensuite, au-delà de 5 heures de broyage, on peut supposer que cet arrangement moléculaire soit progressivement altéré du fait des chocs mécaniques. L'état amorphe étant localement plus désordonné, la recristallisation vers la phase  $\alpha$  est favorisée. L'amorphisation de la phase  $\gamma$  se produisant sans processus de restauration, cette forme cristalline disparaît totalement après 11 heures de sollicitation. Au bout de 34 heures de broyage, l'échantillon est totalement recristallisé dans la phase  $\alpha$ .

Nous avons montré au chapitre 4 que pour une intensité plus élevée (300 tours / minute), le broyage de l'état vitreux n'entraîne pas de processus de recristallisation pendant le broyage. Toutefois, nous allons montrer au prochain paragraphe que le comportement, au réchauffage, est modifié par le traitement mécanique.

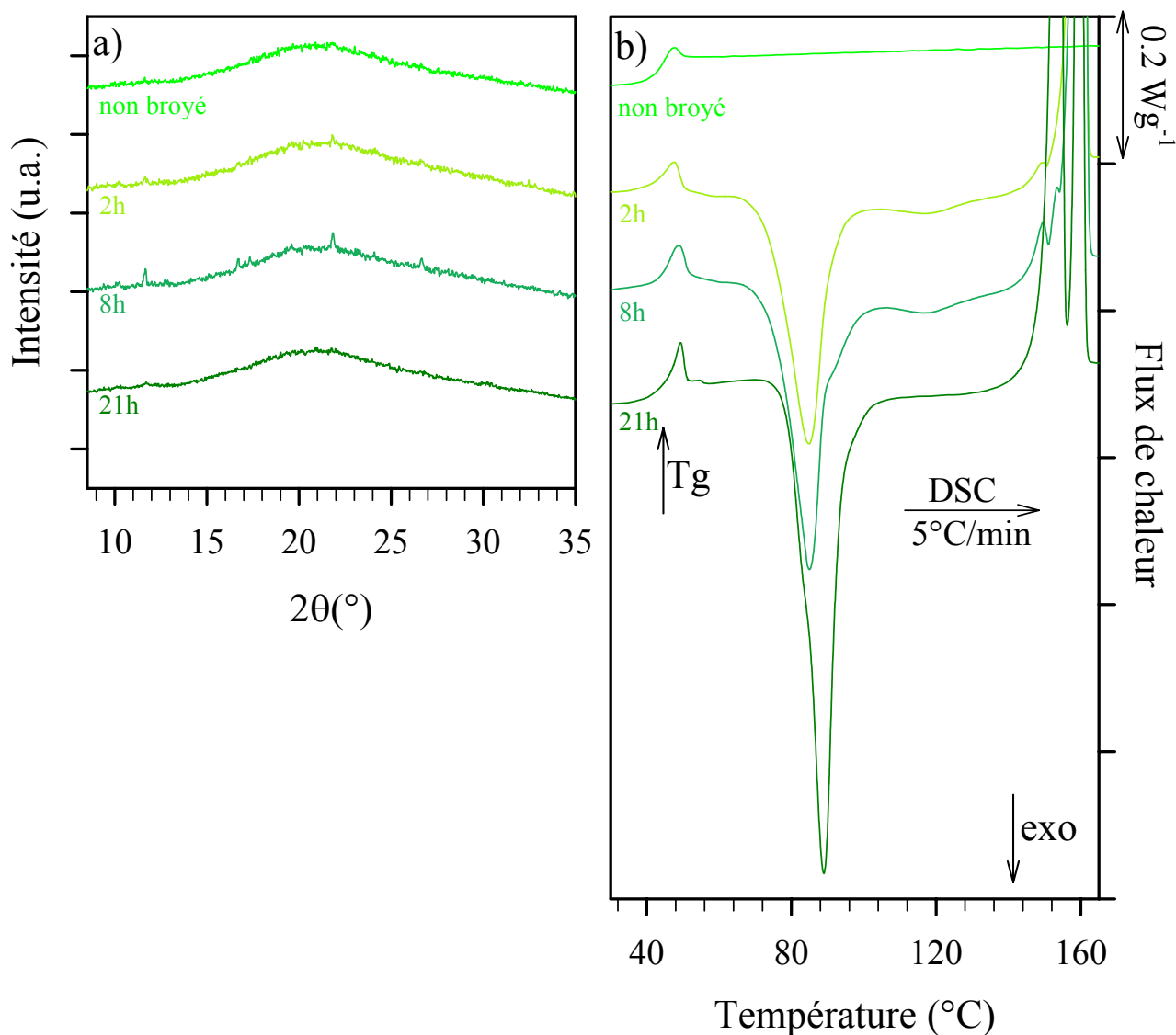
## 2.2 BROYAGE DU VERRE A HAUTE ENERGIE

### 2.2.1 Résultats expérimentaux

Sur la figure 4-a, nous avons reporté les diffractogrammes enregistrés, à température ambiante, après des broyages de différentes durées à 300 tours / minute (cf. figure 9-b du chapitre 4). Parallèlement, la figure 4-b rassemble les thermogrammes obtenus au réchauffage de ces échantillons à la vitesse de  $5^{\circ}\text{C} / \text{min}$ . L'état vitreux a été préparé de la même manière que pour les expériences de broyage à 200 tours / minute, c'est à dire par une trempe relativement rapide du liquide.

Comme nous l'avons vu au chapitre 4, du point de vue de la diffraction des rayons X, l'échantillon demeure totalement amorphe après 21 heures de broyage à 300 tours / minute. Seules quelques raies de Bragg de très faible intensité et attribuables à la forme cristalline  $\gamma$  sont détectables sur les diffractogrammes obtenus après 2 heures de sollicitation. Si l'échantillon ne semble pas être modifié du point de vue structural, l'analyse des thermogrammes enregistrés au réchauffage met en évidence une évolution de l'état amorphe sous broyage.

Après 2 heures de traitement mécanique, le thermogramme présente un exotherme de recristallisation dont l'extremum se situe à environ 85°C. Autour de 120°C, on note la présence d'un second processus exothermique de faible amplitude qui est caractéristique d'une transition de la forme cristalline  $\alpha$  de l'indométhacine vers la phase  $\gamma$ . Cela signifie qu'une partie de l'état amorphe recristallise dans la forme  $\alpha$  au réchauffage. Au-dessus de 150°C, on observe principalement la fusion de la phase  $\gamma$  à 161°C. La fusion de quelques traces de phase  $\alpha$  est détectable.



**Figure 4 :** a) Les diagrammes de diffraction des rayons X enregistrés à température ambiante sur des échantillons vitreux d'indométhacine broyés à 300 tours / minute.  
 b) Les thermogrammes enregistrés au réchauffage à la vitesse de 5°C / min sur ces échantillons, immédiatement après le traitement mécanique.

**Le thermogramme enregistré après 8 heures de broyage** est globalement similaire à celui obtenu après 2 heures de traitement mécanique. Un second endotherme, situé au-dessus

de 150°C, met clairement en évidence une recristallisation partielle de la phase  $\alpha$  au réchauffage.

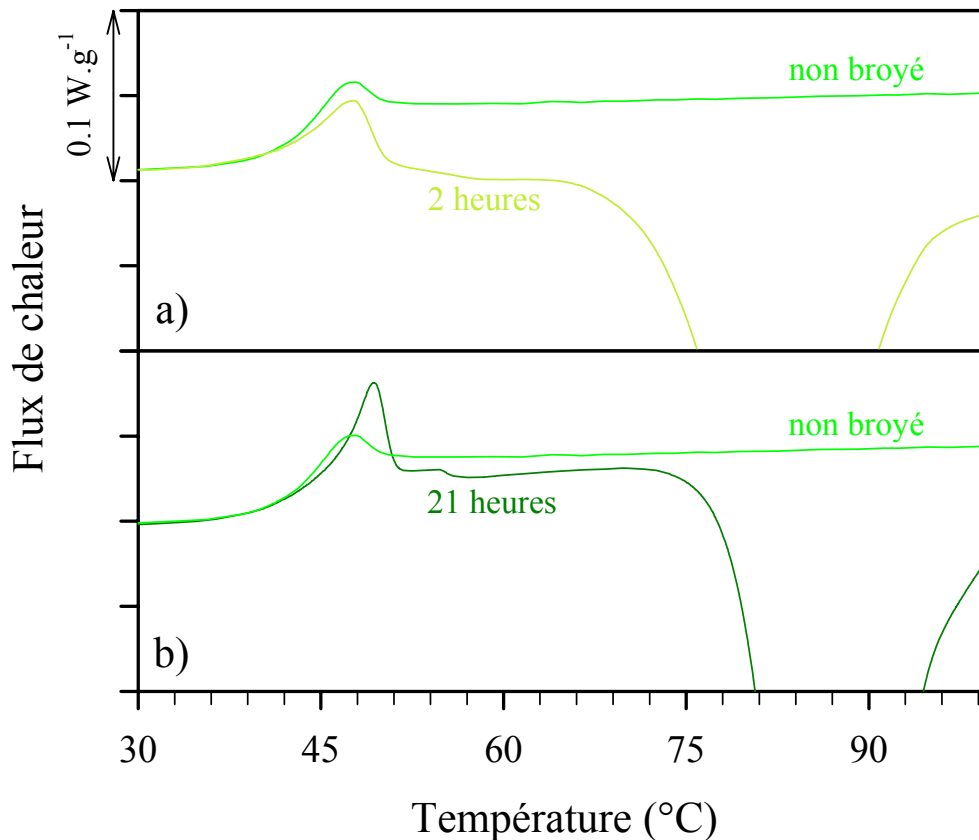
**Après 21 heures de broyage**, l'exotherme de recristallisation est moins étalé. La position de l'extremum se situe à environ 89°C. A plus haute température, la présence de deux endothermes à 155°C et 161°C montre clairement que la recristallisation s'effectue vers les deux phases  $\alpha$  et  $\gamma$ . Les enthalpies de fusion mesurées sont respectivement de 57 J.g<sup>-1</sup> et de 37 J.g<sup>-1</sup>. Ces valeurs indiquent qu'environ 63 % de l'état amorphe recristallise dans la phase  $\alpha$ .

Sur la figure 5, nous avons représenté, dans le domaine de la transition vitreuse, les thermogrammes enregistrés au réchauffage des échantillons vitreux broyés 2 heures (a) et 21 heures (b), en parallèle avec celui obtenu sur le verre n'ayant subi aucun traitement mécanique. Ce dernier ne présente aucun accident calorimétrique au-dessus de la transition vitreuse. Par contre, cette figure montre que, dans le cas du verre broyé 2 heures, le flux de chaleur décroît dès 47°C et reste en dessous du niveau correspondant au liquide métastable. Par conséquent, le processus de recristallisation observé au réchauffage semble démarrer juste au-dessus de  $T_g$ , c'est à dire dans le domaine de température où la cristallisation de la phase  $\gamma$  est la transformation la plus favorable.

Cette figure montre que l'endotherme semblant accompagner la transition vitreuse correspond, en réalité, à l'enchaînement du saut de chaleur spécifique et de l'exotherme de recristallisation. Il ne s'agit pas de la signature caractéristique des relaxations enthalpiques habituellement observée au réchauffage d'un verre. Le niveau de l'enthalpie configurationnelle est difficile à estimer dans ce cas. Les mesures de DSC à modulation de température ne permettent pas de résoudre ce problème. En effet, l'endotherme lié aux relaxations enthalpiques et les exothermes de recristallisation sont tous les deux mesurés à partir de la composante non réversible du flux de chaleur.

En revanche, pour le verre broyé 21 heures, le flux de chaleur au-dessus de  $T_g$  est très voisin de celui correspondant au liquide métastable. Le processus de recristallisation semble commencer à plus haute température, environ 70°C, ce qui est cohérent avec le fait que l'on observe ensuite la fusion de la phase  $\alpha$ .





**Figure 5** : L'évolution, au voisinage de la transition vitreuse, des thermogrammes enregistrés au réchauffage à la vitesse de  $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , sur les échantillons vitreux d'indométhacine broyés 2 heures (a) et 21 heures (b), en parallèle avec celui enregistré sur le verre n'ayant subi aucun traitement mécanique.

### 2.2.2 Analyse

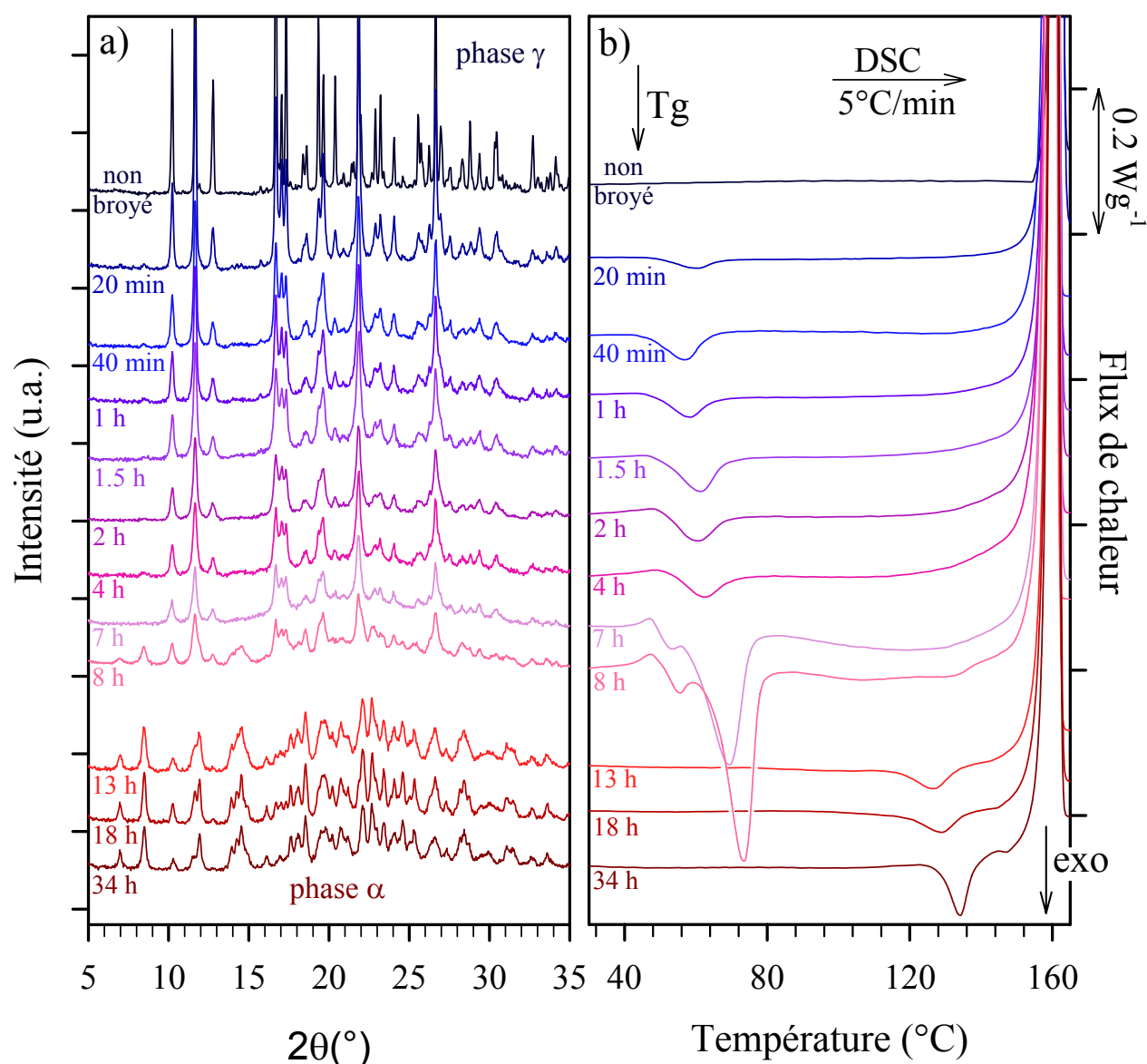
Lorsque le verre subit un broyage à haute énergie (300 tours / minute), aucune recristallisation significative n'est observée à température ambiante. Cela suggère que, dans ce cas, la compétition entre les processus d'amorphisation et de recristallisation induits par broyage tourne à l'avantage du premier. Au réchauffage, on constate que des broyages prolongés favorisent la recristallisation de la phase  $\alpha$ . Ce comportement est cohérent avec l'hypothèse émise au paragraphe précédent, selon laquelle le broyage induit, dans l'état amorphe, un désordre local plus important qui favorise la recristallisation de cette phase.

Au paragraphe suivant, nous allons montrer que l'état amorphe, induit lors du broyage de la forme cristalline  $\gamma$ , subit également une évolution remarquable vis-à-vis des processus de recristallisation. Au chapitre 4, nous avons montré, en particulier, qu'après une étape transitoire d'amorphisation, on obtient un état final complètement cristallisé dans la phase  $\alpha$  après un broyage prolongé à 200 tours / minute.

## 2.3 DEVITRIFICATION DE L'ETAT AMORPHE FORME PAR LE BROYAGE DU CRISTAL

### 2.3.1 Résultats expérimentaux

La figure 6 présente les thermogrammes enregistrés au réchauffage avec une vitesse de  $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , sur des échantillons d'indométhacine  $\gamma$  broyée à 200 tours / minute. Parallèlement, les diffractogrammes enregistrés à température ambiante sur ces échantillons (cf. figure 6-a du chapitre 4) sont reportés pour identifier la nature des échantillons avant tout réchauffage.



**Figure 6 :** a) Les diagrammes de diffraction des rayons X enregistrés à température ambiante sur des échantillons d'indométhacine  $\gamma$  broyés à 200 tours / minute.  
b) Les thermogrammes enregistrés au réchauffage à la vitesse de  $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$  sur ces échantillons, immédiatement après le traitement mécanique.

**Pendant les quatre premières heures de broyage**, cette figure montre que la forme cristalline  $\gamma$  est partiellement amorphisée. Cette transformation se manifeste par une diminution de l'intensité des raies de Bragg et l'apparition, en dessous de celles-ci, d'un halo de diffusion.

Au réchauffage, la figure 6-b met clairement en évidence la présence d'un exotherme juste au-dessus de la température de transition vitreuse. Aucun autre accident thermodynamique n'est observable sur les thermogrammes avant la fusion qui se produit à  $161^{\circ}\text{C}$  ( $T_{m\gamma}$ ), avec une enthalpie comparable à celle d'un échantillon totalement cristallin. Cela signifie que l'état amorphe formé par broyage recristallise entièrement dans la phase de départ. Lorsque la durée de broyage augmente, l'exotherme de recristallisation se déplace légèrement vers les hautes températures. La position de l'extremum est à  $56.5^{\circ}\text{C}$  après 40 minutes de traitement mécanique ; elle se situe à  $62^{\circ}\text{C}$  au bout de 4 heures. L'enthalpie mesurée après 4 heures de sollicitation reste faible,  $4.6 \text{ J.g}^{-1}$  ; ce qui indique qu'environ 7 % de l'échantillon est amorphisé.

**Après 7 heures de broyage**, l'exotherme de recristallisation est plus intense. L'enthalpie mesurée est de  $13.8 \text{ J.g}^{-1}$ , ce qui signifie qu'environ 21 % de l'échantillon est amorphisé. La position de l'extremum se situe à  $62.8^{\circ}\text{C}$ . Par ailleurs, avant la fusion, on note un léger processus exothermique caractéristique d'une transition de la phase  $\alpha$  de l'indométhacine vers la forme  $\gamma$ . Aucune trace de phase  $\alpha$  n'étant détectable sur les diffractogrammes enregistrés à température ambiante, la présence de cet accident suggère qu'une partie de la forme amorphe recristallise dans cette variété polymorphique au réchauffage.

**Après 8 heures de broyage**, la figure de diffraction laisse apparaître des raies de Bragg correspondant à la phase  $\alpha$ . Au réchauffage, la recristallisation commence juste au-dessus de  $T_g$  mais on note un déplacement de la position de l'extremum du pic exothermique vers les plus hautes températures ; il se situe à  $73^{\circ}\text{C}$ . L'exotherme attribué à l'interconversion cristalline  $\alpha \rightarrow \gamma$  se distingue plus nettement.

**Pour des temps de broyage supérieurs à 13 heures**, les figures de diffraction correspondent au diffractogramme de la phase  $\alpha$  de l'indométhacine. Sur les thermogrammes, aucun accident calorimétrique n'est observable en dessous de  $120^{\circ}\text{C}$ , ce qui semble indiquer que les échantillons ne contiennent plus d'état amorphe. Au-dessus de  $120^{\circ}\text{C}$  ; la phase  $\alpha$  se transforme en phase  $\gamma$  avant de fondre à  $161^{\circ}\text{C}$  ( $T_{m\gamma}$ ).

### 2.3.2 Analyse des résultats

Dans un premier temps, le broyage à 200 tours / minute de la phase cristalline  $\gamma$  de l'indométhacine entraîne une amorphisation partielle des échantillons. Au réchauffage, l'état amorphe formé recristallise dans la phase de départ. Cette transformation est probablement favorisée par la présence d'une quantité importante de cette variété polymorphique dans les échantillons. En effet, à peine 7 % de la phase cristalline est amorphisée après 4 heures de traitement mécanique.

Ensuite, pour des sollicitations mécaniques de plus longue durée, le comportement des échantillons est cohérent avec celui que l'on a précédemment observé en broyant, dans les mêmes conditions, l'état amorphe obtenu par une trempe du liquide (cf. § 2 de ce chapitre). Au réchauffage, la recristallisation se décale progressivement vers les plus hautes températures, c'est à dire vers le domaine où la transformation la plus favorable est la recristallisation de la phase  $\alpha$ . Des traces de cette variété polymorphique apparaissent sur les thermogrammes. On peut, en effet, remarquer la présence, avant la fusion, d'un accident exothermique caractéristique d'une conversion  $\alpha \rightarrow \gamma$ . Après 8 heures de sollicitation, les figures de diffraction révèlent la présence de phase  $\alpha$  à température ambiante, avant tout réchauffage, et l'on obtient finalement un état complètement cristallisé dans cette variété polymorphique après plus de 18 heures de traitement mécanique.

Ces résultats confirment le fait qu'un broyage prolongé de l'état amorphe favorise la recristallisation de l'indométhacine  $\alpha$ . A 200 tours / minute, le processus d'amorphisation induit par broyage est suffisamment lent pour permettre une recristallisation notable vers cette forme cristalline, à température ambiante.

Au chapitre 5, nous avons vu que, pour une intensité de broyage plus importante (300 tours / minute), la phase  $\gamma$  de l'indométhacine est totalement amorphisée mais, au réchauffage, un comportement similaire est observé (cf. figure 1 du chapitre 5). Pour les courts temps de broyage, l'état amorphe formé recristallise dans la phase de départ. Ensuite, pour des broyages de plus de 2 heures et 30 minutes, les thermogrammes laissent apparaître des signes d'une recristallisation partielle vers la forme  $\alpha$ . Il est probable que pour cette intensité de broyage, le processus d'amorphisation soit trop rapide pour permettre une recristallisation notable des échantillons à température ambiante.

Ces observations suggèrent que l'interconversion de la phase  $\gamma$  vers la phase  $\alpha$  observée sous broyage à 200 tours / minute se déroule en deux étapes successives. Dans un premier

temps, le broyage entraîne l'amorphisation de la phase cristalline de départ. L'état amorphe formé est soumis à son tour à la sollicitation mécanique, ce qui entraîne la recristallisation vers la phase  $\alpha$ , comme observé au paragraphe 2.1 en broyant directement le verre.

## 2.4 SYNTHESE DES RESULTATS

### 2.4.1 Influence du broyage sur la dévitrification

Les investigations présentées dans cette partie indiquent que, dans le cas de l'indométhacine, de profondes modifications structurales de l'état amorphe peuvent être induites par broyage. Nous avons montré que :

➤ Une sollicitation mécanique de faible intensité (200 tours / minute), sur le verre obtenu par une trempe du liquide, induit une activation du processus de recristallisation à température ambiante.

- Pour les courts temps de broyage, on observe une recristallisation vers la phase  $\gamma$ , ce qui semble indiquer que le broyage entraîne préalablement une diminution de l'enthalpie configurationnelle du système (cf. § 1 de ce chapitre).
- Pour les longs temps de broyage, cette forme cristalline disparaît et l'on obtient, des échantillons entièrement recristallisés dans la phase  $\alpha$  de l'indométhacine.

➤ Une sollicitation mécanique de plus forte intensité (300 tours / minute) n'entraîne pas de recristallisation significative. Cependant, au réchauffage, on observe que plus la durée du traitement mécanique est longue, plus les échantillons ont tendance à recristalliser vers la phase  $\alpha$ .

➤ Ces observations sont cohérentes avec le comportement de l'état amorphe obtenu par le broyage de la forme cristalline  $\gamma$  :

- Après un broyage court, les échantillons partiellement amorphisés recristallisent vers la phase de départ au réchauffage, quelle que soit l'intensité de la sollicitation.
- Après un broyage de longue durée, à basse énergie (200 tours / minute), on observe une recristallisation de la phase  $\alpha$  à température ambiante. A haute énergie (300 tours / minute), les échantillons sont totalement amorphes mais cette variété polymorphique apparaît au réchauffage (cf. figure 1 du chapitre 5).

## 2.4.2 Hypothèse d'une désorganisation à l'échelle moléculaire

Nous avons signalé précédemment (cf. § 4 du chapitre 2) que, du fait de la présence de liaisons hydrogène dans ce système, un arrangement local des molécules en dimères, susceptible de favoriser l'apparition de la phase  $\gamma$ , persiste à l'état vitreux. L'ensemble des résultats montre que des broyages prolongés favorisent la recristallisation de l'état amorphe vers la phase  $\alpha$  de l'indométhacine. Cela suggère que cette structure locale soit progressivement détruite par l'action mécanique du broyage. Le verre se trouvant dans un état plus désordonné, la recristallisation de la phase  $\alpha$  se produit.

Cette hypothèse est cohérente avec les expériences de broyage réalisées à température ambiante avec une vitesse de rotation du broyeur égale à 150 tours / minute (cf. § 2.7 du chapitre 4). Indépendamment de l'état de départ, cristallin ou amorphe, on obtient, dans ces conditions, un état final composé d'indométhacine sous forme  $\gamma$  et sous forme amorphe en proportions équivalentes. Cela suggère que, dans ces conditions, l'intensité de la sollicitation mécanique soit suffisante pour induire l'amorphisation du cristal, mais pas pour détruire la cohésion locale due aux liaisons hydrogène. Au chapitre 5, nous avons effectivement montré que les dimères semblent se maintenir bien après le début du processus d'amorphisation. Ainsi, dans ce cas, l'état final résulte d'une compétition entre amorphisation de la phase  $\gamma$  et recristallisation de la forme amorphe vers cette phase.

## 2.4.3 Existence d'un polymorphisme ?

Cette étude nous amène à postuler l'existence de deux types d'états amorphes dans l'indométhacine :

- l'un ( $A_\gamma$ ) est générateur de la phase  $\gamma$ . Il serait caractérisé par la présence d'un arrangement local en dimères, précurseur de cette variété polymorphique.
- L'autre ( $A_\alpha$ ) est générateur de la phase  $\alpha$ . Il serait caractérisé par un désordre moléculaire plus important.

Le broyage, comme la vitesse de refroidissement, permet de « manipuler » l'état amorphe, c'est à dire de générer l'un ou l'autre des états  $A_\gamma$  ou  $A_\alpha$ .

L'hypothèse, selon laquelle  $A_\gamma$  est localement plus ordonné, est cohérente avec le fait qu'il soit associé à une enthalpie configurationnelle plus faible (cf. § 1 de ce chapitre).

Yoshioka et al [4] ont montré que la densité du verre obtenu par une trempe rapide du liquide (supposé être  $A_\alpha$ ) présente une densité inférieure à celui (supposé être  $A_\gamma$ ) préparé par un refroidissement lent. Il est intéressant de constater que des similitudes de comportement peuvent être établies entre l'indométhacine et la glace, où il a été signalé l'existence de deux états amorphes [5] de densités différentes. L'état amorphe de haute densité peut être obtenu par compression de la glace hexagonale, alors que l'état amorphe de plus faible densité est atteint par une hypertrempe de l'eau liquide. Selon l'état de départ, des variétés polymorphiques différentes sont obtenues après dévitrification. La démonstration de l'existence d'un vrai polyamorphisme dans l'indométhacine nécessite cependant de montrer la possibilité de réaliser une transition entre les différents états amorphes, tel que cela a été réalisé dans le cas de la glace [6].

Nous avons signalé au chapitre 2 que le domaine de recristallisation de la forme la plus stable ( $\gamma$ ), qui est aussi paradoxalement la moins dense, se situe à plus basse température que celui de la forme cristalline métastable ( $\alpha$ ). L'existence de deux états amorphes, susceptibles d'engendrer la recristallisation de l'une ou l'autre des phases, pourrait peut être expliquer ce comportement inhabituel de l'indométhacine.

On peut signaler par ailleurs, que dans le cas du sélénium, des états amorphes distincts ont pu être générés par broyage [7]. Il s'agit de l'un des rares éléments pour lequel on peut atteindre facilement l'état vitreux par une trempe du liquide. Il a été montré que dans ce cas, la forme amorphe est essentiellement composée « d'anneaux moléculaires » de 8 atomes ( $Se_8$ ). Lorsque l'état amorphe est obtenu par broyage de la forme cristalline la plus stable, on observe une prédominance de chaînes polymères. Si l'état amorphe obtenu par trempe du liquide est soumis à un processus de broyage, on observe une diminution du nombre d'anneaux  $Se_8$ .

### **3 MODIFICATION DE L'ETAT DE VIEILLISSEMENT DES VERRES**

Les résultats présentés aux paragraphes précédents suggèrent que l'on puisse générer, par broyage, des états amorphes différents qui recristallisent, selon le cas, vers l'une ou l'autre des formes cristallines de l'indométhacine. Au paragraphe 1 de ce chapitre, nous avons vu que la dévitrification de l'indométhacine dépend de l'état de vieillissement de l'état vitreux initial. Des verres de basse énergie ont tendance à recristalliser, au réchauffage, vers la phase  $\gamma$ , alors que des verres de plus forte énergie sont susceptibles de se transformer vers la forme  $\alpha$ .

La détermination de l'enthalpie configurationnelle des échantillons broyés reste difficile à mettre en œuvre à cause de la recristallisation qui se produit généralement juste au-dessus de  $T_g$  et qui se superpose au saut de  $C_p$  (cf. figure 5 de ce chapitre). Des résultats intéressants peuvent toutefois être obtenus, sur l'indométhacine, à partir d'une analyse calorimétrique d'échantillons vitreux broyés à la température de l'azote liquide (cryobroyage).

Dans cette partie, nous commençons par rappeler quelques résultats obtenus par Crowley et al [8] sur le broyage des différentes phases cristallines de l'indométhacine à la température de l'azote liquide. Nous allons montrer que les mesures calorimétriques effectuées par ces auteurs sont cohérentes avec les conclusions que nous avons proposées aux paragraphes précédents. Ensuite, nous montrerons, à partir de quelques expériences, que l'on peut clairement modifier l'état de vieillissement d'un verre par cryobroyage.

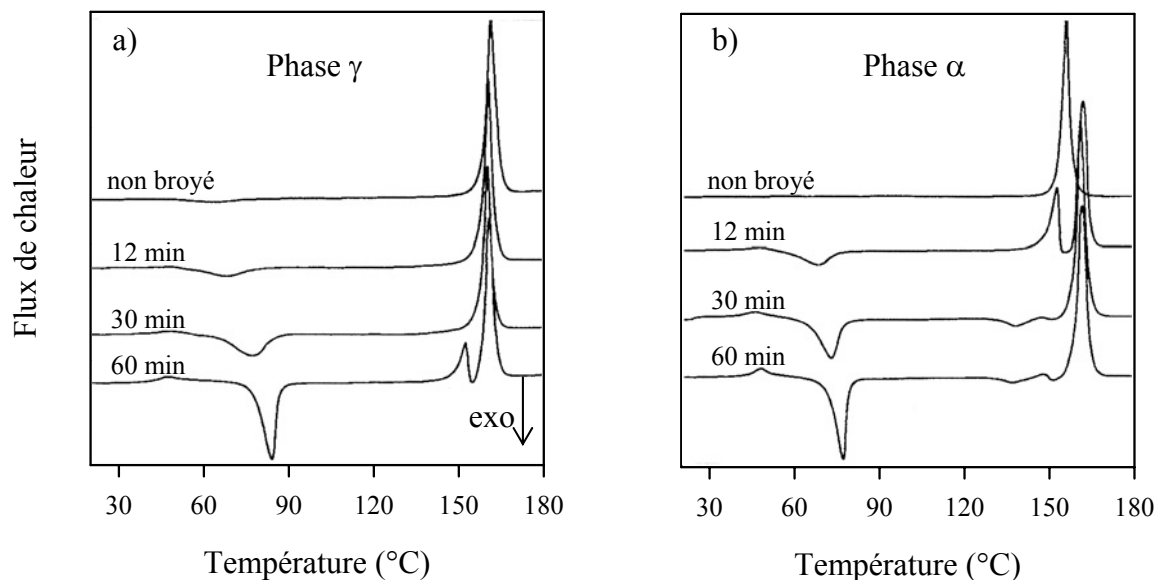
#### **3.1 RESULTATS ANTERIEURS SUR LE CRYOBROYAGE DES PHASES CRISTALLINES DE L'INDOMETHACINE**

Crowley et al [8] ont effectué quelques expériences de broyage à la température de l'azote liquide, sur les différentes phases cristallines de l'indométhacine. Le protocole expérimental, ainsi que les diffractogrammes enregistrés sur les échantillons broyés sont décrits au paragraphe 1.1 du chapitre 4. Nous avons vu que, quelle que soit la phase de départ, on obtient un état totalement amorphe après un traitement mécanique de moins d'une heure. D'autre part, aucune interconversion cristalline n'est détectée sur ces diffractogrammes.

Sur la figure 7, nous avons reproduit les thermogrammes enregistrés, au réchauffage à la vitesse de  $10^\circ\text{C} / \text{min}$ , sur les échantillons de phase  $\gamma$  (a) et  $\alpha$  (b), après différentes durées de broyage à la température de l'azote liquide. L'amorphisation des deux phases cristallines



est confirmée par la présence, sur l'ensemble des courbes de DSC, d'un saut de chaleur spécifique dans le domaine de la transition vitreuse ( $T_g \approx 42^\circ\text{C}$ ), et d'un exotherme de recristallisation entre  $60^\circ\text{C}$  et  $90^\circ\text{C}$ .



**Figure 7 :** Les thermogrammes enregistrés, au réchauffage à la vitesse de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ , sur des échantillons d'indométhacine  $\gamma$  (a) et  $\alpha$  (b) broyés pendant différentes durées à la température de l'azote liquide (d'après [8]).

L'amplitude du pic exothermique augmente avec la durée de broyage et il se décale progressivement vers les plus hautes températures, tel que nous l'avons observé lors des expériences de broyage réalisées à température ambiante. D'après les conclusions proposées dans la seconde partie de ce chapitre, cette observation suggère que l'état amorphe formé après des broyages prolongés des différentes formes cristallines tend à recristalliser vers la phase  $\alpha$ . Une analyse des thermogrammes dans le domaine de la fusion permet de confirmer cette hypothèse :

➤ **Broyage de la phase  $\gamma$  (figure 7-a)**

Après des broyages de 12 et 30 minutes, d'après les mesures de diffraction des rayons X (cf. figure 1-a du chapitre 4), l'échantillon n'est pas totalement amorphisé. La position du pic de fusion à environ  $161^\circ\text{C}$  indique que, au réchauffage, la recristallisation se produit dans la phase de départ (phase  $\gamma$ ).

Après 60 minutes de traitement mécanique, l'échantillon est totalement amorphisé, et l'on observe la présence d'un endotherme supplémentaire autour de  $155^\circ\text{C}$ , ce qui montre qu'une partie de la forme amorphe recristallise dans la phase  $\alpha$ .

### ➤ Broyage de la phase $\alpha$ (figure 7-b)

Après un broyage de 12 minutes, on note la présence de deux pics de fusion à environ 155°C et 161°C. L'endotherme de plus forte amplitude est celui de la phase  $\gamma$ , bien que cette forme cristalline ne soit pas présente initialement dans l'échantillon. Ce comportement montre que l'état amorphe formé mécaniquement recristallise principalement dans cette phase au réchauffage, ce qui est cohérent avec la position de l'exotherme, juste au-dessus de la température de transition vitreuse. A 155°C environ, on observe la fusion de la phase  $\alpha$  résiduelle, l'échantillon n'étant pas encore totalement amorphisé.

Après 30 et 60 minutes de broyage, on observe principalement la fusion de la phase  $\gamma$ . Toutefois, on peut remarquer la présence d'un endotherme de très faible amplitude, attribuable à la fusion de quelques traces de phase  $\alpha$  et surtout, celle d'un petit exotherme entre 120°C et 150°C. Cet accident n'a pas été interprété par Crowley et al. Nous avons cependant montré précédemment (cf. § 2.5 du chapitre 4), qu'il peut être attribué à une conversion de la forme cristalline  $\alpha$  vers la phase  $\gamma$  de l'indométhacine. On peut donc penser qu'au moins une partie de l'état amorphe formé mécaniquement recristallise, après 30 minutes de broyage, vers la phase  $\alpha$ . Cette hypothèse est cohérente avec le fait que le pic de recristallisation se décale vers les plus hautes températures.

Le comportement, au réchauffage, de l'état amorphe formé par le broyage à la température de l'azote liquide de l'une ou l'autre des formes cristallines  $\gamma$  ou  $\alpha$  de l'indométhacine, est tout à fait cohérent avec ce que nous avons observé précédemment :

- Pour des courts temps de broyage, l'état amorphe recristallise dans la phase  $\gamma$ .
- Pour des broyages prolongés, on observe une recristallisation de la phase  $\alpha$ .

## 3.2 CRYOBROYAGE DU VERRE

Crowley et al [8] signalent que l'indométhacine vitreuse, préparée par trempe du liquide, demeure dans un état totalement amorphe après 1 heure de cryobroyage. Dans ce paragraphe, nous analysons plus particulièrement l'effet du broyage à la température de l'azote liquide sur le niveau de vieillissement du verre. Pour cela, nous avons effectué quelques investigations sur des échantillons vitreux ayant préalablement subi un recuit

isotherme de quelques jours en dessous de  $T_g$ . Après le traitement mécanique, les échantillons ont été analysés par DSC à modulation de température. La possibilité de séparer les contributions réversibles et non réversibles du flux de chaleur (cf. § 2.2 de l'annexe III), permet de mesurer plus précisément la température de transition vitreuse et l'amplitude de l'endotherme lié aux relaxations de l'enthalpie dans le verre.

### 3.2.1 Protocole expérimental

Les échantillons vitreux ont été préparés de la même manière que pour les expériences de broyage à température ambiante. L'indométhacine  $\gamma$  est fondue pendant 5 minutes à  $165^\circ\text{C}$  ( $T_m + 4^\circ\text{C}$ ) sur une lame de verre. Le film mince ainsi formé est rapidement refroidi à température ambiante, puis maintenu à température ambiante pendant six jours, à l'abri de l'humidité.

Les expériences de cryobroyage ont été effectuées avec le broyeur SPEX Certiprep 6750. Il s'agit d'un broyeur à chocs fonctionnant à la température de l'azote liquide. L'échantillon et un pilon cylindrique en acier inoxydable sont introduits dans un tube en polycarbonate dont chacune des extrémités est fermée par un bouchon également en acier inoxydable. Un champ magnétique oscillant confère un mouvement de va-et-vient au pilon, qui heurte alternativement chacun des bouchons, ce qui provoque le broyage du composé. Pendant le traitement mécanique, le tube est immergé dans une cuve remplie d'azote liquide.

Chacune des expériences a été réalisée avec un gramme d'indométhacine. La fréquence d'oscillation du pilon est de 10 Hz, ce qui signifie que l'échantillon subit vingt chocs par seconde. Afin d'assurer l'équilibre thermique du système, on alterne des périodes de deux minutes de broyage suivies d'une minute de pause.

Les échantillons étant portés à très basse température, certaines précautions ont été nécessaires afin de limiter la condensation d'eau. L'introduction des échantillons dans le tube de broyage est effectuée dans une boîte à gants, balayée par un flux d'azote sec. Du  $\text{P}_2\text{O}_5$  permet d'absorber d'éventuels résidus d'humidité. Après broyage, la récupération de la poudre et le remplissage des capsules de DSC sont immédiatement effectués dans la boîte à gants. Il faut signaler que, au cours de toutes ces opérations, l'échantillon est toujours maintenu à une température inférieure à  $20^\circ\text{C}$  ( $\approx T_g - 22^\circ\text{C}$ ). Par ailleurs, au cours du réchauffage, les capsules ne sont pas fermées afin de faciliter l'évacuation de l'humidité qui a éventuellement été piégée malgré ces précautions.

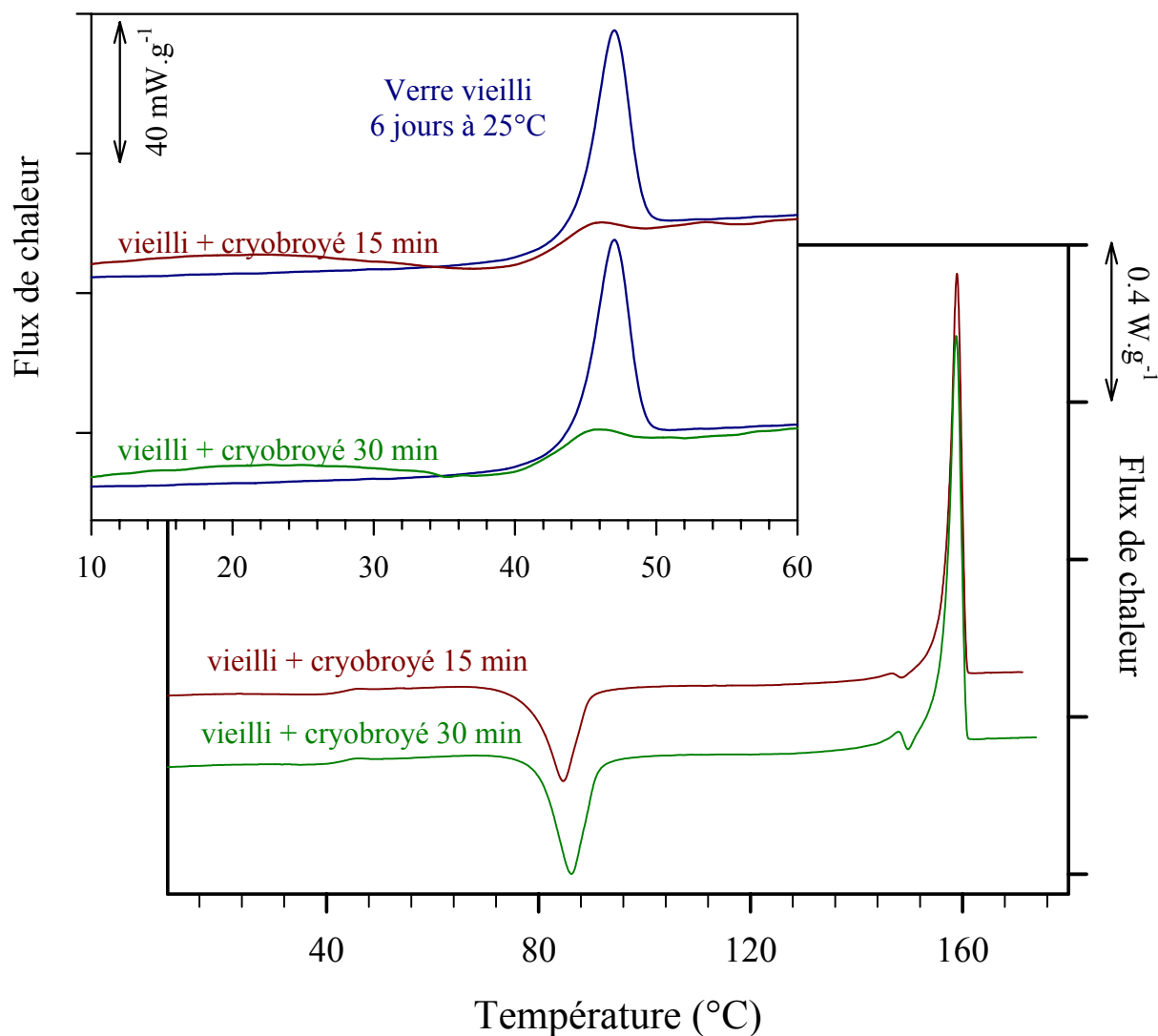
Afin d'estimer la quantité d'eau inévitablement absorbée au cours des manipulations, nous avons analysé les échantillons par Analyse ThermoGravimétrique, avec la TGA 7 de chez Perkin Helmer. Il s'agit d'une technique qui permet de mesurer très précisément la masse d'un échantillon en fonction de la température. Le four est balayé par un flux d'azote sec pour faciliter l'évaporation des solvants. La précision de la balance est de l'ordre du microgramme. Au cours d'une rampe linéaire à  $2^{\circ}\text{C} / \text{min}$  de la température ambiante à  $140^{\circ}\text{C}$  ( $T_m - 21^{\circ}\text{C}$ ), on constate que la perte de masse des échantillons cryobroyés est, dans tous les cas, inférieure à 0.1 %. De plus, la totalité de l'eau est évacuée avant  $40^{\circ}\text{C}$ , c'est à dire avant la transition vitreuse.

### 3.2.2 Résultats

Les figures 8 et 9 présentent les différents signaux, obtenus avec la DSC à modulation de température, sur des échantillons de verre d'indométhacine vieillis six jours à l'ambiante ( $\approx T_g - 20^{\circ}\text{C}$ ) puis broyés à la température de l'azote liquide pendant 15 et 30 minutes. Ces mesures ont été effectuées au réchauffage, avec une vitesse moyenne de balayage de  $2^{\circ}\text{C} / \text{min}$ . L'amplitude et la période de la modulation sont respectivement de  $0.21^{\circ}\text{C}$  et 40 secondes. Ces paramètres sont choisis de manière à ce que l'échantillon soit toujours réchauffé malgré les oscillations de température. Ils assurent, par ailleurs, une déconvolution correcte des signaux dans le domaine de la transition vitreuse.

- La figure 8 montre l'évolution, en fonction de la température, du flux de chaleur moyen. Il est identique au thermogramme que l'on obtiendrait avec une DSC conventionnelle, au réchauffage, à la vitesse de  $2^{\circ}\text{C} / \text{min}$  et sans modulation de température (cf. annexe III).
- La figure 9 présente, dans le domaine de la transition vitreuse, les composantes réversibles (a) et non réversibles (b) du flux de chaleur enregistré sur ces échantillons. Nous avons ajouté la courbe obtenue au refroidissement du liquide à la vitesse de  $2^{\circ}\text{C} / \text{min}$  avec les mêmes paramètres de la modulation. Pour faciliter les analyses, les signaux enregistrés au refroidissement ont été multipliés par  $-1$ .

Nous analysons, ci-dessous, ces deux figures parallèlement.



**Figure 8 :** Le flux de chaleur moyen enregistré en TMDSC sur des échantillons d'indométhacine vitreuse, vieillis 6 jours à l'ambiante puis broyés 15 et 30 minutes à la température de l'azote liquide. La fréquence d'oscillation du pilon est de 10 Hz. L'encart de la figure montre les courbes dans le domaine de la transition vitreuse, en parallèle avec celle obtenue sur le verre non broyé. La vitesse moyenne de balayage est de  $2^{\circ}\text{C} / \text{min}$ .

**Dans le domaine du liquide métastable**, la figure 8 montre la présence d'un exotherme qui traduit la recristallisation de l'état amorphe ayant été broyé. L'extremum du pic exothermique se situe respectivement à  $85^{\circ}\text{C}$  et  $86^{\circ}\text{C}$  après 15 et 30 minutes de traitement mécanique. La position de l'endotherme de fusion, à environ  $161^{\circ}\text{C}$ , indique que c'est principalement la phase  $\gamma$  qui recristallise. On note toutefois la présence d'un endotherme de faible amplitude à  $155^{\circ}\text{C}$  qui montre qu'une faible partie de la forme amorphe recristallise dans la phase  $\alpha$ . La comparaison des enthalpies de fusion et de recristallisation indique que les échantillons sont entièrement amorphes avant tout réchauffage. La figure 9-a permet de confirmer cette affirmation. Sur la composante réversible du flux de chaleur, on observe que, pour les échantillons broyés, l'amplitude du saut de chaleur spécifique mesurée au

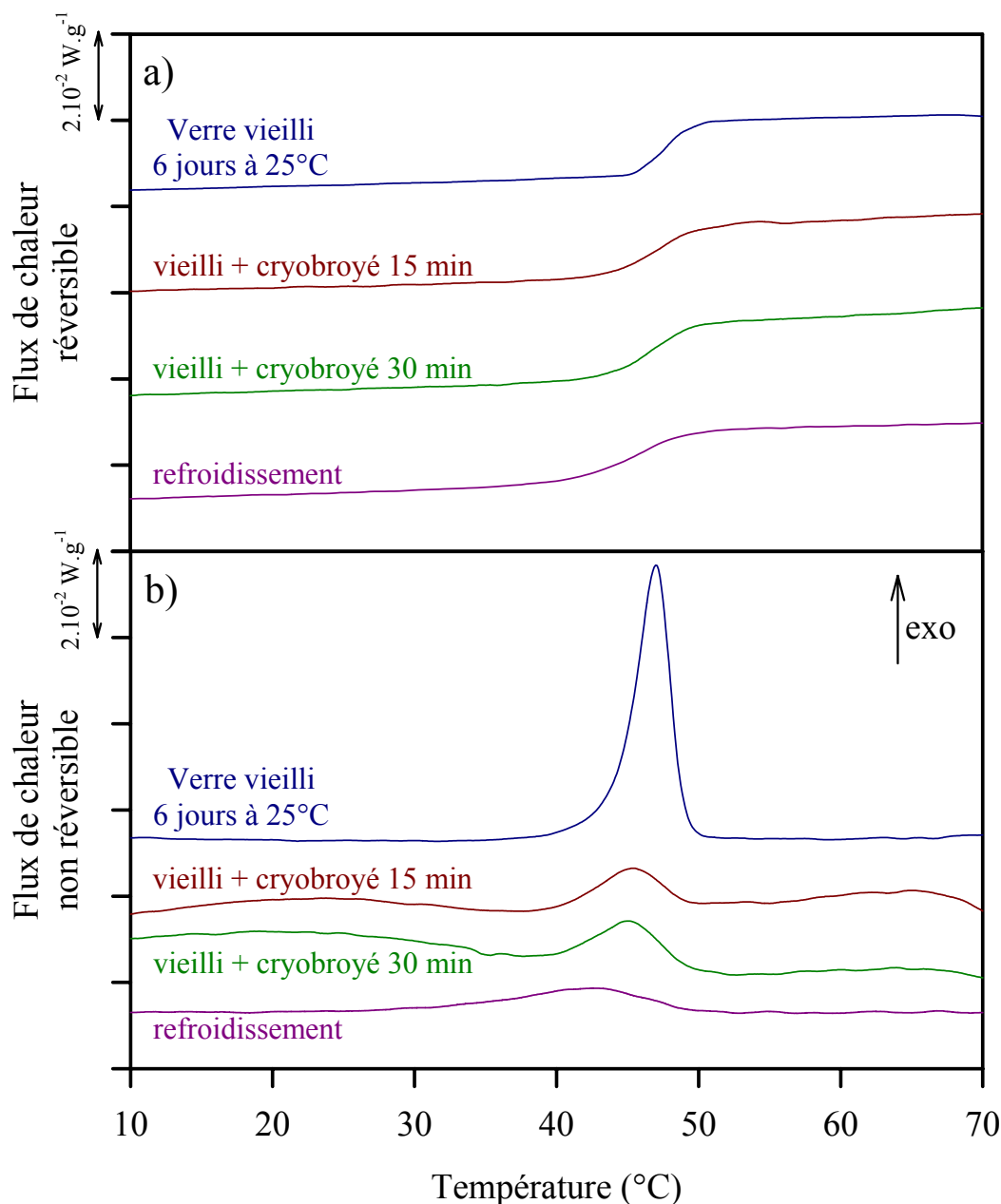
réchauffage est la même que celle obtenue à partir du liquide, au refroidissement et avec la même vitesse.

Par ailleurs, la courbe du flux de chaleur réversible mesuré sur l'échantillon de verre vieilli mais non broyé présente un saut de  $C_p$  de même amplitude, ce qui montre que l'échantillon n'a pas recristallisé lors du recuit isotherme à température ambiante. Rappelons que Fukuoka et al [10] ont montré que le verre préparé par une trempe du liquide à température ambiante peut être conservé plus de deux ans à cette température sans qu'aucune dévitrification ne soit observée.

**Dans le domaine de la transition vitreuse**, l'encart de la figure 8 montre clairement la présence, avant tout traitement mécanique, d'un endotherme relativement intense qui accompagne le saut de chaleur spécifique à la transition vitreuse. Il correspond à la restitution de l'enthalpie configurationnelle relaxée au cours du vieillissement sous  $T_g$  (cf. chapitre 1). Après 15 et 30 minutes de cryobroyage, l'amplitude de cet endotherme est pratiquement nulle.

La composante non-réversible du flux de chaleur (figure 9-b) permet de quantifier de manière plus précise l'enthalpie associée. Sur la courbe correspondant au verre vieilli et non broyé, l'enthalpie de l'endotherme est de  $7.2 \text{ J.g}^{-1}$ . Après 15 et 30 minutes de cryobroyage, les enthalpies mesurées sont respectivement de  $1.8 \text{ J.g}^{-1}$  et  $1.5 \text{ J.g}^{-1}$ . Il faut signaler que l'on observe également, au refroidissement, un pic endothermique dont l'amplitude est d'environ  $1.6 \text{ J.g}^{-1}$ . Cet accident ne peut être lié à un effet de vieillissement du verre, il correspond en fait à l'existence d'une contribution réversible sur la composante non réversible du flux de chaleur (cf. § 2.3 de l'annexe III). Cette contribution doit être retirée des valeurs obtenues au réchauffage du verre. Cela signifie que l'amplitude de l'endotherme associé aux relaxations enthalpiques est quasiment nulle après broyage.

Ce résultat semble indiquer que le broyage a provoqué un effacement des effets du vieillissement sous  $T_g$  et donc de la relaxation de l'enthalpie. Le verre se trouve alors dans un état d'énergie semblable à celui que l'on obtiendrait consécutivement à une trempe rapide du liquide et sans vieillissement ultérieur.



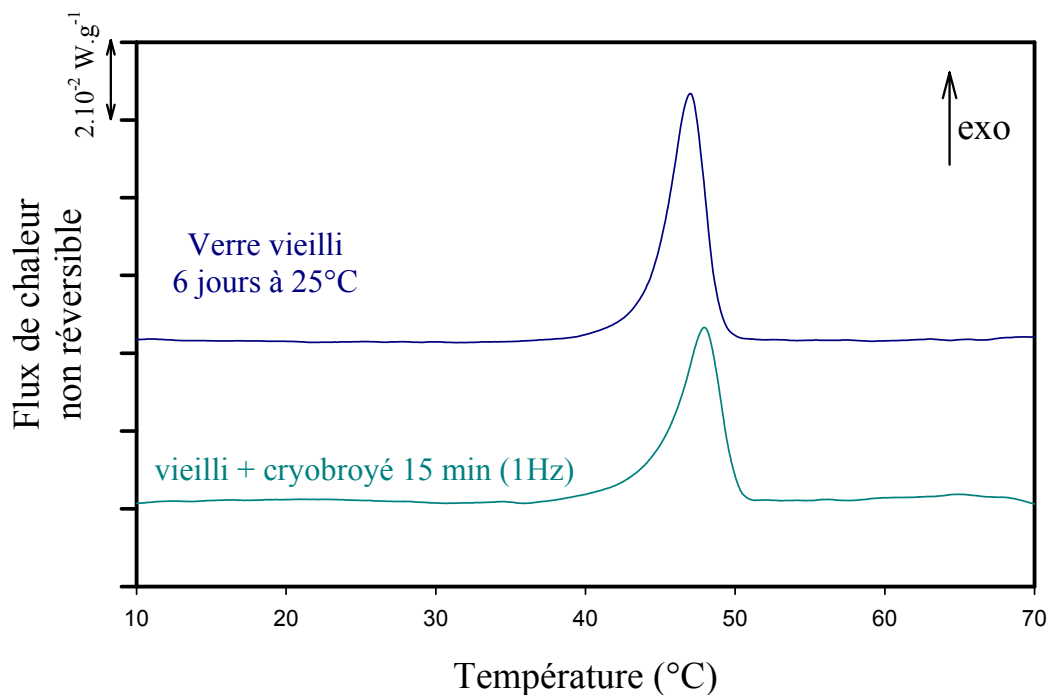
**Figure 9** : Les composantes réversible (a) et non réversible (b) du flux de chaleur enregistrées, lors de mesures par TMDSC, sur des échantillons d'indométhacine vitreuse, vieillis 6 jours à l'ambiante puis broyés 15 et 30 minutes à la température de l'azote liquide. La fréquence d'oscillation du pilon est de 10 Hz. La vitesse moyenne de balayage est de  $2^{\circ}\text{C} / \text{min}$ . L'amplitude et la période des oscillations de température sont respectivement de  $0.21^{\circ}\text{C}$  et 40 secondes. Les signaux obtenus au refroidissement du liquide, avec les mêmes paramètres expérimentaux sont également présentés.

Avant la transition vitreuse, on peut observer la présence d'un endotherme très étalé que l'on peut attribuer à l'évacuation de l'eau piégée lors des différentes manipulations de l'échantillon à basse température (cryobroyage et remplissage des creusets pour les mesures calorimétriques). Les analyses thermogravimétriques (cf. § précédent) ont montré que la proportion d'eau dans l'échantillon est inférieure à 0.1 % en masse. Une telle quantité d'eau,

si elle est absorbée par le verre, peut entraîner, au maximum, une diminution de la température de transition vitreuse de 1 à 2 degrés dans le cas de l'indométhacine [9]. Cet effet ne peut donc être à l'origine de l'effacement des effets du vieillissement après broyage. En outre, aucune modification de la position du saut de chaleur spécifique n'est observée sur la composante réversible du flux de chaleur (cf. figure 9-a).

### 3.2.3 Expériences complémentaires

Afin de montrer que l'effacement du vieillissement des verres dépend des paramètres de broyage, nous avons réalisé des investigations complémentaires en diminuant la fréquence des chocs (notons qu'il n'est pas possible de changer l'amplitude des oscillations sur le cryobroyeur SPEX).



**Figure 10 :** La composante non réversible du flux de chaleur enregistrée, lors de mesures par TMDSC, sur des échantillons d'indométhacine vitreuse, vieillis 6 jours à l'ambiante puis broyés 15 minutes à la température de l'azote liquide. La fréquence d'oscillation du pilon est de 1 Hz. La vitesse moyenne de balayage est de  $2^\circ\text{C}/\text{min}$ . L'amplitude et la période des oscillations de température sont respectivement de  $0.21^\circ\text{C}$  et 40 secondes.

La figure 10 montre l'évolution, en fonction de la température, de la composante non réversible du flux de chaleur enregistré sur le verre vieilli 6 jours à  $25^\circ\text{C}$  puis, sur ce même



échantillon cryobroyé pendant 15 minutes avec une fréquence d'oscillation du pilon égale à 1 Hz. En comparant les figures 10 et 9-b, on constate que, pour une même durée de broyage (15 minutes), la diminution de l'endotherme caractéristique du rattrapage de l'enthalpie est beaucoup plus faible lorsque la fréquence des oscillations est réduite. A 1 Hz, l'amplitude de l'endotherme est d'environ  $5.8 \text{ J.g}^{-1}$ . Rappelons qu'elle est de  $1.8 \text{ J.g}^{-1}$  lorsque la fréquence est de 10 Hz.

### 3.2.4 Conclusions

La signature calorimétrique des relaxations de l'enthalpie dans les verres consiste en l'apparition, au réchauffage, d'un pic endothermique qui se superpose au saut de chaleur spécifique. A partir d'expériences réalisées sur des verres d'indométhacine recuits en dessous de  $T_g$ , nous avons montré que le broyage à la température de l'azote liquide entraîne une diminution importante de cet endotherme. Sa disparition est quasi totale après 30 minutes de cryobroyage effectué avec une fréquence de 10 Hz. De plus, nous avons montré que la décroissance de l'amplitude de ce pic endothermique est plus lente lorsque la fréquence des chocs est réduite.

Ces résultats suggèrent que le broyage à la température de l'azote liquide entraîne un rajeunissement du verre. L'application d'une perturbation mécanique répétée sur le verre a pour effet de le placer dans un état thermodynamique proche de celui correspondant au liquide qui vient juste d'être trempé rapidement. En d'autres termes, le broyage à basse température entraîne une augmentation de la température fictive du verre (cf. § 3.7 du chapitre 1).

La possibilité d'induire mécaniquement un rajeunissement de l'état vitreux a déjà été observée dans les matériaux polymères [11]. Le fait que ces effets soient particulièrement observables lors des expériences de cryobroyage est cohérent avec le fait que les processus de relaxation dans le verre soient d'autant plus ralentis que la température est basse. La « restauration » de l'état de vieillissement est, à ces températures, beaucoup plus lente que le rajeunissement induit par des perturbations mécaniques répétées. Des simulations Monte Carlo sur des systèmes atomiques [12] ont montré que des effets de rajeunissement sur les verres peuvent être induits par des déformations plastiques à hautes fréquences et / ou basses températures. Pour les systèmes moléculaires, les fréquences de déformation et les températures deviennent accessibles expérimentalement [12].

Cette interprétation du comportement des verres sous contrainte mécanique reste sujette à discussion [13]. En effet, une autre hypothèse a été proposée [13], selon laquelle, les sollicitations mécaniques n'induisent pas directement un rajeunissement des verres, mais plutôt une transition entre deux états amorphes.

Au chapitre précédent, nous avons suggéré qu'il puisse exister plusieurs états amorphes dans l'indométhacine. L'état amorphe  $A_\gamma$ , précurseur d'une recristallisation vers la phase  $\gamma$  serait caractérisé par un ordre moléculaire local en dimères. L'état amorphe  $A_\alpha$ , localement plus désordonné, posséderait une enthalpie configurationnelle plus élevée et serait susceptible de recristalliser vers la forme  $\alpha$ . Ainsi, un broyage à basse température permettrait de passer de  $A_\gamma$  vers  $A_\alpha$ . Le même résultat semble être obtenu à plus haute température (température ambiante), lors d'un broyage à haute énergie, ce qui est cohérent dans le cadre d'une interprétation en terme de matériaux forcés.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. Font, J.M. Muntasell, E. Cesari, *Amorphization of organic compounds by ball milling*, Mater. Res. Bull., **32-12** (1997), 1691-1696.
- [2] I. Tsukushi, O. Yamamuro, H. Suga, *Heat capacities and glass transition of ground amorphous solid and liquid-quenched glass of tri-O-methyl- $\beta$ -cyclodextrin*, J. Non-Cryst Solids, **175** (1994), 187-194.
- [3] S.L. Shamblin, X. Tang, L. Chang, B.C. Hancock, M.J. Pikal, *Characterization of the time scales of molecular motions in pharmaceutically important glasses*, J. Phys. Chem. B, **103** (1999), 4113-4121.
- [4] M. Yoshioka, B.C. Hancock, G. Zografi, *Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature*, J. Pharm. Sc., **83-12** (1994), 1700-1704.
- [5] P.G. Debenedetti, *Metastable liquids : concepts and principles*, (1996) Princeton University Press.
- [6] O. Mishima, *Relationship between melting and amorphization of ice*, Nature, **384** (1996), 546-549.
- [7] F.Q. Guo, K. Lu, *Amorphous-nanocrystalline-amorphous phase transformations in Se induced by mechanical attrition*, Phil. Mag. Lett., **77-4** (1998), 181-186.
- [8] K.J. Crowley, G. Zografi, *Cryogenic grinding of indomethacin polymorphs and solvates (...)*, J. Pharm. Sc., **92-2** (2002), 492-507.
- [9] V. Andronis, M. Yoshioka, G. Zografi, *Effect of sorbed water on the crystallisation of indomethacin from the amorphous state*, J. Pharm. Sc., **86-3** (1997), 346-351.
- [10] E. Fukuoka, M. Makita, S. Yamamura, *Some physicochemical properties of glassy indomethacin*, Chem. Pharm. Bull., **34** (1986), 4314-4321.
- [11] L.C.E. Struik, *On the rejuvenation of physically aged polymers by mechanical deformation*, Polymer, **38-16** (1997), 4053-4057.
- [12] M. Utz, P.G. Debenedetti, F.H. Stillinger, *Atomistic simulation of aging and rejuvenation in glasses*, Phys. Rev. Lett., **84-7** (2000), 1471-1474.
- [13] G.B. McKenna, *Mechanical rejuvenation in polymer glasses: fact or fallacy?*, J. Phys: Condens. Matter, **15** (2003), S737-S763.

**CHAPITRE 7 :**

**MODELISATION DES TRANSITIONS  
DE PHASES SOUS BROYAGE**

# **CHAPITRE 7 : MODELISATION DES TRANSITIONS DE PHASES**

## **SOUS BROYAGE**

Dans ce dernier chapitre, nous proposons une interprétation des résultats obtenus sous broyage fondée sur une modélisation simplifiée de la transition cristal – liquide. Nous avons montré au chapitre 4 qu’une adaptation de la définition de la température effective définie dans le cadre de la théorie des alliages forcés [1] permet de rationaliser le comportement de l’indométhacine sous broyage. L’application de ce concept nécessite de pouvoir construire une énergie libre effective du système sous broyage qui définit les états accessibles par le système et qui régit les transitions entre ces états. De ce point de vue, la théorie du liquide de Mott et Gurney [2] semble intéressante car elle approche la transition cristal – liquide par des effets de taille.

Dans un premier temps, nous rappelons les grandes lignes de ce modèle. Ensuite, nous en proposons une application au cas des systèmes soumis à un processus de broyage. Nous montrerons que ce modèle permet d’accéder à un état amorphe ou cristallin, selon la température du système et l’intensité du forçage.

### **1 MODELE DE MOTT ET GURNEY**

#### **1.1 GENERALITES**

Dans leur théorie, Mott et Gurney assimilent l’état amorphe ou liquide à un ensemble de petits cristaux orientés plus ou moins aléatoirement les uns par rapport aux autres. Le processus d’amorphisation peut donc être vu comme une transformation continue du cristal vers l’état amorphe, au cours de laquelle le système passe successivement par des états intermédiaires polycristallins. Du point de vue phénoménologique, le passage du cristal à l’état amorphe consiste à imaginer qu’un cristal parfait est continuellement divisé en cristaux dont la taille décroît graduellement. L’objectif de ce modèle n’est pas de réaliser une description précise du système du point de vue structural, mais d’obtenir une estimation de l’entropie, en traitant l’état amorphe comme un état limite du solide polycristallin, dans lequel il est impossible de distinguer les cristaux individuellement.

Selon Kauzmann [3], si ce modèle de l'état amorphe est sans doute moins réaliste au voisinage du point de fusion, il semble être tout à fait satisfaisant dans le domaine du liquide sous refroidi. Cette approche semble donc adaptée à une modélisation du processus de broyage où les états amorphes sont généralement obtenus bien en dessous du point de fusion, voire en dessous de la température de transition vitreuse.

## 1.2 DESCRIPTION DU MODELE

Dans un premier temps, nous allons calculer la différence d'énergie libre entre le cristal et le liquide en estimant l'énergie d'excès du liquide ainsi que son entropie.

Supposons, pour simplifier le problème, que les cristaux aient une forme cubique. On note  $a$  la longueur de l'arête du cube exprimée en unités de longueur de l'unité asymétrique. Par exemple, la longueur d'une arête pour un cristallite composé de 27 mailles élémentaires vaut 3 unités. Si  $n$  est le nombre de molécules dans l'unité asymétrique, alors  $na^3$  représente le nombre de molécules dans chaque cristallite.

Le nombre de cristallites est donc donné par  $N/na^3$ , où  $N$  est le nombre total de molécules dans le système. La surface d'un cristallite étant égale à  $6a^2$ , la surface intercrystalline totale du système est donnée par  $3N/na$ . L'orientation des cristallites les uns par rapport aux autres n'étant jamais parfaite, cela entraîne l'apparition d'une énergie de surface. En notant  $\sigma$  l'énergie interfaciale, l'énergie du liquide sera égale à celle du solide monocristallin augmentée du terme :

$$E = \frac{3N\sigma}{na} \quad (7.1)$$

Pour déterminer l'entropie, il suffit d'évaluer le nombre de configurations possibles du système. Chaque cristallite ne peut adopter qu'un nombre limité d'orientations par rapport à ses proches voisins. L'orientation la plus stable est obtenue lorsque la surface du cristallite s'adapte exactement avec celle de ses voisins. On peut supposer que le nombre  $J$  de configurations possibles augmente avec la taille des cristallites selon une loi de puissance :  $J = Ja^m$ .  $m$  est voisin de 2 dans l'hypothèse où le nombre possible d'accolements des surfaces est, en première approximation, proportionnel au nombre d'unités asymétriques sur les faces des cristallites. De plus, on peut s'attendre à ce que le nombre de configurations tende vers 1 lorsque le cristallite est réduit à l'unité asymétrique (*i.e.*  $a$  tend vers 1). Par conséquent, dans ce modèle,  $J$  est peu différent de 1.

Le nombre total de configurations accessibles par l'ensemble des cristallites est donc donné par  $(Ja^m)^{N/na^3}$ . Par conséquent, l'entropie du système s'écrit :

$$S = \frac{Nk}{na^3} \ln Ja^m \quad (7.2)$$

où  $k$  est la constante de Boltzmann. Finalement, la différence d'énergie libre entre le cristal et le liquide s'écrit :

$$F = E - TS = \frac{3N\sigma}{na} - \left( \frac{NkT}{na^3} \right) \ln Ja^m \quad (7.3)$$

Dans la suite, pour simplifier les équations, nous considérons que  $J$  est égal à 1. Cette approximation ne modifie pas l'évolution générale de l'énergie libre en fonction de la taille et de la température.

En posant  $\alpha = \frac{3N\sigma}{n}$  et  $\beta = \frac{mNkT}{n}$ , l'expression 7.3 de  $F$  se met sous la forme suivante :

$$F = \frac{\alpha}{a} - \frac{\beta}{a^3} \ln a \quad (7.4)$$

Cette relation donne l'évolution de l'énergie libre dans l'espace des tailles.  $\alpha$  est une constante et le paramètre  $\beta$  permet de faire varier la température.  $a$  variant entre 1 et l'infini, Pour faciliter les représentations graphiques, il est plus commode d'effectuer le changement de variable suivant :

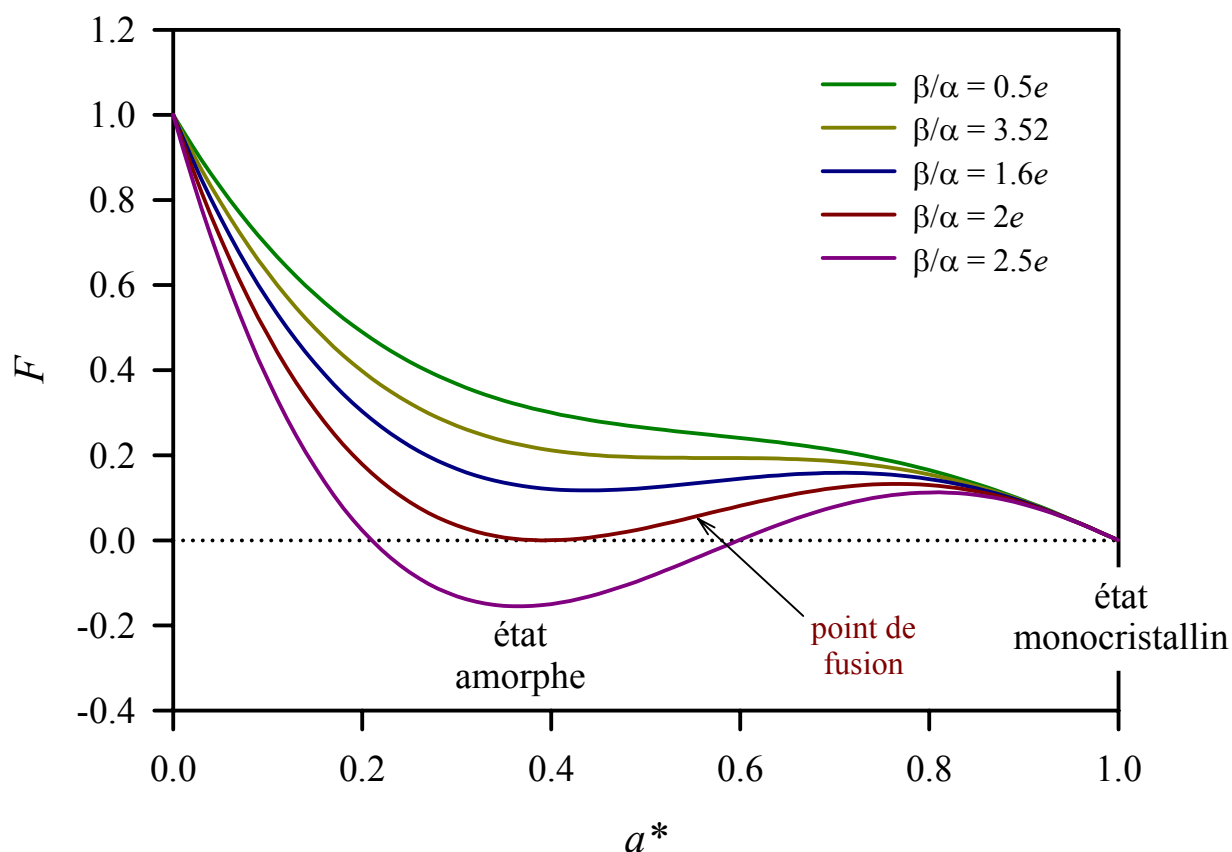
$$a^* = 1 - \frac{1}{a} \quad (7.5)$$

Ainsi, quand  $a$  passe de 1 (état liquide ou amorphe) à l'infini (état monocristallin),  $a^*$  varie respectivement entre 0 et 1. Une valeur de  $a^*$  inférieure à 0.5 signifie que la taille des clusters est plus petite que 2, c'est à dire que le système est dans un état amorphe. Cette variable permet donc de mesurer le degré d'ordre dans le système.

L'énergie libre en fonction de  $a^*$  se réécrit :

$$F = \alpha(1 - a^*) + \beta(1 - a^*)^3 \ln(1 - a^*) \quad (7.6)$$

L'évolution de  $F$  en fonction de  $a^*$  est tracée sur la figure 1 pour différentes valeur du rapport  $\beta/\alpha$ , c'est à dire pour différentes valeurs de la température.



**Figure 1 :** L'évolution de l'énergie libre, construite à partir du modèle de Mott et Gurney, en fonction de la variable  $a^*$ .  $a^* = 1$  correspond à un état monocristallin. Une valeur de  $a^*$  inférieure à 0.5 signifie que la taille des clusters est plus petite que 2, c'est à dire que le système est dans un état amorphe. Le paramètre  $\beta$  est relié à la température du système (cf. relations 7.3 et 7.4). Lorsque  $\beta/\alpha = 2e$ , le système est à la température de fusion, les états amorphes et cristallins sont au même niveau d'énergie. Pour de plus grandes valeurs de ce rapport, l'état amorphe est le plus stable. Lorsque  $\beta/\alpha < 3.52$ , l'énergie libre ne présente plus de minimum local associée à un état amorphe, cette limite correspond à la température de Kauzmann (cf. § 3.4 du chapitre 1).

Quelles que soient les valeurs du rapport  $\beta/\alpha$ , les courbes de l'énergie libre tendent toutes vers 0 lorsque  $a^*$  tend vers 1. Cet état correspond au système complètement cristallisé. Lorsque  $\beta/\alpha > 3.52$ , les courbes présentent un second minimum pour des valeurs de  $a^*$  inférieures à 0.5, ce qui correspond à un état amorphe.

Du point de vue énergétique, les états cristallin et amorphe ont le même niveau de stabilité pour une valeur du rapport  $\beta/\alpha$  égale à  $2e$ . Cette situation correspond au cas où le système est à la température de fusion.

- Pour des températures supérieures ( $\beta/\alpha$  plus grand) l'état amorphe est plus stable.
- Pour des températures inférieures ( $\beta/\alpha$  plus petit), la barrière d'énergie séparant les deux minima diminue et l'état amorphe devient métastable.



Lorsque  $\beta/\alpha < 3.52$ , on constate qu'il n'existe plus de minimum d'énergie dans le domaine de l'état amorphe. Cette valeur du rapport  $\beta/\alpha$  correspond, selon Kauzmann [3], à la limite de métastabilité du liquide sous refroidi. En dessous de cette « température pseudo critique » la barrière de germination cristalline s'effondre, comme le montre la figure 1. Seuls les mécanismes qui empêchent la croissance de noyaux cristallins stables, comme la quasi absence de mobilité moléculaire, induisent une barrière de cristallisation. Cette question reste à ce jour très débattue et n'entre pas dans la problématique de ce chapitre.

## **2 MODELISATION DES EFFETS DU BROUAGE**

La figure 1 montre que le modèle de Mott et Gurney permet de prévoir la stabilité des différents états du système en fonction de la température, à partir de considérations énergétiques relativement simples. Les valeurs de  $a^*$  correspondant à des minima de la fonction  $F$  représentent des états localement stables. Si le système est faiblement écarté de sa position d'équilibre,  $a^*$  évolue avec le temps dans un processus de relaxation en tendant vers sa valeur stationnaire. Cette évolution est donnée par la relation suivante :

$$\frac{\partial a^*}{\partial t} = -\gamma \frac{\partial F}{\partial a^*} \quad (7.7)$$

où  $\gamma$  est une constante positive.

Dans la suite, nous faisons l'hypothèse que le broyage va modifier l'évolution de la taille des cristallites au cours du temps par l'introduction d'un terme balistique dans la relation 7.7.

D'une manière générale, les transformations de phase induites par broyage suivent des lois du premier ordre [4]. Il est couramment observé que la taille des cristallites diminue sous l'action des chocs et tend vers une valeur stationnaire au bout d'une durée suffisamment longue de la sollicitation. L'évolution de la taille moyenne peut généralement s'écrire sous la forme d'une fonction exponentielle [5] :

$$\langle L \rangle = L_f + (L_0 - L_f) \exp(-k_{L,D} D_m) \quad (7.8)$$

où  $L_f$  et  $L_0$  sont respectivement la taille finale et la taille initiale des cristallites et  $k_{L,D}$  représente une constante de temps du processus de réduction de taille.  $D_m$  est la « dose

énergétique par unité de masse » reçue par le système. Cette quantité correspond au produit de l'intensité du broyage par la durée du traitement :

$$D_m = It = \frac{\nu Et}{m_p} \quad (7.9)$$

avec  $\nu$  la fréquence des collisions,  $E$  l'énergie occasionnée lors d'un choc,  $t$  la durée de broyage et  $m_p$  la masse de poudre soumise au traitement mécanique. La vitesse de diminution de la taille induite par le broyage est donnée par la dérivée par rapport au temps de la relation 7.8 soit :

$$\frac{\partial \langle L \rangle}{\partial t} = -\frac{k\nu E}{m_p} (\langle L \rangle - L_f) \quad (7.10)$$

On constate que cette vitesse est proportionnelle à la taille elle-même. Cette remarque suggère d'introduire, dans l'équation d'évolution de  $a^*$  (relation 7.7), un terme balistique qui soit proportionnel à la taille des cristallites  $a$ , c'est à dire à  $1 / (1-a^*)$  (cf. relation 7.5). Sous broyage, la relation 7.7 se réécrit donc :

$$\frac{\partial a^*}{\partial t} = -\gamma \frac{\partial F}{\partial a^*} - \frac{\Gamma}{1-a^*} \quad (7.11)$$

où  $\Gamma$  est une constante qui est, en première approximation, proportionnelle à l'intensité de broyage.

### **3 DEFINITION D'UNE ENERGIE LIBRE EFFECTIVE**

Afin de décrire les différents états accessibles sous broyage, il est commode d'introduire une fonction telle que la relation 7.11 puisse se réécrire :

$$\frac{\partial a^*}{\partial t} = -\gamma \frac{\partial F_{eff}}{\partial a^*} \quad (7.12)$$

$F_{eff}$  représente alors une fonctionnelle de l'énergie libre effective du système sous broyage. Elle est donnée par l'expression suivante :

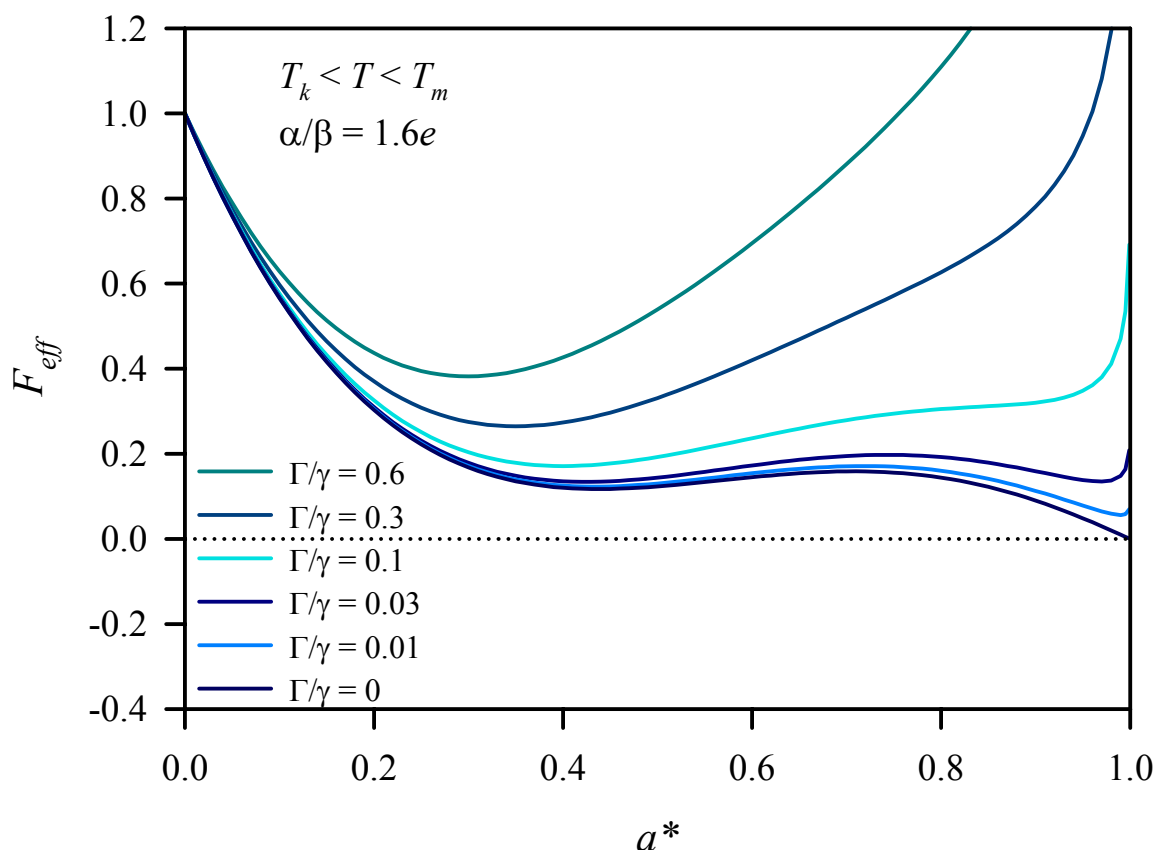
$$F_{eff} = F - \frac{\Gamma}{\gamma} \ln(1-a^*) \quad (7.13)$$

Le système soumis à un processus de broyage n'étant plus à l'équilibre thermodynamique, cette fonction ne représente pas, à proprement parler, l'énergie libre de ce

système. En particulier, si les minima de cette fonction représentent des états localement stables, il n'est pas possible de prévoir leur stabilité relative. L'étude de  $F_{eff}$  pour différentes valeurs de la température et de l'intensité de la sollicitation mécanique permet tout de même de dégager des prédictions sur les états potentiellement accessibles sous broyage.

#### **4 EVOLUTION DE L'ENERGIE LIBRE EFFECTIVE A HAUTE TEMPERATURE**

La figure 2 montre une représentation graphique de l'énergie libre effective en fonction de  $a^*$  pour différentes valeurs de l'intensité de broyage. Le rapport  $\alpha / \beta$  est pris égal à  $1.6e$  pour l'ensemble des courbes de manière à ce que la température soit comprise entre la limite de métastabilité de l'état amorphe et le point de fusion. Dans cet intervalle, l'état le plus stable du système non broyé est le cristal (cf. figure 1).



**Figure 2 :** L'évolution de l'énergie libre effective sous broyage en fonction de  $a^*$  pour différentes valeurs de  $\Gamma / \gamma$ . Ce rapport est en première approximation proportionnel à l'intensité de la sollicitation mécanique (cf. relation 7.11). Le rapport  $\alpha / \beta$  est égal à  $1.6e$  pour l'ensemble des courbes, ce qui correspond à une température inférieure au point de fusion, mais supérieure à la limite de métastabilité de l'état amorphe. Dans cette situation, l'état le plus stable hors broyage ( $\Gamma / \gamma = 0$ ) est le cristal (cf. figure 1).

Le broyage induisant une réduction de la taille des particules, il semble naturel de penser qu'il soit impossible de stabiliser un état monocristallin sous broyage. On constate, en effet, que lorsque l'intensité du broyage est non nulle, le terme balistique induit une divergence de  $F_{eff}$  au voisinage de  $a^* = 1$ .

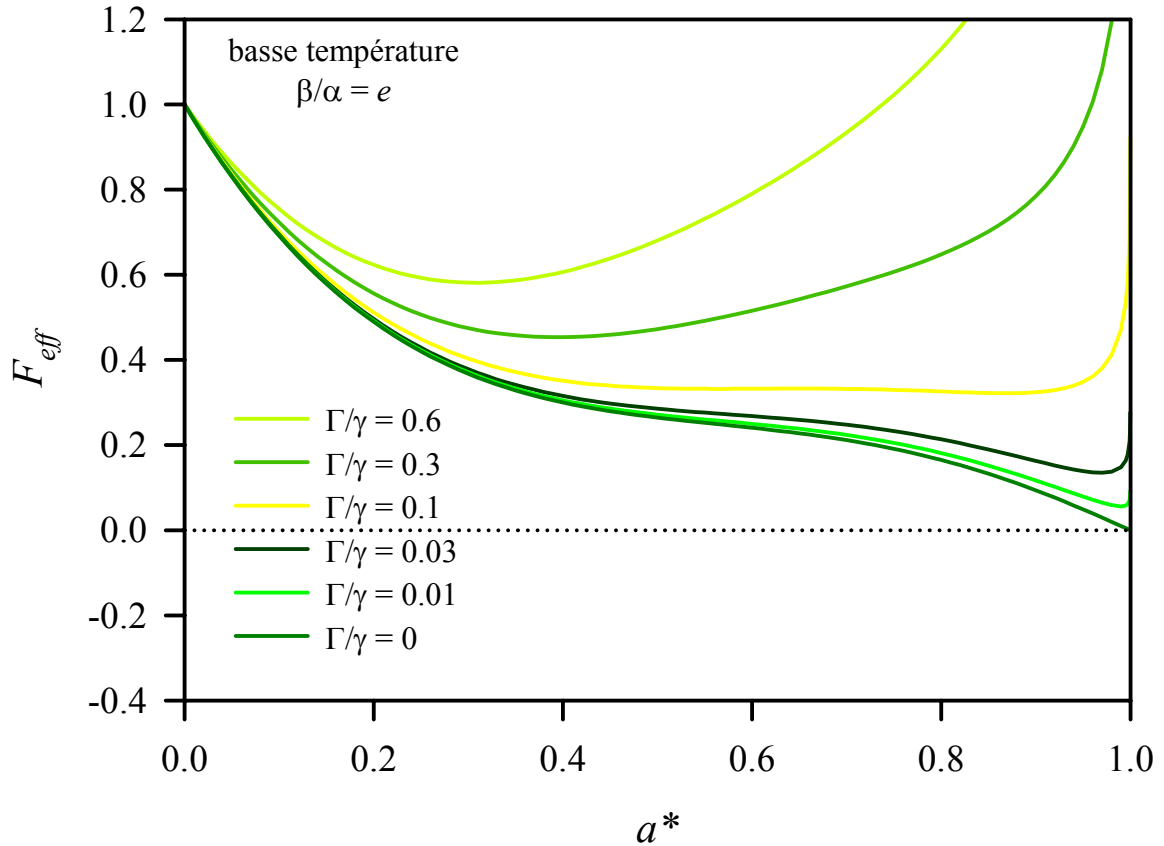
**Pour une faible intensité de broyage** ( $\Gamma / \gamma$  petit), l'énergie libre effective présente un minimum local pour une valeur de  $a^*$  comprise entre 0.8 et 1. Cette valeur décroît lorsque l'intensité de la sollicitation est augmentée. Cette situation correspondrait au fait que le système puisse adopter une configuration cristalline divisée, dans laquelle la taille des cristallites est d'autant plus faible que l'intensité de broyage est importante.

**Pour une intensité plus importante de broyage**, le minimum d'énergie correspondant à cet état polycristallin disparaît. On constate que seul l'état amorphe est accessible par le système.

Même si ce modèle ne permet pas d'accéder à la barrière d'énergie entre les états cristallin et amorphe sous broyage, l'évolution de  $F_{eff}$  en fonction de l'intensité de broyage est cohérente avec les investigations expérimentales effectuées à température ambiante sur l'indométhacine. Nous avons effectivement observé (cf. chapitre 4) que pour de faibles intensités de broyage, l'état atteint est cristallisé totalement ou partiellement et ce quelle que soit la nature de l'état de départ. En revanche, pour une plus forte intensité, on obtient un état entièrement amorphe. De même, nous allons montrer que ce modèle est cohérent avec les effets du broyage aux plus basses températures.

## **5 EVOLUTION DE L'ENERGIE LIBRE EFFECTIVE A BASSE TEMPERATURE**

La figure 3 montre une représentation graphique de l'énergie libre effective en fonction de  $a^*$  pour différentes valeurs de l'intensité de broyage. Le rapport  $\alpha / \beta$  est, dans ce cas, pris égal à  $e$  pour l'ensemble des courbes de manière à ce que la température soit inférieure à la limite de métastabilité de l'état amorphe. Cela signifie que le broyage est effectué à une température très inférieure à la température de transition vitreuse. Nous avons montré expérimentalement que le broyage à basse température favorise la formation d'un état amorphe.



**Figure 3 :** L'évolution de l'énergie libre effective sous broyage en fonction de  $a^*$  pour différentes valeurs de  $\Gamma/\gamma$ . Ce rapport est en première approximation proportionnel à l'intensité de la sollicitation mécanique. Le rapport  $\alpha/\beta$  est pris égal à  $e$  pour l'ensemble des courbes, ce qui correspond à une température très basse, inférieure à la limite de métastabilité de l'état amorphe (cf. figure 1).

A basse température, nous avons montré (cf. figure 1) que la courbe d'énergie libre à l'équilibre ne présente pas de minimum dans le domaine de l'état amorphe. Sur la figure 3, on constate que cet état devient accessible sous broyage, le terme balistique entraînant l'apparition d'un minimum pour des valeurs faibles de  $a^*$ .

## 6 DISCUSSION

L'approche de Martin-Bellon des transformations de phase induites par broyage ou irradiation suggère que les états finaux atteints sous forçage sont des états stationnaires dynamiques. En introduisant un terme balistique dans les équations dynamiques de diffusion, il a été montré, à l'aide d'une description de type champ-moyen, qu'il est possible de définir une énergie libre effective du système sous forçage, permettant de déterminer la nature des états finaux [1]. Ce formalisme a notamment permis de modéliser le comportement, sous

forçage, des alliages, dans lesquels on observe des transitions ordre-désordre régies par des mécanismes de diffusion. Toutefois, l'application de ce modèle reste soumise à quelques restrictions, notamment dans le cas des transformations polymorphiques ou de l'amorphisation, pour lesquelles le réseau cristallin n'est pas conservé et où la définition d'un paramètre d'ordre reste un problème non résolu.

Dans ce chapitre, nous avons tenté de construire une énergie libre effective d'un système soumis à un processus de broyage, sur la base de la théorie du liquide proposée par Mott et Gurney. Cette approche très simplifiée du problème ne prend en compte que les effets de taille. Les effets liés aux déformations du réseau ou à l'introduction de défauts par le traitement mécanique ne sont pas pris en considération. Toutefois, le broyage étant avant tout un processus de réduction de taille, ce modèle permet de rationaliser un certain nombre de comportements observés sous broyage, notamment dans le cas de l'indométhacine.

Dans la théorie de Mott et Gurney, l'état amorphe ou liquide est assimilé à un ensemble de petits cristaux orientés plus ou moins aléatoirement les uns par rapport aux autres. L'énergie libre du système, construite à partir d'un terme lié aux énergies de surface et de l'entropie, est fonction de la taille des cristallites. A basse température, ce modèle prévoit que l'état de plus basse énergie est le cristal ; à haute température, il s'agit de l'état amorphe.

A partir de cette énergie libre, nous avons défini l'équation dynamique du système, sous broyage, en ajoutant un terme balistique proportionnel à la taille [4,5]. On obtient une énergie libre effective du système permettant de prévoir les différents états accessibles par le système sous broyage, en fonction de la température et de l'intensité de la sollicitation. Les résultats obtenus montrent que :

- **A haute température**, pour un broyage de faible énergie, le modèle prévoit l'existence d'un état cristallin composé de cristallites de petite taille. Pour une plus grande intensité de la sollicitation, cet état n'est plus défini ; le système ne peut que s'amorphiser.
- **A basse température**, l'énergie libre effective présente un minimum dans le domaine amorphe.

Ces résultats sont cohérents avec les investigations expérimentales réalisées sur l'indométhacine. On observe, en effet, à température ambiante, qu'un broyage de forte intensité conduit à un état final amorphe, alors qu'un broyage de faible intensité conduit à un

état final partiellement ou totalement cristallin. A très basse température, on obtient, sous broyage, des échantillons totalement amorphes.

Pour rendre compte des interconversions cristallines observées sous broyage, il faut tenir compte des énergies d'interface cristal-amorphe pour chacune des phases cristallines. L'énergie libre, dans le modèle de Mott et Gurney, est en effet fonction de ce paramètre (cf. relation 7.3). Il a été montré que, dans le cas de l'indométhacine, les énergies d'interface cristal-amorphe sont différentes pour les deux variétés polymorphiques  $\alpha$  et  $\gamma$  [6]. Cela implique que l'on puisse définir une énergie libre pour chacune des phases cristallines. Le passage de l'une vers l'autre ne pouvant se faire qu'en passant par l'état amorphe, comme observé expérimentalement.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] G. Martin, P. Bellon, *Driven alloys*, Solid State Phys., **50** (1997), 189-331.
- [2] N.F. Mott, R.W. Gurney, *Note of the theory of liquids*, Trans. Faraday Soc., **35** (1939), 364-368.
- [3] W. Kauzmann, *The nature of the glassy state and the behavior of liquids at low temperature*, Chem. Rev., **43** (1948), 219-255.
- [4] F. Delogu, L. Schiffrini, G. Cocco, *The invariant laws of the amorphization processes by mechanical alloying. I. Experimental findings*, Phil. Mag. A, **81-8** (2001), 1917-1937.
- [5] F. Delogu, G. Cocco, *Impact-induced disordering of intermetallic phases during mechanical processing*, Mater. Sc. Eng., **A-343** (2003), 314-317.
- [6] G. Martin, *Phase stability under irradiation : ballistic effects*, Phys Rev B, **30-3** (1984), 1424-1436.
- [6] V. Andronis, G. Zografu, *Crystal nucleation and growth of indomethacin polymorphs from the amorphous state*, J. Non-Cryst. Solids, **271** (2000), 236-248.



## **CONCLUSION**

## CONCLUSION

L'étude des transformations des métaux sous broyage mécanique fait l'objet d'une activité importante en sciences des matériaux. Dans le domaine des composés moléculaires, par contre, il y a eu très peu d'investigations systématiques des effets d'activation mécanique, malgré des retombées importantes, aussi bien dans la maîtrise des procédés de formulation, que dans la définition de nouveaux protocoles de synthèse. Dans cette thèse, nous nous sommes proposés de mener une étude physique des transformations induites par broyage sur l'indométhacine. Quelques travaux réalisés dans le domaine des sciences pharmaceutiques ont montré une forte sensibilité de ce composé à l'activation mécanique [1,2]. Ces investigations préliminaires étaient justifiées par le souci de comprendre l'influence des effets de réduction de taille de grain sur la stabilité des composés et sur leur biodisponibilité. Cela illustre l'importance pratique du problème dans les secteurs de la pharmacie et de l'agrochimie.

Du point de vue fondamental, la compréhension des mécanismes des transformations de phase sous broyage, ou plus simplement, une description phénoménologique des processus, n'ont pas encore donné lieu à des modèles physiques faisant l'unanimité. Les approches théoriques développées, telles que celle de Martin-Bellon [3], s'appliquent essentiellement aux intermétalliques et aux transitions du second ordre.

Dans ce travail de thèse, nous avons été amenés à pouvoir mettre en évidence l'implication particulière des caractères spécifiques des matériaux moléculaires sur les transformations par broyage. Ces caractères originaux sont les suivants :

- *Une compétition entre variétés polymorphiques stable ( $\gamma$ ) et métastable ( $\alpha$ ) de structure cristalline très différente mais d'énergie libre de Gibbs assez voisine.*
- *L'existence d'une transition vitreuse proche de la température ambiante.*

Près de cette transition, la mobilité moléculaire et les coefficients de transport associés ont, dans le cas des matériaux moléculaires, une évolution souvent très rapide et fortement non arrhénienne (liquide « fragile »). Ce caractère particulier a des répercussions originales sur l'évolution en température de la compétition entre les effets balistiques et les effets de restauration thermique.

- *La basse symétrie cristalline et l'anisotropie marquée des forces d'interaction moléculaire.*

Dans le cas de l'indométhacine, comme dans de nombreux composés moléculaires organiques, cette anisotropie est liée à la formation de liaisons hydrogène dans certaines orientations spécifiques. Le caractère particulier de ces interactions, très différent d'une variété polymorphique à une autre, est une complication apparente mais nous a permis de mettre en évidence une hiérarchie des effets du broyage au cours du temps.

Les principaux résultats obtenus portent sur les trois points suivants :

➤ **Mise en évidence d'états stationnaires sous broyage**

Les investigations que nous avons menées à intensité de broyage variable, couplées aux résultats antérieurs semi qualitatifs à température variable ont permis de mettre en évidence :

- Qu'un broyage à haute intensité ou à basse température (cryobroyage ou à 0°C) entraîne une amorphisation totale des formes cristallines.
- Qu'un broyage à haute température (température ambiante) et d'intensité plus faible donne un état final composé d'état amorphe et de cristal. Dans ces conditions, la phase cristalline en présence est la forme la plus stable ( $\gamma$ ) pour les intensités les plus faibles (typiquement, 150 tours / minute). La forme métastable ( $\alpha$ ) est observée pour des intensités supérieures. Il est à noter que, l'interconversion  $\gamma \rightarrow \alpha$  est précédée d'une étape transitoire d'amorphisation.

Le fait remarquable est qu'un broyage de la forme amorphe donne le même résultat final qui est, par conséquent, *indépendant de l'état physique de départ*. Il apparaît donc que le schéma suggéré par Martin-Bellon d'obtention *d'états stationnaires dynamiques* plutôt que d'états d'équilibres thermodynamiques, peut décrire également les effets du broyage sur l'indométhacine.

Nous avons pu, selon ce schéma, rationaliser phénoménologiquement nos résultats à l'aide du concept de *température effective* à condition de modifier cette approche pour prendre en compte les évolutions rapides de la mobilité moléculaire au voisinage de la transition vitreuse (comportement de type Vogel-Fülcher).

➤ **Caractérisation des évolutions structurales et nanostructurales des cristallites sous broyage**

Dans les cristaux moléculaires, les analyses structurales sur poudre sont plus difficiles, en raison des spécificités des diagrammes de diffraction des rayons X obtenus sur ces composés : diminution rapide de l'intensité aux grands angles, nombreux chevauchements des raies dus aux basses symétries, ... Cependant, ces analyses qui sont en plein développement, permettent de remonter à des informations microstructurales sur la taille des cristallites et les déformations du réseau. Nous avons utilisé cette méthodologie pour suivre l'évolution, sous broyage intense, des grains cristallins de la phase  $\gamma$ . Cela nous a permis de mettre en évidence un mécanisme d'évolution échelonné. La destruction de l'ordre cristallin ne se produit pas de manière équivalente dans toutes les directions. Les dimères formés par liaisons hydrogène sont préservés dans la première étape. La poursuite de la sollicitation mécanique entraîne une destruction de l'ordre cristallin beaucoup plus anisotrope, mais à taille constante.

Cette analyse suggère deux remarques :

- La première est l'observation éventuelle d'une taille critique en dessous de laquelle l'amorphisation se développe totalement. Cela est à rapprocher de résultats récents obtenus par des modélisations numériques sur des clusters de NaCl [4]. Selon ces investigations, les cinétiques des réarrangements structuraux sont considérablement modifiées lorsque la taille des clusters change. Les transitions structurales deviennent beaucoup plus faciles quand la taille diminue et les barrières énergétiques décroissent dramatiquement. Il en résulte que les contraintes appliquées causent plutôt des déformations plastiques que des fractures.
- La deuxième est associée à la nature de l'état amorphe, lui-même, qui semble différent aux premiers temps de broyage.

➤ « **Manipulation** » mécanique de l'état amorphe

Nous avons pu identifier des différences entre les caractéristiques des états amorphes obtenus avec des paramètres de broyage différents. Cette observation n'a pu être réalisée, bien sûr, qu'indirectement, au travers des processus de recristallisation qui se produisent au réchauffage. Selon l'état vitreux de départ, nous avons pu identifier des dévitrifications préférentielles vers les phases  $\gamma$  ou  $\alpha$ .

L'essentiel des observations peut se résumer comme suit :

- Les broyages longs de haute énergie induisent un état amorphe qui recristallise vers la phase  $\alpha$ .
- Des broyages plus courts donnent une forme amorphe qui peut recristalliser plus ou moins partiellement vers la phase stable  $\gamma$ .
- De même, des broyages de basse énergie donnent des états amorphes partiels recristallisant vers la phase  $\gamma$ .

Nos analyses structurales ont montré que l'arrangement des molécules en dimères, qui est caractéristique de la forme cristalline  $\gamma$ , est préservé aux premiers temps de broyage. Par ailleurs, il a été observé que cette organisation locale persiste dans les états amorphes obtenus par refroidissement (lent) du liquide [5]. Une trempe lente du liquide ou un broyage modéré donne une forme amorphe qui recristallise vers  $\gamma$ .

L'image cohérente qui émerge donc est qu'il y a deux types d'états amorphes :

- $A_\gamma$  caractérisé par un ordre local, celui des dimères ;
- $A_\alpha$  plus désordonné.

Les organisations locales peuvent être des précurseurs de la germination vers  $\gamma$  ou  $\alpha$ .

Un broyage fort et prolongé est susceptible de briser les liaisons hydrogène de  $A_\gamma$  pour donner l'autre état amorphe  $A_\alpha$ .

Nos investigations ont par ailleurs montré que l'on peut manipuler le niveau de vieillissement de l'état amorphe :

- Le vieillissement thermique isotherme usuel fait évoluer  $A_\alpha$  vers  $A_\gamma$ .
- Un broyage de  $A_\gamma$ , à basse température en particulier, où la restauration thermique est fortement réduite, rajeunit le système en induisant une transformation de  $A_\gamma$  vers  $A_\alpha$ .

Des expériences de spectroscopie Raman ou Infrarouge pourraient être utiles pour caractériser l'ordre local dans ces différents états amorphes.

La phase cristalline stable  $\gamma$  étant de densité plus faible que la phase  $\alpha$  [6], on peut penser que l'on puisse, selon les conditions de traitement thermique et de broyage, générer un état amorphe de basse densité  $A_\gamma$  et un état amorphe de haute densité  $A_\alpha$ . La situation est assez semblable à celle de la glace amorphe [7], dont le polyamorphisme reste un sujet très débattu.

Il serait intéressant, pour démontrer l'existence d'un véritable polyamorphisme de l'indométhacine, de rechercher la possibilité d'une transition de phase entre ces deux états amorphes. Par ailleurs, le fait de pouvoir générer des changements d'états entre états amorphes différents nécessite de généraliser le modèle des matériaux forcés aux matériaux vitreux. Par définition, ces états ne sont pas en équilibre et ne peuvent être décrits par un petit nombre de variables thermodynamiques (telles que pression et température). Il faut ajouter des variables internes supplémentaires.

Les investigations sur l'indométhacine suggèrent que l'on pourrait étendre le modèle des matériaux forcés, en impliquant le rôle des dimères au travers de leur taux  $X_d$ . Une équation décrivant le forçage pourrait être du type :

$$\frac{dX_d}{dt} = -\frac{1}{\tau} \frac{dG_d^{conf}}{dX_d} + \Gamma_{bal}$$

où  $G_d^{conf}$  est la part de la fonction de Gibbs configurationnelle associée à la formation des dimères et  $\Gamma_{bal}$ , un terme balistique qui dépend des paramètres du forçage.

Cette équation indique qu'il y a compétition entre un effet balistique athermique, dû au broyage à haute énergie, qui brise les dimères, et un effet de restauration vers l'équilibre. Cette voie mériterait d'être étudiée en détail. On peut espérer qu'elle puisse déboucher sur une description cohérente globale de l'ensemble des transformations observées.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Otsuka, T. Matsumoto, N. Kaneniwa, *Effect of environmental temperature on polymorphic solid-state transformation of indomethacin during grinding*, Chem. Phys. Bull., **34-4** (1986), 1784-1793.
- [2] K.J. Crowley, G. Zografi, *Cryogenic grinding of indomethacin polymorphs and solvates (...)*, J. Pharm. Sc., **92-2** (2002), 492-507.
- [3] G. Martin, P. Bellon, *Driven alloys*, Solid State Phys., **50** (1997), 189-331.
- [4] J.P.K. Doye, D.J. Wales, *The dynamic of structural transitions in sodium chloride clusters*, J. Chem. Phys., **111-24** (1999), 11070-11079.
- [5] L.S. Taylor, G. Zografi, *Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersion*, Pharm. Res., **14-12** (1997), 1691-1698.
- [6] M. Yoshioka, B.C. Hancock, G. Zografi, *Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature*, J. Pharm. Sc., **83** (1994), 1700-1705.
- [7] O. Mishima, *Relationship between melting and amorphization of ice*, Nature, **384** (1996), 546-549.

**ANNEXE I :**

**LA DIFFRACTION DES RAYONS X**



## ANNEXE I : LA DIFFRACTION DES RAYONS X

La diffraction des rayons X sur poudre est couramment utilisée pour identifier les différentes phases présentes dans un échantillon. Grâce aux progrès réalisés ces dernières décennies, il est désormais possible de mettre en œuvre la résolution de structures plus complexes avec des molécules de taille plus importante. Par ailleurs, une analyse détaillée du profil des figures de diffraction permet d'accéder aux défauts volumiques tels que la taille des cristallites, ou les microdéformations du réseau cristallographique. Il s'agit donc d'une technique particulièrement adaptée pour déterminer les évolutions structurales des échantillons broyés. Dans un premier temps, nous décrivons le dispositif expérimental que nous avons utilisé. Ensuite, nous présenterons une modélisation simplifiée du profil des raies de diffraction en fonction des défauts volumiques des cristaux. L'annexe II décrira plus précisément la manière utilisée pour déterminer la taille des cristallites et quantifier les déformations du réseau à l'aide de la méthode de Rietveld.

### 1 CRISTAL, CRISTALLITE, GRAIN ET POUDRE

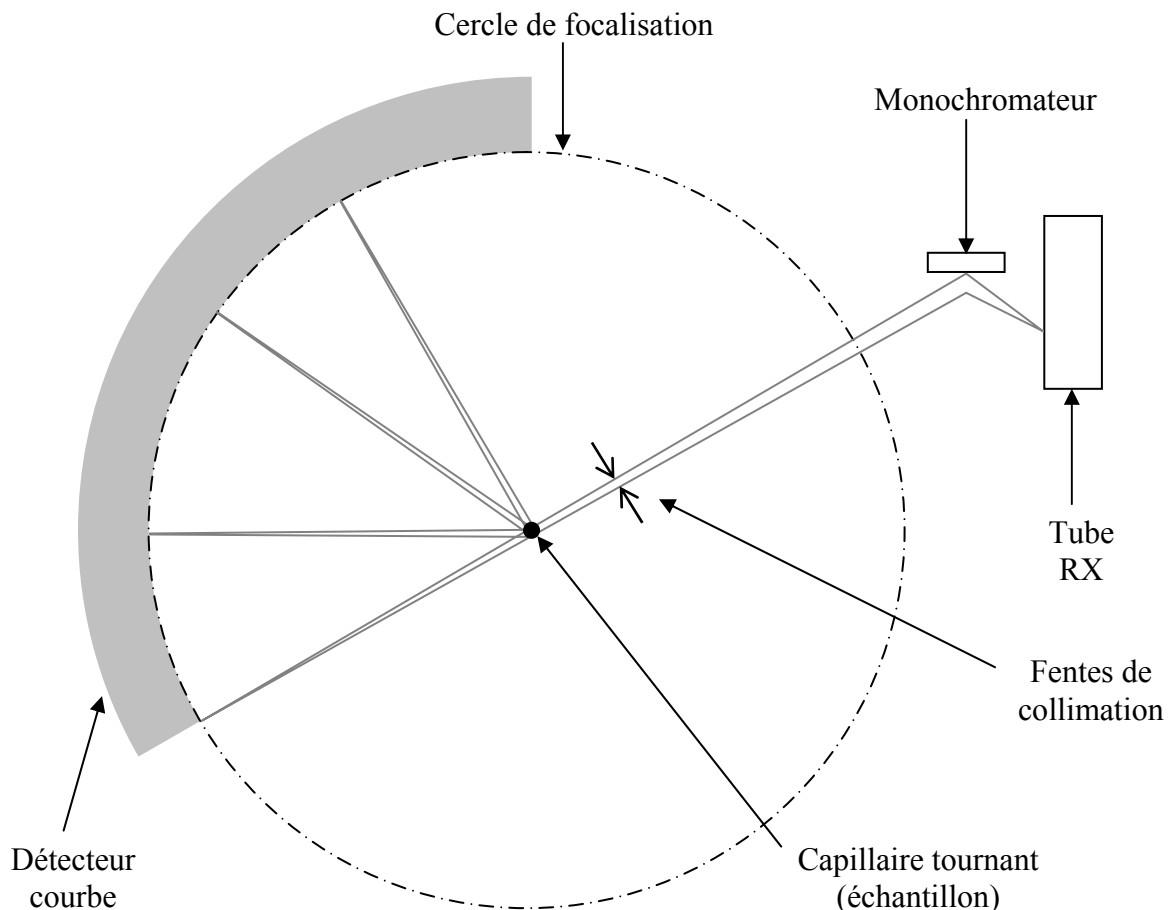
Ce paragraphe a pour objet de préciser la signification de certains termes.

Un cristal parfait peut être défini comme un réseau formé par un arrangement périodique d'atomes ou de molécules dans les trois directions de l'espace. En cristallographie, un polycristal est un solide divisé en particules élémentaires qui sont autant de petits cristaux appelé « *cristallites* ». On parle également de « *domaine de cohérence* ». Avec cette terminologie, lorsque l'on est en présence d'un échantillon sous forme de poudre, les *grains* peuvent être soit monocristallins, c'est à dire formés d'un seul cristal, soit polycristallins, et dans ce cas constitués de plusieurs cristallites.

La diffraction des rayons X permet de caractériser les imperfections structurales des objets diffractants. Ces objets étant les cristallites, les informations obtenues, en particulier la taille, concernent les cristallites et non pas les grains. Ces derniers peuvent, par exemple, être observés en microscopie optique.

## 2 DISPOSITIF EXPERIMENTAL

Le dispositif expérimental utilisé pour effectuer les analyses radiocristallographiques est un montage de type Debye-Scherrer, muni d'un détecteur courbe à localisation. La figure 1 en donne une représentation schématique.

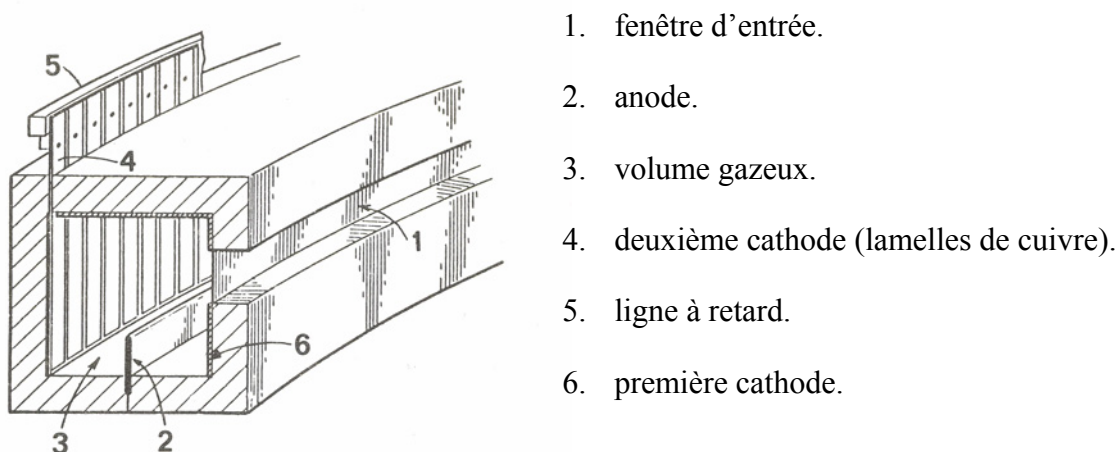


**Figure 1 :** Une représentation schématique du dispositif expérimental utilisé pour effectuer les analyses radiocristallographiques. Il s'agit d'un montage de type Debye-Scherrer muni d'un détecteur courbe à localisation. L'échantillon, sous forme de poudre, est placé dans un capillaire tournant au centre du détecteur.

La géométrie de ce montage permet d'obtenir une résolution optimale car le rayon réfracté est focalisé sur le détecteur, quelque soit l'angle de réfraction. L'échantillon à analyser est introduit sous forme de poudre dans un capillaire en verre de Lyndemann de 0.7 mm de diamètre. L'échantillon tourne sur lui-même afin de limiter les effets d'éventuelles orientations préférentielles. Tous les grains peuvent ainsi être placés successivement en position de Bragg pour des familles de plans différents. Une platine goniométrique permet de centrer le capillaire sur le faisceau incident.

Le rayonnement X est produit par un tube à anticathode de cuivre. Un monochromateur en graphite pyrolytique est placé à la sortie du tube. Il permet d'isoler la raie du cuivre couramment appelée  $K_{\alpha 1}$  ( $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$ ) et de focaliser le faisceau. La divergence du faisceau est limitée par un système de fentes de collimation (représentées par des flèches sur la figure 1).

L'intensité diffractée par le matériau étudié est mesurée à l'aide du détecteur courbe multicanal CPS 120 de chez INEL. Il s'agit d'un détecteur circulaire ayant un angle d'ouverture de  $120^\circ$  et un rayon de courbure de 250 mm. Il est divisé en 4096 canaux. Il permet l'enregistrement simultané de l'intensité diffractée sur un domaine angulaire de  $120^\circ$ , ce qui réduit les temps de pose. Ce point est particulièrement intéressant dans le cas d'échantillons instables. La figure 2 en donne une représentation schématique.



**Figure 2 :** Une représentation schématique en coupe du détecteur courbe [1].

Une première cathode est située au niveau de la fenêtre d'entrée. Derrière cette fenêtre, on trouve une anode circulaire et une seconde cathode constituée de petites lames de cuivre. L'intérieur du détecteur est balayé par un mélange gazeux riche en argon. Lorsque les photons X, diffractés par l'échantillon, arrivent sur la première cathode, ils entraînent l'émission d'électrons par effet photoélectrique. Ces derniers sont accélérés vers l'anode et ionisent des atomes d'argon. Les nouveaux électrons produits induisent à leur tour l'ionisation d'autres atomes d'argon et il apparaît très rapidement un phénomène de multiplication, couramment appelé « avalanche ». Ainsi, une charge électrique se forme au niveau de la seconde cathode et se déplace de part et d'autre du point d'impact jusqu'aux extrémités. La différence de temps mis par les signaux pour atteindre les deux extrémités est mesurée par une ligne à retard ce qui permet de déterminer la position précise de l'avalanche. Un analyseur multicanal mémorise le nombre de coups reçus pour chaque canal.

L'étalonnage du détecteur permet d'établir une correspondance précise entre le numéro des canaux et l'angle de diffraction  $2\theta$ . Cette relation n'est pas strictement linéaire. Des écarts, pouvant être de l'ordre du dixième de degré, proviennent des défauts de courbure de la lame constituant l'anode et d'erreurs de positionnement des lamelles de cuivre. L'étalonnage est réalisé à l'aide d'un échantillon dont la position angulaire des raies est connue. Nous avons utilisé le  $\text{Na}_2\text{Ca}_2\text{Al}_2\text{F}_{14}$  (Nac) pour lequel le spectre de diffraction est particulièrement fourni en raies discrètes et fines entre  $12^\circ$  et  $102^\circ$  en échelle  $2\theta$ . L'origine du repère angulaire est obtenue à l'aide de la position du faisceau direct.

### 3 INTENSITE DIFFRACTEE

L'intensité diffractée par une famille de plans réticulaires faisant un angle  $\theta$  avec le faisceau incident est donnée par le relation suivante [2] :

$$I_{hkl} = SV L(\theta) P(\theta) \frac{1}{\mu V_m^2} |F_{hkl}|^2 \quad (\text{I.1})$$

- $S$  est le facteur de structure commun à toutes les réflexions,

$$S = I_0 \frac{\lambda^3 h}{64\pi R} \left( \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 m_e c^2} \right)^2 \quad (\text{I.2})$$

où  $I_0$  et  $\lambda$  sont respectivement l'intensité et la longueur d'onde du faisceau incident,  $R$  est le rayon du détecteur (250 mm) et  $h$  la hauteur de la fenêtre d'entrée (8mm). Le terme entre parenthèses représente le rayon classique de l'électron :  $e$  et  $m_e$  sont respectivement la charge et la masse de l'électron,  $c$  est la vitesse de la lumière et  $\epsilon_0$  la permittivité du vide.

- $V$  représente le volume de l'échantillon.
- $L(\theta)$  est le facteur de Lorentz. Il est relié à la durée pendant laquelle un nœud reste en position de Bragg au cours de la rotation de l'échantillon. Il dépend de la configuration géométrique du dispositif et vaut dans notre cas :

$$L(\theta) = \frac{1}{\sin 2\theta \sin \theta} \quad (\text{I.3})$$

- $P(\theta)$  est le facteur de polarisation et dépend des caractéristiques du monochromateur. Dans notre cas, il est de la forme :

$$P(\theta) = \frac{1 + \cos^2 2\theta \left| \cos^2 \theta_M \right|}{1 + \cos^2 2\theta_M} \quad (\text{I.4})$$

où  $\theta_M$  est l'angle de diffraction sur les plans cristallins du monochromateur.

- $\mu$  est le coefficient linéaire d'absorption de l'échantillon.
- $j_{hkl}$  est la multiplicité de la raie ( $h, k, l$ ). Elle correspond au nombre de familles de plans réticulaires équivalentes qui donnent la même raie de diffraction.
- $V_m$  est le volume de la maille cristalline.
- $F_{hkl}$  est le facteur de structure :

$$F_{hkl} = \sum_j^{\text{atomes de la maille}} f_j e^{-B_j \frac{\sin^2 \theta_{hkl}}{\lambda^2}} e^{i2\pi(hx_j + ky_j + lz_j)} \quad (\text{I.5})$$

La somme se fait sur tous les atomes  $j$  de la maille.  $f_j$  est le facteur de diffusion de l'atome  $j$ , et  $x_j, y_j, z_j$  sont ses coordonnées réduites dans la maille. La première exponentielle correspond au facteur de Debye-Waller qui exprime l'atténuation de l'intensité diffractée causée par les vibrations thermiques des atomes.  $B_j$  est proportionnel au carré du déplacement quadratique moyen de l'atome  $j$  à la température de l'expérience.

#### **4 PROFIL DES RAIES DE DIFFRACTION**

Si l'on disposait d'une source de rayonnement X rigoureusement monochromatique, la figure de diffraction obtenue avec un cristal parfait et de taille infinie serait constituée d'un ensemble de pics de Dirac.

Cependant, les montages expérimentaux induisent un certain nombre d'aberrations propres à la géométrie du dispositif : divergence du faisceau, imperfections du monochromateur, largeur spectrale du rayonnement, ... Elles conduisent à l'obtention de raies dissymétriques, élargies ou décalées par rapport à la position de Bragg.

Par ailleurs, dans les cristaux réels, l'assemblage tripériodique des mailles présente un certain nombre d'imperfections comme les défauts volumiques. En effet, la taille des cristaux

n'est jamais infinie et les mailles peuvent subir des microdéformations sous l'action de contraintes externes. Ces défauts entraînent une modification du profil des raies, c'est à dire de la distribution de l'intensité autour de la position de Bragg.

Le profil des raies de diffraction obtenu expérimentalement résulte de la convolution du profil pur, associé à l'échantillon lui-même et à ses imperfections, avec une fonction décrivant la résolution instrumentale de l'appareil.

#### 4.1 RESOLUTION INSTRUMENTALE

En général, la résolution instrumentale est une fonction de l'angle de réfraction  $2\theta$ . Le montage expérimental induit une distribution de l'intensité de type gaussienne autour de la position de Bragg. Le paramètre essentiel utilisé pour les analyses microstructurales est la largeur à mi-hauteur des raies. L'évolution de cette largeur à mi-hauteur  $H$  en fonction de l'angle de réfraction peut être approchée par un polynôme du second degré en tangente  $\theta$  [3] :

$$H^2 = U \tan^2 \theta + V \tan \theta + W \quad (\text{I.6})$$

où  $U$ ,  $V$  et  $W$  sont des paramètres intrinsèques au diffractomètre. Ils sont calculés à partir du diagramme de diffraction d'un échantillon considéré comme parfait et donc supposé n'engendrer aucun élargissement des raies. Cet étalonnage a été réalisé avec le  $\text{Na}_2\text{Ca}_2\text{Al}_2\text{F}_{14}$ . Les largeurs de raie obtenues sur cet échantillon sont de l'ordre de  $0.1^\circ$  en échelle  $2\theta$ .

D'après Scherrer [4], la taille des cristallites  $L$  est reliée à la largeur à mi-hauteur  $\Delta 2\theta$  des raies selon la relation suivante :

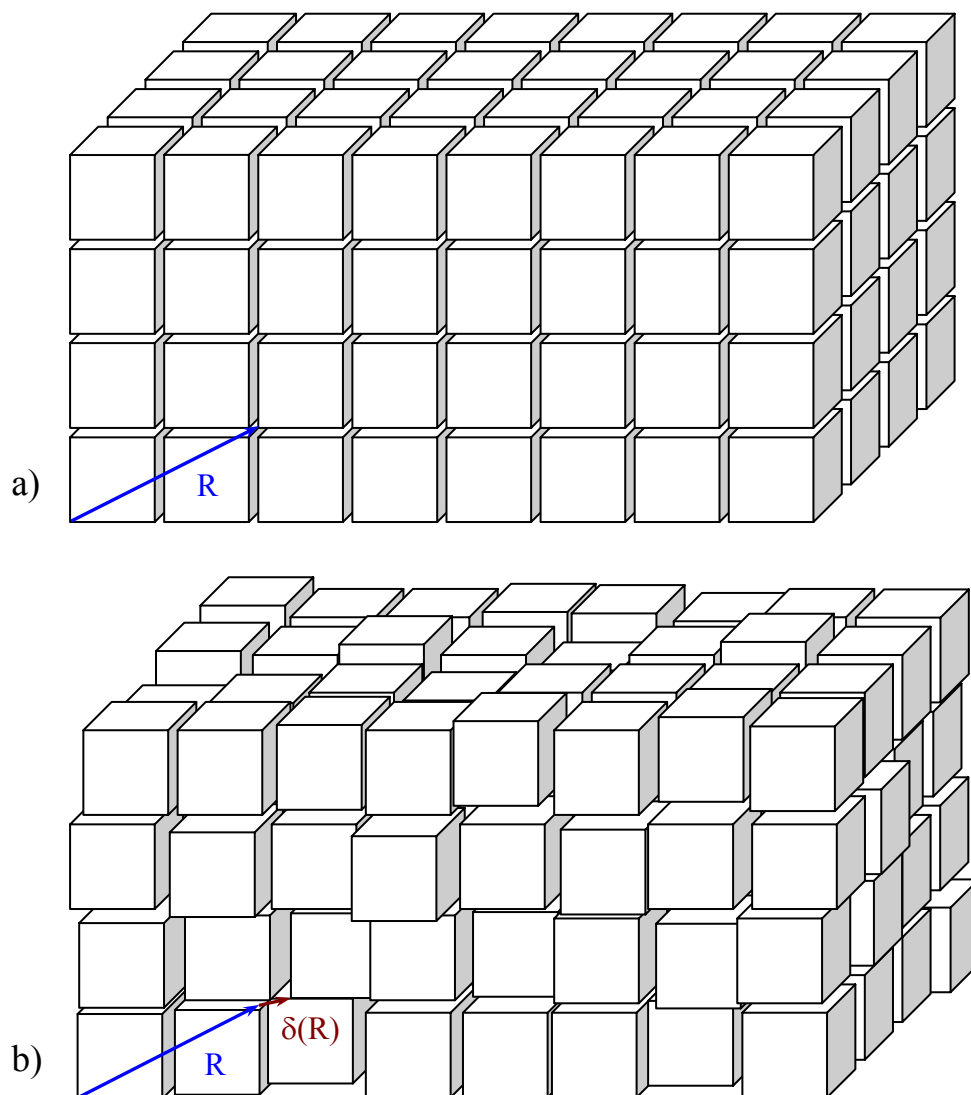
$$\Delta 2\theta = \frac{K\lambda}{L \cos \theta} \quad (\text{I.7})$$

où  $K$  est une constante proche de l'unité. Cette relation montre que la résolution instrumentale de notre montage ( $\approx 2 \cdot 10^{-3}$  radian) permet de mesurer des tailles inférieures ou égales à une centaine de nanomètres.

## 4.2 MODELISATION DU PROFIL DES RAIES DE DIFFRACTION

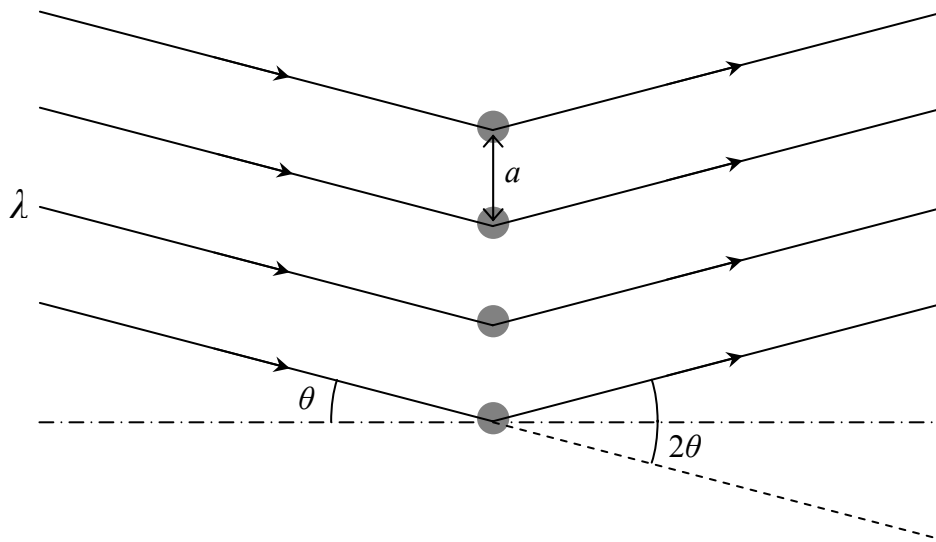
### 4.2.1 Influence de la taille des domaines de cohérence

Un réseau cristallin idéal serait une répétition infinie et tridimensionnelle de mailles identiques (figure 3-a). En pratique, les cristaux sont toujours de taille finie. D'autre part, sous l'action de contraintes externes, les mailles peuvent être soumises à des déplacements par rapport à leur position d'origine (figure 3-b). Ces déplacements induisent des distorsions du réseau qui correspondent à des déformations locales (microdéformations); les valeurs moyennes des paramètres de maille pouvant être identiques à celles de la structure parfaite [2]. L'objectif de ce paragraphe est de montrer l'influence de ces défauts sur la forme des raies de diffraction à partir d'un modèle simple.



**Figure 3 :** Une représentation schématique d'un réseau cristallin parfait (a) et d'un réseau cristallin où les mailles ont été soumises à des déplacements par rapport à leur position d'origine (b). Chaque cube représente une maille élémentaire (d'après [2]).

Considérons une poudre cristalline dont la forme et la répartition des grains soient isotropes. On peut ainsi, dans une première approche, ramener le problème à une dimension et assimiler le cristal à une chaîne linéaire de  $N$  atomes équidistants d'une longueur  $a$  (figure 4). Supposons que ce cristal soit soumis à un rayonnement X de longueur d'onde  $\lambda$ .



**Figure 4 :** Chaîne linéaire formée par  $N$  atomes équidistants de  $a$  et soumise à un rayonnement X de longueur d'onde  $\lambda$  avec un angle d'incidence  $\theta$ .

Ce modèle est assimilable à un réseau plan optique éclairé par une source de lumière monochromatique. Dans ce cas, l'intensité diffractée dans la direction faisant un angle  $2\theta$  avec le faisceau incident s'exprime sous la forme :

$$I = I_0 \left[ \frac{\sin(N\pi as)}{\sin(\pi as)} \right]^2 \quad (\text{I.8})$$

avec

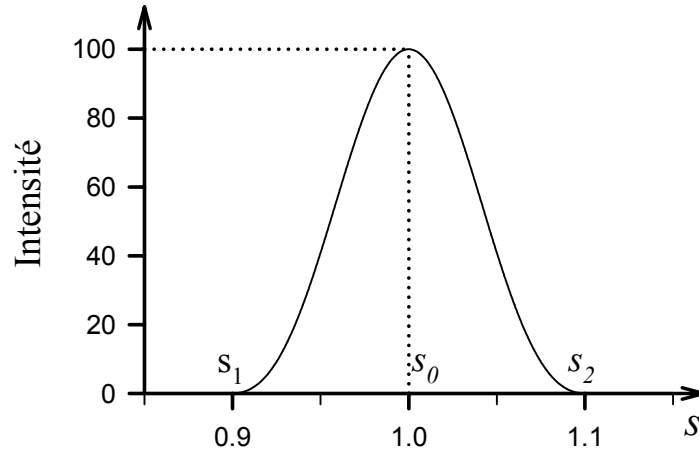
$$s = \frac{2 \sin \theta}{\lambda} \quad (\text{I.9})$$

D'après la relation I.8, l'intensité est maximale pour  $s = s_0$  tel que  $\pi as_0 = k\pi$ , ( $k$  entier), c'est à dire :

$$s_0 = \frac{k}{a} \quad (\text{I.10})$$

On retrouve bien la relation de Bragg :  $2a \sin \theta = k\lambda$ .





**Figure 5 :** La représentation graphique d'une raie de diffraction centrée autour de  $s_0$  avec  $N = 10$ ,  $a = 1$  et  $k = 1$ .  $s_1$  et  $s_2$  sont les valeurs de  $s$  pour lesquelles l'intensité s'annule.

La figure 5 donne un exemple de représentation graphique d'une raie de diffraction pour  $N = 10$ ,  $a = 1$  et  $k = 1$ . De part et d'autre du maximum situé en  $s_0$ , l'intensité s'annule pour des valeurs  $s_1$  et  $s_2$  qui, d'après la relation I.8, vérifient les conditions suivantes :

$$N\pi a s_1 = (Nk-1) \pi \quad (\text{I.11})$$

$$N\pi a s_2 = (Nk+1) \pi \quad (\text{I.12})$$

D'où l'on peut tirer :

$$s_2 - s_1 = \frac{2}{Na} \quad (\text{I.13})$$

La largeur à mi-hauteur  $\Delta s$  de la raie est peu différente de la moitié de cette quantité, soit :

$$\Delta s = \frac{1}{Na} = \frac{1}{L} \quad (\text{I.14})$$

où  $L$  est la longueur de la chaîne d'atomes. Si la largeur de la raie est petite, au premier ordre,  $\Delta s$  peut se mettre sous la forme :

$$\Delta s = \frac{\cos \theta}{\lambda} \Delta 2\theta \quad (\text{I.15})$$

En combinant les relations I.14 et I.15, on obtient :

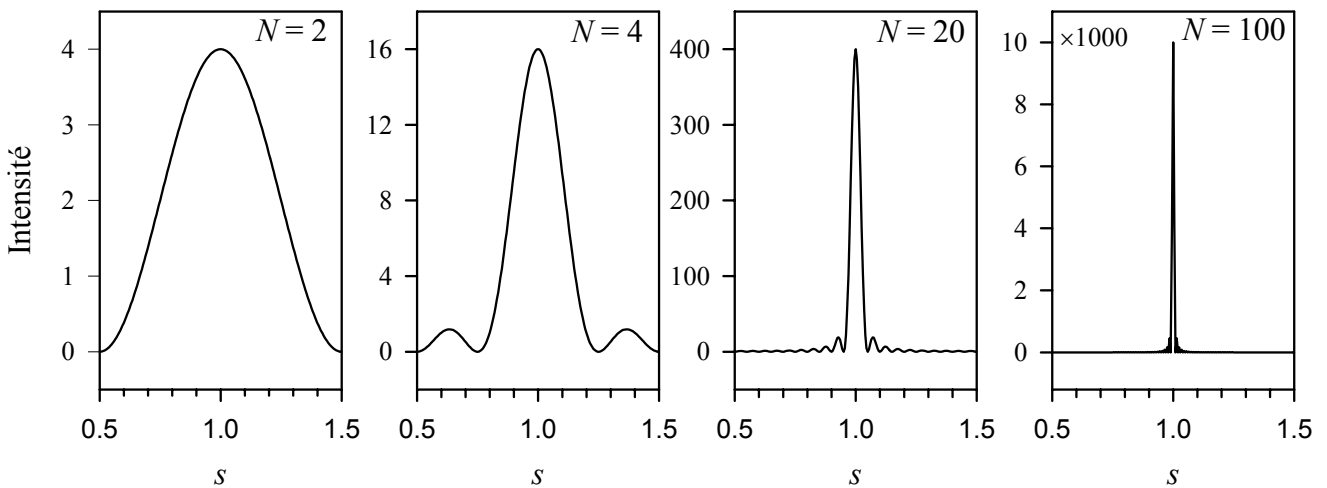
$$\Delta 2\theta = \frac{\lambda}{L \cos \theta} \quad (\text{I.16})$$

Cette relation montre que la largeur à mi-hauteur d'une raie de diffraction est inversement proportionnelle à la longueur de la chaîne atomique, autrement dit, de la taille des cristallites. Si l'on tient compte de la tridimensionnalité des grains, la relation I.16 devient :

$$\Delta 2\theta = \frac{K\lambda}{L \cos \theta} \quad (\text{I.17})$$

où  $K$  est une constante proche de l'unité qui dépend de la forme des cristallites. Cette expression est plus connue sous le nom de formule de Scherrer [4]. Elle permet d'estimer la taille des cristallites en fonction de la largeur à mi-hauteur des raies de diffraction en échelle  $2\theta$  (angle entre les faisceaux incident et diffracté).

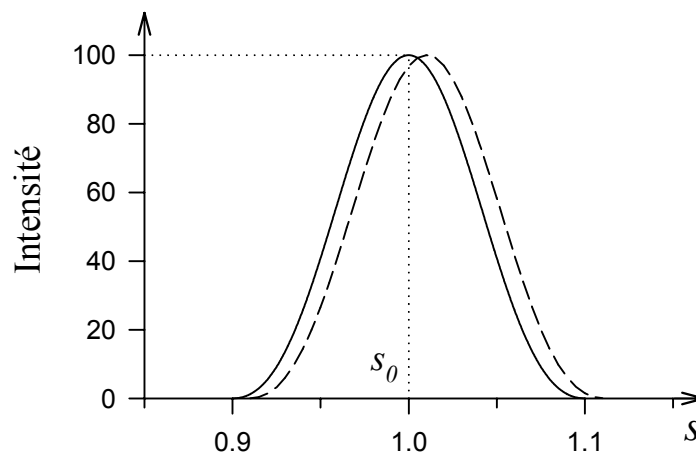
La figure 6 montre l'évolution de la forme d'une raie de diffraction en fonction du nombre  $N$  d'atomes, la distance interatomique  $a$  étant maintenue constante. On constate que d'une part, la largeur de la raie diminue lorsque  $N$  augmente et que d'autre part, l'intensité maximale est proportionnelle à  $N^2$ . Cela signifie que lorsque la taille des cristallites est réduite, notamment sous l'action d'un processus de broyage mécanique, la hauteur des raies diminue plus vite que leur largeur n'augmente.



**Figure 6 :** L'évolution de la forme d'une raie de diffraction obtenue à partir de la relation I.8 en fonction du nombre  $N$  d'atomes de la chaîne linéaire. Dans chaque cas,  $a = 1$ ,  $k = 1$  et  $I_0 = 1$ .

#### 4.2.2 Influence des déformations

Reprenons le modèle de la chaîne linéaire et supposons que, sous l'action d'une contrainte extérieure, la distance interatomique soit augmentée d'une longueur  $\delta a$ . Posons  $a' = a + \delta a$  la nouvelle distance interatomique. Cette déformation induit un élargissement et un décalage angulaire des pics de diffraction. Si chaque cristallite est soumis à une micro-contrainte différente, alors on observe une superposition de pics voisins. La figure 7 montre une représentation graphique, en fonction de la variable  $s$ , de l'intensité diffractée par la chaîne intacte (cf. figure 5) ainsi que celle diffractée par la chaîne légèrement déformée.



**Figure 7 :** La représentation graphique de l'intensité de deux chaînes de  $N$  atomes équidistants de  $a$  (trait plein) et de  $a' = a + \delta a$  (traits discontinus) ;  $a = 1$ ,  $\delta a = -0.01$  et  $N = 10$ .

Si  $\delta a$  est la déformation du paramètre de maille,  $\delta a / a$  représente la variation relative de  $a$  induite par la contrainte extérieure. Une famille de plans réticulaires séparés par une distance  $d$  est associée, selon la loi de Bragg, à un angle de diffraction  $\theta$  tel que :

$$2d \sin \theta = \lambda \quad (\text{I.18})$$

La variation de cet angle due à la déformation du réseau est obtenue par la différentielle de cette relation [2] :

$$\frac{\delta d}{d} + \frac{\delta \theta \cos \theta}{\sin \theta} = 0 \quad (\text{I.19})$$

Sachant que la variation relative de  $d$  est égale à celle de  $a$  [2] :

$$\frac{\delta d}{d} = \frac{\delta a}{a} \quad (\text{I.20})$$

on obtient :

$$\delta\theta = -\frac{\delta a}{a} \tan \theta \quad (\text{I.21})$$

Si l'on appelle  $e$  la déformation relative apparente du réseau cristallin,

$$e = \frac{\delta a}{a} \quad (\text{I.22})$$

alors, en échelle  $2\theta$ , on montre finalement que :

$$\Delta 2\theta = 4e \tan \theta \quad (\text{I.23})$$

Cette relation donne l'élargissement de la raie de Bragg causé par une déformation  $e$ . Dans un matériau cristallin, cette déformation  $e$  correspond à la variation relative de la distance interréticulaire, pour la famille de plans étudiée.

Par conséquent, si la diminution de la taille des cristallites entraîne une augmentation de la largeur des raies qui est fonction de l'inverse de  $\cos \theta$ , l'élargissement lié aux effets de déformations est, quant à lui, proportionnel à  $\tan \theta$ .

#### 4.2.3 Méthode des largeurs intégrales [2, 5]

D'une manière générale, les deux types de défauts volumiques (taille et micro-déformations) peuvent coexister au sein des cristaux. Le profil des raies obtenu expérimentalement correspond alors au produit de convolution des distributions d'intensités induites par chacun de ces défauts cristallographiques. Afin de déterminer la microstructure d'un échantillon de manière précise, il est donc nécessaire de pouvoir séparer leur contribution respective. La méthode des largeurs intégrales, que nous présentons dans ce paragraphe, est fondée sur le fait que l'élargissement relatif à chaque type de défaut ne suit pas la même évolution en fonction de l'angle de Bragg (relations I.17 et I.23).

On admet généralement que les défauts volumiques induisent une distribution de l'intensité diffractée qui évolue entre une gaussienne et une lorentzienne. Dans une première approche, afin de traiter plus simplement le problème, considérons que la taille des cristaux ainsi que les distorsions cristallographiques entraînent des contributions de type lorentziennes sur l'intensité diffractée. Le profil résultant est par conséquent une fonction lorentzienne. On peut montrer que la largeur intégrale  $\beta$  de la raie est dans ce cas la somme des largeurs

élémentaires induites par chacun des deux effets. Dans l'hypothèse où les deux effets sont isotropes, les relations I.17 et I.23 permettent d'écrire :

$$\beta = \frac{K\lambda}{L \cos \theta} + 4e \tan \theta \quad (\text{I.24})$$

que l'on peut mettre sous la forme :

$$\frac{\beta \cos \theta}{\lambda} = \frac{K}{L} + 4e \frac{\sin \theta}{\lambda} \quad (\text{I.25})$$

En traçant l'évolution de  $(\beta \cos \theta) / \lambda$  en fonction de  $(\sin \theta) / \lambda$ , on obtient une droite dont l'ordonnée à l'origine et la pente permettent de déterminer respectivement la taille et le niveau des microdéformations. De manière qualitative, si la pente est faible, les cristaux contiennent peu de déformations, si la droite passe par l'origine, la taille des cristallites est suffisamment grande pour ne pas induire d'élargissement des raies.

Dans le cas où les effets de taille et de déformation sont anisotropes, c'est à dire que les cristaux ne sont pas sphériques ou que le tenseur des déformations n'est pas isotrope, l'élargissement va dépendre des indices de Miller des raies observées. La démarche précédente doit donc être appliquée pour des raies correspondant à une même famille de plans réticulaires, ce qui permet d'évaluer les caractéristiques microstructurales dans la direction cristallographique correspondante. Par exemple, on considère d'abord uniquement les raies (100), (200), ... En répétant l'opération selon les autres directions, il est possible de déterminer la forme des cristallites et la répartition des microdéformations dans l'espace.

Lorsque le profil des raies est plus complexe, on peut généralement le modéliser à l'aide d'un produit de convolution d'une fonction gaussienne par une fonction lorentzienne. La démarche précédente demeure applicable, il s'agit toujours d'une résolution graphique du problème. Les équations de droite sont cependant plus complexes et font appel à l'expression de la largeur intégrale du produit de convolution des deux profils gaussien et lorentzien. Nous ne rentrerons pas dans les détails du calcul ici.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. Ballon, V. Comparat, J. Pouxe, *The blade chamber : a solution for curved gaseous detectors*, Nucl. Instr. and Meth., **217** (1983), 213-216.
- [2] R. Guinebretière, *Diffraction des rayons X sur échantillons polycristallins*, Paris, Hermes Science Publications (2002).
- [3] G. Caglioti, A. Paoletti, F.P. Ricci, *Choice of collimators for a crystal spectrometer for neutron diffraction*, Nucl. Instrum., **3** (1958), 223-228.
- [4] P. Scherrer, *Bestimmung der Grösse und der inneren Struktur von Kolloidteilchen mittels Röntgenstrahlen*, Gottingen Math. Phys., **1-2** (1918), 96-100.
- [5] H.P. Klug, L.E Alexander, *X-ray diffraction procedures for polycrystalline and amorphous materials*, New York, Wiley (1974).

**ANNEXE II :**

**ANALYSE DES FIGURES DE DIFFRACTION**

**PAR LA METHODE DE RIETVELD**

## ANNEXE II : ANALYSE DES FIGURES DE DIFFRACTION PAR LA METHODE DE RIETVELD

Dans cette partie, nous rappelons les grandes lignes de la méthode de Rietveld [1] en focalisant notre attention sur la modélisation des profils de raies. Cette description requiert un formalisme mathématique nécessaire à la détermination des caractéristiques microstructurales (taille, déformations) des échantillons en fonction de la durée de broyage. Nous indiquons au fur et à mesure les paramètres utilisés pour les différentes phases cristallines de l'indométhacine.

Cette démarche est couramment utilisée pour l'analyse des figures de diffraction des rayons X enregistrées sur poudre. Elle consiste à ajuster le diffractogramme expérimental sur un diffractogramme simulé à partir des caractéristiques cristallographiques du matériau. Les paramètres de maille permettent de définir la position angulaire des raies de Bragg. La simulation s'appuie également sur un modèle structural construit à partir de la position des atomes dans la maille afin de calculer l'intensité intégrée des raies. Cette dernière est en effet proportionnelle au carré du module du facteur de structure atomique (formule I.1 de l'annexe I). Cette méthode permet donc de séparer correctement le profil de plusieurs raies qui se recouvrent partiellement moyennant quelques hypothèses sur leur forme que nous allons développer par la suite.

Dans le cas d'un échantillon composé de plusieurs variétés polymorphiques, la méthode de Rietveld permet également de calculer les proportions de chacune d'entre elles. En revanche, elle est conçue pour analyser des échantillons cristallins et ne permet pas de modéliser la contribution d'un état amorphe. L'aire totale sous les raies est supposée n'être due qu'à la contribution d'un bruit de fond expérimental. Elle peut être prise en compte par une interpolation linéaire ou polynômiale entre des points situés entre les pics de diffraction sur l'ensemble du domaine angulaire considéré.

Les affinements sont réalisés en utilisant la méthode des moindres carrés sur l'ensemble de la figure de diffraction. Pour cela, le programme compare l'intensité du spectre calculé  $y_{ic}$  avec celle du spectre expérimental  $y_{io}$  pour chaque point du diagramme repéré par sa position



angulaire en échelle  $2\theta$ . Il ajuste ensuite au mieux les paramètres variables pour minimiser le terme suivant :

$$T = \sum_{i=2\theta_{\min}}^{i=2\theta_{\max}} w_i |y_{io} - y_{ic}|^2 \quad (\text{II.1})$$

où  $w_i$  est un poids statistique inversement proportionnel au nombre de coups mesurés au point  $i$  :  $w_i = 1 / y_{io}$  [2]. De cette manière, la simulation tient compte aussi bien des points pour lesquels l'intensité est faible que ceux associés à des intensités plus élevées.

Le programme Fullprof créé par J. Rodriguez-Carjaval du laboratoire Léon Brillouin permet de mettre en œuvre cette démarche de calcul. Les structures cristallographiques des échantillons étant connues, nous disposons d'un modèle structural de départ, ce qui nous permet de focaliser notre travail sur l'ajustement des profils des raies.

## **1 MODELISATION DU PROFIL DES RAIES**

Le choix du profil permettant de modéliser la forme des raies est déterminant sur la qualité de l'affinement. Dans le cas général, la forme d'une raie de diffraction ne peut être décrite de manière satisfaisante par une seule fonction de type gaussienne ou lorentzienne. La fonction de Voigt (V) est un profil largement utilisé pour les analyses microstructurales selon la méthode de Rietveld. Elle est particulièrement bien adaptée pour modéliser des élargissements de raies dus aux effets de taille et de déformation [3]. Il s'agit d'une convolution d'une lorentzienne (L) et d'une gaussienne (G) :

$$V(2\theta) = \int G(\Delta(2\theta')) L(2\theta + \Delta(2\theta')) d(\Delta(2\theta')) \quad (\text{II.2})$$

Cependant, l'utilisation de cette fonction requiert des temps de calculs assez élevés à cause de la présence du produit de convolution. Une approximation de la fonction de Voigt, plus commode du point de vue du calcul numérique, est fournie par la fonction de Pseudo-Voigt (PV) [4] qui est une combinaison linéaire de lorentzienne et de gaussienne :

$$PV(2\theta) = \eta L(2\theta) + (1 - \eta) G(2\theta) \quad (\text{II.3})$$

$\eta$  est un paramètre ajustable.

L'affinement des profils à l'aide de cette fonction requiert l'affinement de  $\eta$  et de la largeur intégrale de la raie. Toutefois, il est difficile de donner une signification physique

simple au paramètre  $\eta$ . C'est pourquoi, pour les analyses des effets microstructuraux, il est préférable d'utiliser la méthode de Thompson-Cox-Hastings [4]. Elle consiste à utiliser directement la largeur individuelle des composantes gaussienne et lorentzienne, respectivement  $\Gamma_G$  et  $\Gamma_L$ , comme paramètres ajustables. Pour déterminer le profil de la fonction  $PV$ ,  $\eta$  est déterminé à l'aide d'un développement en série sur les largeurs des composantes. Les coefficients de ce développement en série sont connus [4]. Une fois affinés,  $\Gamma_G$  et  $\Gamma_L$  permettent de calculer la taille moyenne des cristallites et le niveau des microdéformations à partir de modèles que nous allons expliciter ci-dessous.

## **2 MODELISATION DE LA LARGEUR DES RAIES DE DIFFRACTION**

### **2.1 PRINCIPE DE LA METHODE**

Dans l'annexe I, nous avons montré que la résolution du montage expérimental induit une composante gaussienne dont l'évolution de la largeur en fonction de l'angle de diffraction peut être décrite par la fonction de Caglioti [5] :

$$\Gamma_{G,inst}^2 = U_{inst} \tan^2 \theta + V_{inst} \tan \theta + W_{inst} \quad (\text{II.4})$$

Les coefficients de ce polynôme sont déterminés à partir de l'affinement de la figure de diffraction d'un échantillon étalon (cf. § 4.1 de l'annexe I) dont la taille des cristallites est suffisamment grande pour ne pas induire d'élargissement du profil des raies. Ces coefficients sont ensuite introduits dans le logiciel d'analyse pour la simulation du profil instrumental.

De plus, nous avons montré, dans l'annexe I, que l'élargissement des raies lié à la taille des cristallites est fonction de l'inverse du cosinus de l'angle de diffraction (cf. relation I.17). Les effets de déformation induisent quant à eux un élargissement qui évolue avec la tangente de cet angle (cf. relation I.23). Pour simuler le profil des raies avec une Pseudo-Voigt de Thompson-Cox-Hastings, la technique consiste donc à introduire des termes supplémentaires proportionnels à  $1/\cos \theta$  et à  $\tan \theta$  dans l'expression du polynôme de Caglioti.

## 2.2 EFFETS DE TAILLE ET DE DEFORMATION ISOTROPES

De manière générale, les effets de taille peuvent entraîner une contribution gaussienne ou lorentzienne dans le profil des raies de Bragg. Dans le premier cas, cela signifie que la distribution statistique des tailles de domaine suit une loi de type gaussienne autour d'une valeur moyenne. Dans le deuxième cas, la distribution des tailles est de type exponentielle. De même, l'élargissement des raies de Bragg dû aux effets de déformation peut être de type gaussien ou lorentzien, selon la distribution statistique des microcontraintes.

Nous nous plaçons tout d'abord dans le cas où les cristallites peuvent être considérés comme des objets sphériques et où le tenseur des déformations est isotrope. Dans ce cas, les largeurs à mi-hauteur des composantes gaussienne et lorentzienne s'écrivent respectivement :

$$\Gamma_G^2 = (U_D + U_{inst}) \tan^2 \theta + V_{inst} \tan \theta + W_{inst} + \frac{I_G}{\cos^2 \theta} \quad (\text{II.5})$$

et

$$\Gamma_L = X \tan \theta + \frac{Y}{\cos \theta} \quad (\text{II.6})$$

où  $\theta$  est l'angle de diffraction.  $U_{inst}$ ,  $V_{inst}$  et  $W_{inst}$  sont les coefficients du polynôme de Caglioti qui caractérisent la résolution instrumentale.  $I_G$ ,  $Y$ ,  $U_D$  et  $X$  sont les paramètres à affiner. Les deux premiers correspondent aux effets de taille, les deux derniers sont associés aux effets de déformations.

$I_G$  et  $Y$  sont reliés au diamètre moyen des cristallites par les relations suivantes :

$$s_G = \frac{180K\lambda}{\pi\sqrt{I_G}} \quad (\text{II.7})$$

et

$$s_L = \frac{180K'\lambda}{\pi Y} \quad (\text{II.8})$$

$s_G$  et  $s_L$  sont exprimés dans la même unité que  $\lambda$ , la longueur d'onde du faisceau incident.  $K$  est la constante de Scherrer, elle est proche de l'unité.  $K'$  est un terme correctif sur la composante lorentzienne qui provient de l'utilisation de la Pseudo-Voigt pour affiner le profil des raies. Les fonctions gaussienne et lorentzienne sont en effet simplement additionnées et non pas convoluées.  $K'$  correspond au rapport entre la largeur totale à mi-hauteur de la Pseudo-Voigt et la largeur intégrale de la lorentzienne. Il dépend à la fois de la

direction  $(h, k, l)$  de la réflexion et de l'angle de diffraction  $\theta$ . Il vaut exactement  $2 / \pi$  pour une lorentzienne pure.

Les paramètres  $U_D$  et  $X$  sont, quant à eux, reliés à la moyenne quadratique des déformations  $\sigma$ , par les relations suivantes :

$$\sigma = \frac{\pi \sqrt{U_D}}{180} \quad (\text{II.9})$$

et

$$\sigma = \frac{\pi X}{180} \quad (\text{II.10})$$

### 2.3 ANISOTROPIE DES CRISTALLITES

Le principe de l'analyse est similaire lorsque les effets de taille et de déformation ne sont pas isotropes. Il s'agit toujours d'ajouter des termes proportionnels à  $1/\cos\theta$  et à  $\tan\theta$  dans l'expression du polynôme de Caglioti. Cependant les coefficients précédemment décrits sont modifiés.

Lorsque les cristallites n'ont pas une forme sphérique mais qu'ils présentent une anisotropie dans une direction  $(h, k, l)$ , l'élargissement des raies dû à cette anisotropie se mesure sur la composante lorentzienne uniquement. Cet élargissement s'écrit sous la forme :

$$\Gamma_{L,T} = \frac{F(S_z)}{\cos\theta} \quad (\text{II.11})$$

où  $F(S_z)$  est donné par [6] :

$$F(S_z) = \frac{180\lambda S_z(\theta_Q, \varphi_Q)}{\pi} \quad (\text{II.12})$$

$$\text{avec } S_z(\theta_Q, \varphi_Q) = \sum_{l,m} C_{l,m} Y_{l,m}(\theta_Q, \varphi_Q) \quad (\text{II.13})$$

$\theta_Q$  et  $\varphi_Q$  sont les angles qui définissent le vecteur de diffusion dans la direction  $(h, k, l)$  par rapport à un système d'axes de référence.  $Y_{l,m}(\theta_Q, \varphi_Q)$  sont les harmoniques sphériques et  $C_{l,m}$  sont les coefficients à affiner. Seules interviennent les harmoniques sphériques invariantes par le groupe de Laüe du cristal, car des réflexions équivalentes doivent conduire à la même valeur du terme  $S_z(\theta_Q, \varphi_Q)$ .

Dans le cas de la phase  $\gamma$  de l'indométhacine, la symétrie est triclinique (groupe de Laüe :  $-1$ ). Les  $C_{l,m}$  sont nuls pour  $l$  impair, à cause de la présence de l'inversion dans le groupe d'espace. En revanche, tous les autres coefficients sont à prendre en compte. La routine de calcul intégrée au programme Fullprof est limitée dans ce cas à l'ordre  $m = 2$ , elle fait donc intervenir 6 coefficients d'affinement.

En ce qui concerne la phase  $\alpha$  de l'indométhacine, le groupe d'espace est  $P2_1$  (groupe de Laüe :  $2/m$ ). La routine permet d'affiner les 9 coefficients  $C_{l,m}$  non nuls jusqu'à l'ordre 4.

Le diamètre moyen  $s(\theta, \varphi)$  des cristallites dans la direction définie par les angles  $\theta$  et  $\varphi$  par rapport au système d'axes précédent est donné cette fois par [4] :

$$s(\theta, \varphi) = \frac{K'}{S_z(\theta, \varphi)} \quad (\text{II.14})$$

## 2.4 ANISOTROPIE DES DEFORMATIONS

Lorsque le tenseur des déformations n'est pas isotrope, l'élargissement des raies peut être mesuré à la fois sur la composante gaussienne et sur la composante lorentzienne. L'expression de ces élargissements peut être obtenue à partir du modèle phénoménologique proposé par Stephens [7] dont nous rappelons les grandes lignes ci-dessous.

Dans le cas d'une réflexion définie par les indices de Miller ( $h, k, l$ ), la distance  $d$  entre les plans du réseau est donnée par :

$$\frac{1}{d^2} = M_{hkl} = \alpha_1 h^2 + \alpha_2 k^2 + \alpha_3 l^2 + \alpha_4 kl + \alpha_5 hl + \alpha_6 hk \quad (\text{II.15})$$

où les  $\alpha_i$  sont des paramètres du réseau réciproque. L'élargissement des raies de Bragg dû aux effets de déformation peut-être considéré comme étant la manifestation de l'existence d'une distribution de ces paramètres dans le matériau [7]. C'est à dire que chacun des domaines de cohérence est supposé avoir son propre ensemble de paramètres  $\alpha_i$  qui diffèrent des valeurs moyennes  $\langle \alpha_i \rangle$ . Seules ces valeurs moyennes  $\langle \alpha_i \rangle$  doivent respecter les règles de symétrie du groupe d'espace du cristal. Les paramètres  $\alpha_i$  peuvent localement s'en écarter. Autrement dit, l'échantillon est vu comme un ensemble de cristallites ayant chacun leurs propres paramètres cristallographiques.

Stephens a montré que si l'on suppose que les paramètres  $\alpha_i$  suivent une distribution gaussienne, alors la variance associée à la distribution de  $M_{hkl}$  est alors donnée par

$$\sigma^2(M_{hkl}) = \sum_{i,j} C_{ij} \frac{\partial M}{\partial \alpha_i} \frac{\partial M}{\partial \alpha_j} \quad (\text{II.16})$$

où  $C_{ij}$  est une matrice covariante qui caractérise la distribution statistique des  $\alpha_i$ .

En remarquant que  $\frac{\partial M}{\partial \alpha_1} = h^2$ ,  $\frac{\partial M}{\partial \alpha_6} = hk$ , ..., la relation ci-dessus peut se réécrire :

$$\sigma^2(M_{hkl}) = \sum_{HKL} S_{HKL} h^H k^K l^L \quad (\text{II.17})$$

où  $S_{HKL}$  sont les paramètres à ajuster, ils sont définis lorsque  $H+K+L = 4$ . En posant un  $D_{ST}$  tel que :

$$D_{ST} = \langle d(h,k,l) \rangle^2 \sqrt{\sigma^2(M_{hkl})} \quad (\text{II.18})$$

où  $\langle d(h,k,l) \rangle$  est la distance interréticulaire moyenne de la réflexion  $(h, k, l)$ , on peut montrer que les expressions des élargissements des composantes gaussienne et lorentzienne sont respectivement données par :

$$\Gamma_{G,D}^2 = (1 - \xi)^2 D_{ST}^2 \tan^2 \theta \quad (\text{II.19})$$

et

$$\Gamma_{L,D} = \xi D_{ST} \tan \theta \quad (\text{II.20})$$

$\xi$  est un paramètre ajustable compris entre 0 et 1 qui permet de pondérer l'effet des déformations entre un profil purement gaussien ( $\xi = 0$ ) et un profil purement lorentzien ( $\xi = 1$ ).

A partir de l'affinement des largeurs de raies, il est donc possible de calculer  $\sigma(M_{hkl})$  que l'on peut aussi noter  $\sigma(d)$  (cf. relation II.15). Ce paramètre représente la variance associée à la distribution des distances interréticulaires dans la direction  $(h, k, l)$  du réseau réciproque. Il permet donc d'évaluer le niveau des microdéformations dans le matériau. Le cas de la phase  $\gamma$  de l'indométhacine est le plus général puisque la symétrie est triclinique. Il existe 15 paramètres  $S_{HKL}$  indépendants à ajuster. En ce qui concerne la phase  $\alpha$ , la symétrie monoclinique requiert l'affinement de 9 paramètres indépendants.

## 2.5 LARGEUR TOTALE DES RAIES DE DIFFRACTION

En résumé, les expressions des largeurs à mi-hauteur des composantes gaussienne et lorentzienne s'écrivent respectivement [8] :

$$\Gamma_G^2 = \left[ (U_D + U_{inst}) + (1 - \xi)^2 D_{ST}^2 \right] \tan^2 \theta + V_{inst} \tan \theta + W_{inst} + \frac{I_G}{\cos^2 \theta} \quad (\text{II.21})$$

et

$$\Gamma_L = \left[ X + \xi D_{ST} \right] \tan \theta + \frac{Y + F(S_Z)}{\cos \theta} \quad (\text{II.22})$$

où  $U_{inst}$ ,  $V_{inst}$  et  $W_{inst}$  sont les paramètres de la fonction de Caglioti qui caractérisent la résolution instrumentale.  $I_G$ ,  $Y$  et  $F(S_Z)$  sont reliés aux effets de taille,  $U_D$ ,  $D_{ST}$  et  $X$  aux effets des déformations. Ces deux contributions peuvent être traitées, soit de manière isotrope, avec  $I_G$ ,  $Y$ ,  $U_D$  et  $X$ , soit de manière anisotrope, avec  $F(S_Z)$  et  $D_{ST}$ . Le paramètre  $\xi$  sert à pondérer la contribution des effets de déformation à la largeur de raie entre un profil gaussien et un profil lorentzien.

Il existe d'autres corrections intrinsèques à l'échantillon à apporter pour affiner le profil des figures de diffraction, elles font l'objet des prochains paragraphes.

## 3 L'ASYMETRIE DES RAIES DE BRAGG

L'asymétrie des raies de diffraction est plus marquée aux petits angles. Le programme permet de corriger l'intensité calculée en utilisant la fonction d'asymétrie proposée par Bérar et al [9]. Cette contribution est très faible dans le cas de l'indométhacine, nous n'entrerons donc pas dans les détails de cette fonction ici.

## 4 LES ORIENTATIONS PREFERENTIELLES

Cette correction est importante à prendre en compte dans le cas des diagrammes de poudre. Elle intervient généralement lorsque les grains macroscopiques constituant la poudre ne sont pas sphériques mais sous forme de plaquettes ou d'aiguilles. L'effet de ces orientations préférentielles est plus faible lorsque l'échantillon est placé dans un capillaire tournant.

Cependant, il peut exister des défauts d'homogénéité dans le remplissage des capillaires lorsque les grains de poudre présentent une forte anisotropie. Nous avons utilisé la fonction de March et Dollase [10] :

$$P = G_2 + \frac{1 - G_2}{\sqrt{\left[ (G_1 \cos \alpha)^2 + \frac{\sin^2 \alpha}{G_1} \right]^3}} \quad (\text{II.23})$$

où  $G_1$  et  $G_2$  sont deux paramètres à ajuster et dont la signification physique est la suivante pour une géométrie de type Debye-Scherrer du diffractomètre :

- si  $G_1 = 1$ , il n'existe pas d'orientation préférentielle,
- si  $G_1 < 1$ , les grains de poudre sont sous forme d'aiguille et  $\alpha$  est l'angle entre le vecteur de diffusion et l'axe de l'aiguille,
- si  $G_1 > 1$ , les grains sont en forme de plaquette et  $\alpha$  est l'angle entre le vecteur de diffusion et la normale aux cristallites.

Lorsque  $G_1$  est différent de 1, le paramètre  $G_2$  indique la fraction de l'échantillon non texturée.

## **5 FACTEURS DE RELIABILITE**

Les affinements sont réalisés par des calculs successifs, il importe donc de pouvoir juger de la qualité des affinements à chaque étape à l'aide, par exemple, d'un critère numérique. A ce titre, le résidu pondéré du spectre, donné par l'expression II.24, est couramment utilisé. Il est calculé à partir de la différence entre les intensités mesurées et les intensités calculées en chaque point sur l'ensemble de l'intervalle angulaire considéré :

$$R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum_i w_i (y_{io} - y_{ic})^2}{\sum_i w_i y_{io}^2}} \quad (\text{II.24})$$

où  $w_i$  est le poids statistique (cf. relation II.1) de l'intensité  $y_{io}$ . Les  $y_{io}$  et  $y_{ic}$  correspondent aux intensités observées et calculées auxquelles est retirée la valeur du bruit de fond. Cette contribution tend en effet à minimiser artificiellement  $R_{wp}$  en augmentant la valeur du dénominateur [11]. L'introduction du poids statistique dans ce facteur permet de prendre



en compte les points de faible et haute intensité de manière équivalente. Il est possible de calculer une valeur minimale théorique de  $R_{wp}$  donnée par [2]:

$$R_e = \frac{N - P}{\sum_i w_i y_{io}^2} \quad (\text{II.25})$$

où  $N$  est le nombre de points du spectre et  $P$  le nombre de paramètres affinés.  $R_{wp}$  est alors comparé à  $R_e$  pour estimer la qualité de l'ajustement:

$$\chi^2 = \left( \frac{R_{wp}}{R_e} \right)^2 \quad (\text{II.26})$$

$\chi$  doit être le plus proche possible de 1. L'affinement est arrêté lorsque ce paramètre ne varie plus entre deux itérations successives.

## **6 CAS DES ECHANTILLONS POLYCRISTALLINS**

Dans le cas d'un échantillon composé de plusieurs phases cristallines, il est possible de quantifier la proportion de chacune d'elle lorsque l'on connaît leur structure cristallographique respective. La fraction massique  $W_j$  de la phase  $j$  dans un échantillon composé de  $N$  phases est donnée par :

$$W_j = \frac{\frac{S_j Z_j M_j V_j}{T_j}}{\sum_{i=1}^N \frac{S_i Z_i M_i V_i}{T_i}} \quad (\text{II.27})$$

où  $Z_i$  est le nombre de molécules par maille pour la phase  $i$ ,

$M_i$  est la masse moléculaire,

$V_i$  est le volume de la maille cristalline,

$T_i$  est le facteur d'absorption de Brindley de la phase  $i$ .

Ces paramètres sont calculés à partir de la structure cristallographique de chacune des phases.  $S_i$  est le facteur d'échelle de la phase  $i$  (formule I.1 de l'annexe I), qui est le premier paramètre affiné.

## **7 PROCEDURE D’AFFINEMENT DES DIFFRACTOGRAMMES OBTENUS SUR L’INDOMETHACINE**

Le domaine angulaire utilisé lors des affinements couvre l’intervalle compris entre  $10^\circ$  et  $38^\circ$  en échelle  $2\theta$ . Pour les angles inférieurs à  $10^\circ$ , l’étalonnage du détecteur courbe ne permet pas une détermination précise de la correspondance - numéro du canal -  $2\theta$  -. Nous n’avons pas jugé utile de mettre en œuvre une calibration pour des angles plus petits car nos spectres ne présentent qu’une seule raie dans ce domaine angulaire. Pour des angles supérieurs à  $38^\circ$ , l’intensité du signal obtenu pendant la durée de nos acquisitions devient trop faible pour permettre une analyse correcte du profil des raies.

Vu le nombre important de paramètres nécessaires à l’affinement des figures de diffraction, il est primordial de s’assurer que la stratégie employée permette de converger vers une solution physiquement acceptable. En particulier, il est préférable de suivre l’évolution des paramètres affinés à chaque étape du calcul. Par ailleurs, l’interface graphique Winplotr dans laquelle est incorporé le programme Fullproff permet de visualiser le diagramme calculé en parallèle avec la figure expérimentale après chaque étape. Les différents paramètres affinés sont énoncés ci-dessous.

L’intensité du bruit de fond est déterminée à partir d’une interpolation linéaire sur 20 à 25 points du diffractogramme répartis entre les raies sur l’ensemble du domaine angulaire.

Les structures cristallines (paramètres de maille et position des atomes) des phases  $\gamma$  et  $\alpha$  de l’indométhacine sont connues [12, 13] ; elles sont décrites au chapitre 2 et sont utilisées comme modèles cristallographiques de départ. Les paramètres (longueurs et angles) de la maille cristalline sont affinés indépendamment. La symétrie de la phase  $\gamma$  est triclinique, ce qui nécessite l’affinement de 6 paramètres de maille (3 longueurs et 3 angles). Dans le cas de la phase  $\alpha$ , la maille est monoclinique, 4 paramètres sont par conséquent ajustés (3 longueurs distances et un seul angle).

En ce qui concerne l’affinement de la position des atomes dans la maille, les molécules sont maintenues rigides. La possibilité leur est toutefois donnée de se translater et de tourner autour de leur centre de gravité. La structure de la phase  $\gamma$  ne présente qu’une seule molécule dans l’unité asymétrique ; 6 paramètres sont donc ajustés, trois pour les degrés de translation et trois autres pour les degrés de rotation. La phase  $\alpha$  possède quant à elle trois molécules dans l’unité asymétrique. Pour éviter la divergence de l’affinement, la translation suivant

l'axe hélicoïdal est bloquée. Il reste 5 paramètres de position pour chaque molécule, soit 15 au total. Pour chacune des phases, le même facteur d'agitation thermique isotrope est attribué à tous les atomes d'une même molécule afin de réduire le nombre de paramètres.

Pour affiner le profil des raies, on considère que les effets de taille et de déformation sont anisotropes. Dans le cas de la phase  $\gamma$  de l'indométhacine, les affinements requièrent 21 paramètres ajustables pour modéliser le profil des raies. Pour les effets de taille, le terme  $F(S_z)$  (relation II.12) fait intervenir 6 coefficients non nuls à l'ordre 2. Pour les effets de déformation, le terme  $D_{ST}$  (relation II.18) fait intervenir quant à lui 15 paramètres. En ce qui concerne la phase  $\alpha$  de l'indométhacine, l'affinement des profils des raies nécessite 9 paramètres relatifs aux effets de taille et 9 autres paramètres relatifs aux effets de déformation, soit 18 au total.

Par ailleurs, 2 paramètres relatifs aux orientations préférentielles (fonction de March et Dollase) sont ajoutés ainsi que 2 paramètres pour modéliser l'asymétrie des raies.

En tout, ce sont entre 60 et 66 paramètres qui sont affinés successivement pour chacune des figures de diffraction.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] H.M. Rietveld, *A profile refinement method for nuclear and magnetic structures*, J. Appl. Cryst, **2** (1969), 65-71.
- [2] R.J. Hill, R.X. Fischer, *Profile agreement indices in Rietveld and pattern-fitting analysis*, J. Appl. Cryst., **23** (1990), 462-468.
- [3] T.H. de Keijser, J.I. Langford, E.J. Mittemeijer, A.B.P. Vogels, *Use of the Voigt function in a single-line method for the analysis of X-ray diffraction line broadening*, J. Appl. Cryst., **15** (1982), 308-314.
- [4] P. Thompson, C.E. Cox, J.B. Hastings, *Rietveld refinement of Debye-Scherrer Synchrotron X-ray data from Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>*, J. Appl. Cryst, **20** (1987), 79-83.
- [5] G. Caglioti, A. Paoletti, F.P. Ricci, *Choice of collimators for a crystal spectrometer for neutron diffraction*, Nucl. Instrum., **3** (1958), 223-228.
- [6] N.C. Popa, *The (hkl) dependence of diffraction line broadening caused by strain and size for all Laue group in Rietveld refinement*, J. Appl. Cryst., **31** (1998), 176-180.
- [7] P.W. Stephens, *Phenomenological model of anisotropic peak broadening in powder diffraction*, J. Appl. Cryst., **32** (1999), 281-289.
- [8] J. Rodriguez-Carjaval, PROGRAM FullProf.2k (Version 1.9c – May 2001-LLB JRC).
- [9] J.F. Béjar, G.J. Baldinozzi, *Modeling of line-shape asymmetry in powder diffraction*, J.Appl.Cryst, **26** (1993), 128-129.
- [10] W.A. Dollase, *Correction of intensities for preferred orientations in powder diffractometry: application of the March model*, J.Appl.Cryst, **19** (1986), 267-272.
- [11] E. Jansen, W. Schäffer, G. Will, *R values in analysis of powder diffraction data using Rietveld Refinement*, J. Appl. Cryst., **27** (1994), 492-496.
- [12] T.J. Kistenmacher, R.E. Marsh, *Crystal and molecular structure of an antiinflammatory agent : Indomethacin, (...)*, J. of Amer. Chem. Soc., **94-4** (1972), 1340-1345.
- [13] X. Chen, K.R. Morris, U.J. Griesser, S.R. Byrn, J.G. Stowell, *Reactivity Differences of indomethacin solid forms with ammonia gas*, J. Amer. Chem. Soc., **124** (2002), 15012-15019.

**ANNEXE 3 :**  
**MESURES CALORIMETRIQUES**

## ANNEXE 3 : MESURES CALORIMETRIQUES

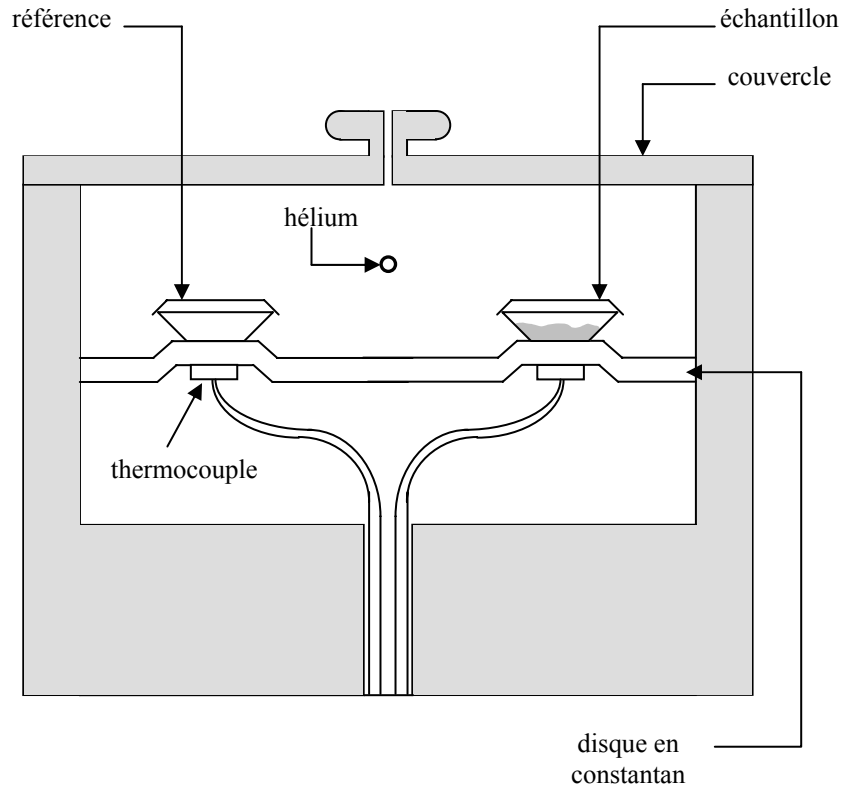
Dans cette partie, nous présentons les appareils utilisés pour mesurer les caractéristiques thermodynamiques de nos échantillons. Nous rappelons brièvement le principe de la DSC conventionnelle pour ensuite présenter celui de la DSC à modulation de température en montrant l'intérêt de cette technique pour nos investigations expérimentales.

### **1 LA CALORIMETRIE DIFFERENTIELLE A BALAYAGE (DSC)**

La calorimétrie différentielle à balayage, ou DSC (pour Differential Scanning Calorimetry), permet d'accéder aux principales grandeurs thermodynamiques des matériaux à partir de la mesure du flux de chaleur absorbé ou dégagé par un échantillon soumis à un balayage linéaire en température ou maintenu en isotherme.

L'appareil que nous avons principalement utilisé est la DSC 2920 de chez TA Instrument équipée d'un compresseur réfrigérant (Refrigerated Cooling System) qui permet de réaliser des mesures entre  $-60^{\circ}\text{C}$  et  $400^{\circ}\text{C}$ . Nous disposons également d'un modèle plus récent du même constructeur, la DSC Q1000 qui offre la possibilité de réaliser des balayages sur un intervalle plus étendu :  $[-80^{\circ}\text{C}, 550^{\circ}\text{C}]$ . De plus, le principe de la mesure du flux de chaleur est amélioré, ce qui permet notamment d'obtenir une meilleure précision sur la valeur de la chaleur spécifique. Ces deux appareils peuvent également fonctionner en mode modulé (cf. § 2 de cette annexe).

La cellule de mesure de la DSC 2920 est schématisée sur la figure 1. L'échantillon de quelques milligrammes est placé dans un creuset en aluminium. Un creuset vide sert de référence. L'appareil fonctionne suivant le principe de l'analyseur thermique différentiel, c'est à dire que l'échantillon et la référence sont placés dans le même four. Le fond de la cellule est constitué d'un disque thermoélectrique en constantan muni de deux coupelles sur lesquelles sont disposés les creusets. Le flux de chaleur est calculé à partir de la différence entre les températures de l'échantillon et de la référence mesurées, à chaque instant, à l'aide de capteurs thermiques situés sous chacune des coupelles. Un balayage continu à l'hélium améliore les transferts de chaleur et l'homogénéité de la température dans la cellule. En outre, il permet d'évacuer d'éventuels éléments oxydants ou polluants comme l'humidité.



**Figure 1 :** Une représentation schématique de la cellule de mesure de la DSC 2920. Un échantillon et une référence inerte sont disposés dans un même four. A chaque instant, la mesure de leur température est assurée par des capteurs situés juste en dessous des coupelles, ce qui permet d'en déduire le flux de chaleur absorbé ou dégagé par l'échantillon. Un balayage d'hélium améliore les transferts de chaleur et permet d'homogénéiser la température de la cellule.

Dans une expérience conventionnelle, la température du four varie linéairement avec le temps. Lorsqu'un matériau est soumis à une variation de température, il échange avec la source d'énergie, un flux de chaleur qui est proportionnel à sa chaleur spécifique  $C_p$ . Par ailleurs, certaines transformations, notamment celles impliquant une chaleur latente ou le rattrapage de l'enthalpie au réchauffage d'un verre, engendrent un flux de chaleur supplémentaire, noté  $\dot{Q}_{cin}(T,t)$ , qui vient perturber le retour à l'équilibre thermique du système. Par conséquent, le flux de chaleur  $\dot{Q}(t)$  mesuré avec une DSC conventionnelle contient deux contributions intrinsèquement mélangées et dont il est parfois difficile de faire la distinction :

$$\dot{Q}(t) = \frac{dQ}{dt} = qC_p(q,T) + \dot{Q}_{cin}(T,t) \quad (\text{III.1})$$

$q$  est la vitesse de balayage. Nous allons montrer que la DSC à modulation de température permet de séparer ces deux contributions.

## 2 LA DSC A MODULATION DE TEMPERATURE (TMDSC)

Dans cette partie, nous rappelons les éléments nécessaires à l'exploitation des signaux fournis par la DSC à modulation de température (TMDSC) dans le cadre de notre étude. Une description plus complète de cette technique est donnée par exemple dans les références 1 à 4.

### 2.1 DEFINITION D'UNE SUCEPTIBILITE COMPLEXE

Une expérience de TMDSC consiste à appliquer une petite modulation sinusoïdale de température d'amplitude  $A$  et de pulsation  $\omega$  en plus de la rampe linéaire d'une DSC conventionnelle. La température du four en fonction du temps peut donc s'écrire :

$$T_b(t) = T_i + qt + A\sin(\omega t) \quad (\text{III.2})$$

Où  $T_i$  est la température initiale et  $q$  la vitesse moyenne de balayage. Les périodes de modulation accessibles vont de 20 à 100 secondes (120 secondes pour la DSC Q1000). De même que pour une expérience de DSC conventionnelle, la perturbation apportée à l'échantillon correspond aux changements de température, c'est à dire à la vitesse de balayage :

$$\dot{T}_b(t) = q + T_0 \cos(\omega t) \quad (\text{III.3})$$

où  $T_0 = A\omega$ .

Les oscillations de température entraînent, en réponse, un flux de chaleur modulé de même période, mais éventuellement déphasé. Il peut s'écrire sous la forme suivante :

$$\dot{Q}(t) = qCp(q, \bar{T}) + \dot{Q}_{cin}(\bar{T}, t) + \dot{Q}_0(\omega) \cos(\omega t - \varphi) \quad (\text{III.4})$$

où  $\bar{T} = qt$  est la température moyenne.

- Les deux premiers termes sont analogues à ceux produits par une expérience de DSC conventionnelle. Ils correspondent à la moyenne temporelle du flux de chaleur, calculée à l'aide de la transformée de Fourier du signal. Ce flux de chaleur moyen est strictement identique à celui d'une DSC conventionnelle obtenu avec la même vitesse de balayage.

- Si les oscillations de température ne sont pas trop importantes, la partie purement modulée du signal (dernier terme de la relation III.4) peut être interprétée dans le cadre de l'approximation de la réponse linéaire.

En utilisant la notation complexe, on peut écrire :



$$\dot{Q}_{\text{mod}} = \dot{Q}_0(\omega) \cos(\omega t + \varphi) = \text{Re}(\dot{Q}_{\text{mod}}^* e^{-i\omega t}) \quad (\text{III.5})$$

De même, la perturbation peut se mettre sous la forme suivante :

$$\dot{T}_{\text{mod}} = \dot{T}_0 \cos \omega t = \text{Re}(\dot{T}_0 e^{-i\omega t}) \quad (\text{III.6})$$

On peut de cette manière définir une susceptibilité complexe comme étant le rapport des amplitudes complexes de la réponse et de la perturbation :

$$\chi^*(\omega) = \frac{\dot{Q}_{\text{mod}}^*}{\dot{T}_0} \quad (\text{III.7})$$

dont le module est facilement accessible à partir des signaux fournis par l'appareil. Il correspond, en effet, au rapport entre l'amplitude des oscillations du flux de chaleur et celle de la modulation de température :

$$|\chi^*(\omega)| = \frac{\dot{Q}_0}{\dot{T}_0} \quad (\text{III.8})$$

Cette susceptibilité contient deux termes :

$$\chi^*(\omega) = C_p^*(\omega) + \chi_{\text{cin}}^*(\omega) \quad (\text{III.9})$$

- $C_p^*(\omega)$  se définit comme étant la chaleur spécifique complexe du matériau. En l'absence de processus cinétique, elle caractérise la manière dont l'échantillon répond à la perturbation sinusoïdale de température, c'est à dire aux changements de la vitesse de balayage.
- $\chi_{\text{cin}}^*(\omega)$  est reliée à la partie du flux de chaleur modulé associée aux transformations cinétiques telles que les cristallisations ou les relaxations structurales. Elle est purement imaginaire.

Si l'échelle des temps caractéristiques de l'expérience n'intervient pas, c'est à dire si l'on ne se trouve pas dans le domaine de la transition vitreuse,  $C_p^*(\omega)$  se confond avec la chaleur spécifique statique usuelle  $C_p$ . De plus, si aucun processus cinétique n'intervient alors  $\chi_{\text{cin}}^*(\omega) = 0$  et  $|\chi^*| = C_p$ . La TMDSC fournit donc une mesure de la chaleur spécifique d'un matériau au cours d'un seul balayage en température.

## 2.2 FLUX DE CHALEUR « REVERSIBLE » ET « NON REVERSIBLE »

A partir de l'estimation de la chaleur spécifique décrite ci-dessus, il a été proposé de décomposer le flux de chaleur moyen en deux contributions. La première, dite « réversible » (R.), correspond à la réponse de l'échantillon en terme de capacité calorifique. Elle s'obtient à partir de l'expression suivante :

$$\langle \dot{Q}(t) \rangle_R = q \frac{\dot{Q}_0}{T_0} = q |\chi^*(\omega)| \quad (\text{III.10})$$

Loin de tout événement cinétique, la composante réversible est simplement proportionnelle à la chaleur spécifique du matériau. L'autre composante dite « non réversible » (N.R.) est supposée ne contenir que les contributions cinétiques de la réponse thermique. Elle est simplement obtenue en retirant la part réversible du flux de chaleur moyen :

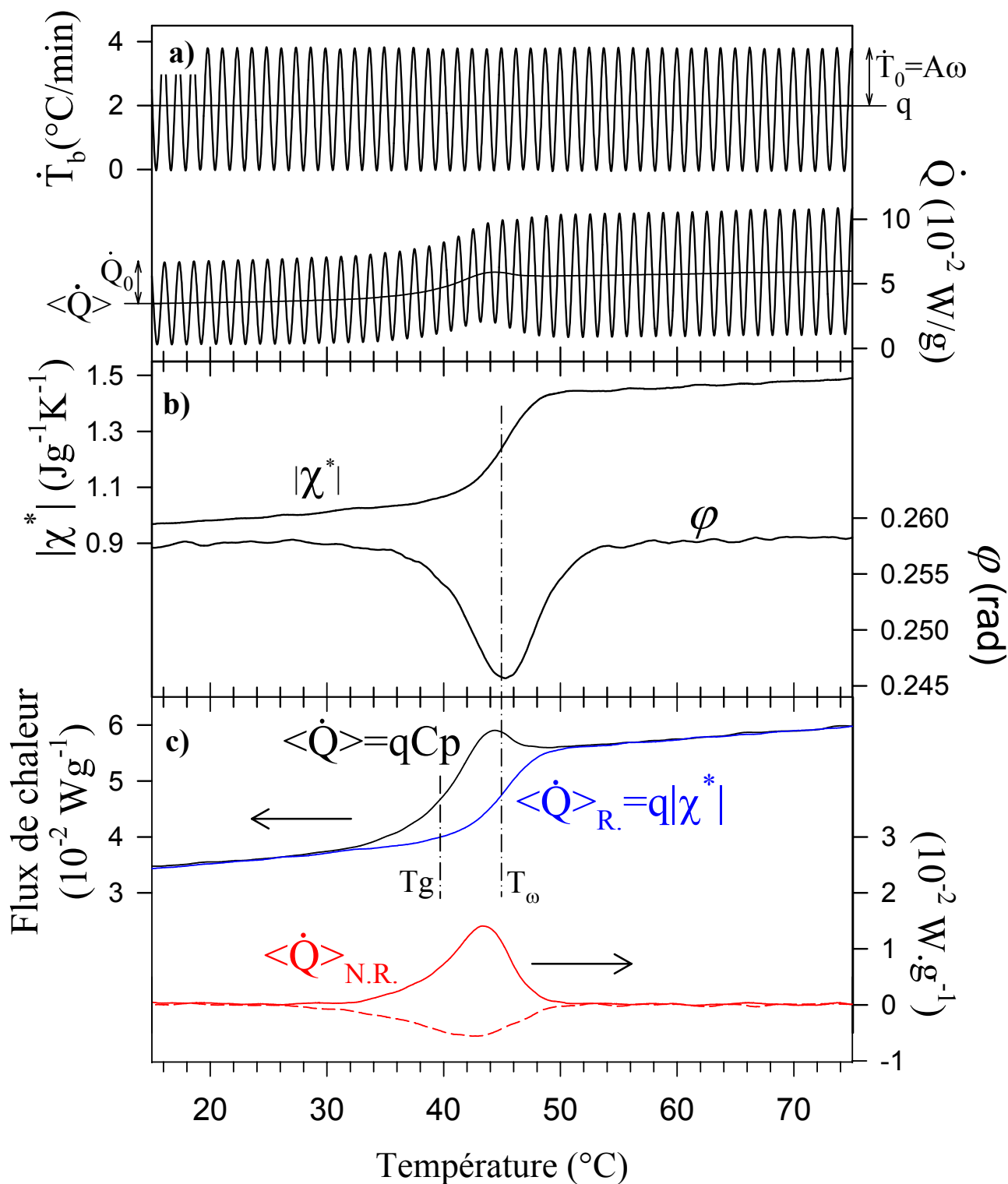
$$\langle \dot{Q}(t) \rangle_{N.R.} = \langle \dot{Q}(t) \rangle - \langle \dot{Q}(t) \rangle_R \quad (\text{III.11})$$

Dans le paragraphe suivant, nous allons examiner ces signaux dans le cas de l'indométhacine amorphe.

## 2.3 PRESENTATION DES SIGNAUX DE LA TMDSC

La figure 2 montre les différents signaux fournis par la DSC à modulation au réchauffage du verre d'indométhacine préparé en refroidissant le cristal fondu avec une vitesse de 2°C/min jusqu'à 5°C ( $T_g \approx 42^\circ\text{C}$ ).

La figure 2-a montre la dérivée par rapport au temps de la température. Il s'agit de la perturbation appliquée à l'échantillon. La vitesse moyenne de balayage est de 2°C/min. L'amplitude et la période des oscillations de température sont respectivement  $A = 0.212^\circ\text{C}$  et  $\omega / 2\pi = 40$  s. Avec ces paramètres, la vitesse de balayage est positive à tout instant, oscillant entre 0 et 4°C/min. Ainsi, malgré les oscillations de température, l'échantillon est continuellement réchauffé. Le flux de chaleur modulé et sa valeur moyenne sont également représentés sur la figure. L'augmentation de l'amplitude des oscillations dans le liquide métastable est le reflet direct de l'augmentation de chaleur spécifique à la transition vitreuse.



**Figure 2 :** L'évolution en température des principaux signaux de la TMDSC obtenus au réchauffage du verre d'indométhacine. Les paramètres expérimentaux sont :  $q = 2^\circ\text{C} / \text{min}$ ,  $A = 0.212^\circ\text{C}$  et  $\omega / 2\pi = 40\text{s}$ . a) La vitesse de balayage modulée et le flux de chaleur modulé. b) Le module de la susceptibilité complexe et le déphasage entre les oscillations du flux de chaleur et celles de la température. c) Le flux de chaleur moyen avec les composantes réversibles et non réversibles obtenues à partir de la susceptibilité complexe. La courbe en traits discontinus représente le flux de chaleur non réversible enregistré au refroidissement du liquide avec les mêmes paramètres de modulation.

La figure 2-b représente l'évolution en température du module de  $|\chi^*|$  et du déphasage  $\varphi$  entre les oscillations du flux de chaleur et celles de la vitesse de balayage. Nous avons vu que la susceptibilité caractérise la réponse de l'échantillon à la modulation de température.

➤ Loin de la transition vitreuse, l'échelle des temps caractéristiques de l'expérience n'intervient pas et  $|\chi^*|$  se confond avec  $C_p(T)$ . La procédure d'étalonnage de la chaleur spécifique est décrite au paragraphe suivant.

➤ Dans le domaine de la transition vitreuse, la courbe de la susceptibilité présente un accident similaire à un saut de  $C_p$  à une température notée  $T_\omega$ . Il traduit le fait que l'échelle des temps propres de la modulation est de l'ordre de grandeur de celle des temps caractéristiques  $\tau$  des relaxations structurales dans l'état amorphe ( $\omega\tau = 1$  à la température  $T_\omega$ ). Par conséquent, la valeur de  $T_\omega$  est fonction de la fréquence de la modulation et diffère de celle de  $T_g$  qui dépend de la vitesse moyenne de balayage.  $T_g$  est mesurée sur le flux de chaleur moyen (figure 2-c).

➤ Au voisinage de  $T_\omega$ , le croisement des échelles de temps propres à l'expérience, d'une part, et aux relaxations structurales, d'autre part, induit un déphasage entre les oscillations du flux de chaleur et celles de la vitesse de balayage. Ce phénomène se traduit par l'apparition d'un pic à  $T_\omega$  sur la courbe du déphasage. Le fait que  $\varphi$  reste non nul loin de la transition vitreuse est attribué aux transferts de chaleur entre le calorimètre et l'échantillon. Il peut être corrigé, selon une méthode proposée par Weyer et al [5] qui consiste à soustraire une courbe proportionnelle à la chaleur spécifique à celle de  $\varphi(T)$  de manière à ce que le déphasage soit nul de part et d'autre de la transition vitreuse.

Les flux de chaleur réversible et non réversible, obtenus à partir des relations III.10 et III.11 sont représentés sur la figure 2-c. La courbe du flux réversible est proportionnelle à celle de la susceptibilité et présente donc un saut à  $T_\omega$ . A la transition vitreuse, la part non réversible présente un pic relié à la relaxation de l'enthalpie dans le verre. Nous allons montrer qu'il contient aussi une partie réversible qui doit être corrigée.

Sur la figure 2-c, nous avons représenté en traits discontinus, le flux de chaleur non réversible obtenu au refroidissement du liquide dans les mêmes conditions expérimentales (vitesse de balayage et paramètres de modulation). Dans ce cas, aucun processus cinétique lié

au vieillissement du verre sous  $T_g$  ne peut intervenir. La courbe fait cependant apparaître un pic au voisinage de la transition vitreuse. Il provient de la différence entre les échelles de temps associées à  $|\chi^*|$  et à  $\langle \dot{Q} \rangle$  qui induit un décalage entre les positions du saut de  $C_p$  sur le flux de chaleur moyen et sur la partie réversible. Cette contribution devra être retirée du flux de chaleur non réversible mesuré au réchauffage pour obtenir une estimation correcte de l'énergie correspondant aux relaxations enthalpiques dans le verre.

Cette figure montre donc que la DSC à modulation de température permet d'extraire la partie cinétique du flux de chaleur qui est due au rattrapage de l'enthalpie lors d'une transition vitreuse. De même, au chapitre 5 de ce mémoire, cette technique permet d'interpréter les courbes de DSC lorsqu'un processus de cristallisation se produit juste au-dessus de  $T_g$ .

## 2.4 CALIBRAGE DE LA DSC A MODULATION

Trois étapes de calibrage sont requises pour obtenir des mesures correctes avec la DSC modulée. Les deux premières sont communes avec la DSC conventionnelle :

- La ligne de base est calibrée avec le four vide, en effectuant une rampe linéaire en température à la vitesse choisie pour les expériences, sur l'ensemble du domaine de température utilisé.

- La température et l'enthalpie sont étalonnées à partir du pic de fusion de l'indium ( $T_m = 156.60^\circ\text{C}$ ,  $\Delta H_m = 28.71\text{J.g}^{-1}$ ) enregistré avec la même vitesse de balayage.

- Après avoir effectué les deux étapes précédentes, la chaleur spécifique est calibrée en effectuant une rampe modulée sur un échantillon de saphir avec les paramètres choisis pour les expériences (vitesse moyenne de balayage, période et amplitude de la modulation). La constante d'étalonnage s'obtient à toute température en faisant le rapport de  $|\chi^*|$  mesuré (cf. paragraphe 2.1) sur la chaleur spécifique théorique de l'échantillon.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Reading, A. Luget, R. Wilson, *Modulated differential scanning calorimetry*, *Thermoch. Acta*, **238** (1994), 295-307.
- [2] B. Wunderlich, Y. Jin, A. Boller, *Mathematical description of differential scanning calorimetry based on periodic temperature modulation*, *Thermch. Acta*, **238** (1994), 277-293.
- [3] K.J. Jones, I. Kinshott, M. Reading, A.A. Lacey, C. Nikolopoulos, H.M. Pollock, *The origin and the interpretation of the signals of MTDSC*, *Thermoch. Acta*, **304-305** (1997), 187-199.
- [4] O. Bustin, M. Descamps, *Slow structural relaxations of glass-forming maltitol by modulated DSC calorimetry*, *J. Chem. Phys.*, **110-22** (1999), 10982-10992.
- [5] S. Weyer, A. Hensel, C. Schick, *Phase angle correction for TMDSC in the glass transition region*, *Thermoch. Acta*, **304-305** (1997), 267-275.

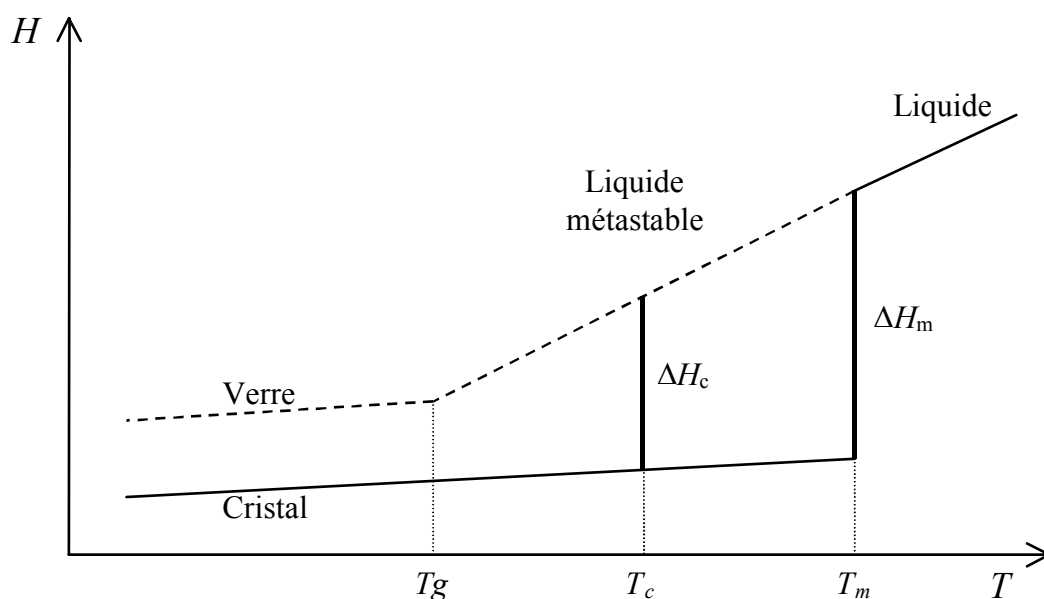
**ANNEXE IV :**

**DETERMINATION DE LA CRISTALLINITE**

**DES ECHANTILLONS PAR DSC**

## ANNEXE IV : DETERMINATION DE LA CRISTALLINITE DES ECHANTILLONS PAR DSC

Lorsqu'un échantillon partiellement amorphe recristallise totalement au réchauffage, la mesure de l'énergie dégagée permet de déterminer la cristallinité initiale de cet échantillon. L'enthalpie de l'exotherme observé est en effet proportionnelle à la quantité d'état amorphe qui recristallise. Cependant, la cristallinité n'est pas déterminée de manière correcte en effectuant simplement le rapport des enthalpies de recristallisation et de fusion.



**Figure 1** : une représentation schématique de l'évolution de l'enthalpie en fonction de la température.  $T_c$  et  $T_m$  sont respectivement les températures de cristallisation et de fusion,  $\Delta H_m$  et  $\Delta H_c$  sont les enthalpies correspondantes.

La figure 1 donne une représentation schématique de l'évolution en température de l'enthalpie pour les différentes phases d'un composé.  $T_c$  et  $T_m$  sont respectivement les températures de cristallisation et de fusion,  $\Delta H_m$  et  $\Delta H_c$  sont les enthalpies respectives des deux processus. La pente de la courbe représentative de  $H$ , qui correspond en fait à la chaleur spécifique, est plus importante pour le liquide que pour le cristal. Par conséquent, pour un échantillon totalement amorphe, l'enthalpie de recristallisation est forcément inférieure à celle de la fusion. Le rapport des deux enthalpies ne peut donc pas fournir une estimation correcte de la cristallinité initiale.

Pour obtenir une valeur plus précise de la fraction cristalline, la méthode consiste à calculer l'enthalpie de recristallisation  $\Delta H_c^{calc}(T_c)$  que l'on attend à la température  $T_c$  pour un



échantillon totalement amorphe. Le rapport entre l'enthalpie mesurée expérimentalement  $\Delta H_c^{mes}(T_c)$  et la valeur calculée correspond à la fraction de l'échantillon qui recristallise à  $T_c$ .

La cristallinité  $X$  est alors donnée par la relation suivante :

$$X = \left( 1 - \frac{\Delta H_c^{mes}(T_c)}{\Delta H_c^{calc}(T_c)} \right) \quad (IV.1)$$

$\Delta H_c^{calc}(T_c)$  peut être calculée à partir de l'enthalpie de fusion  $\Delta H_m$  [1] :

$$\Delta H_c^{calc}(T_c) = \Delta H_m - \int_{T_c}^{T_m} \Delta C_p(T) dT \quad (IV.2)$$

où  $T_m$  est la température de fusion et  $\Delta C_p(T) = C_{pl}(T) - C_{pc}(T)$  représente la différence entre la chaleur spécifique de la phase liquide et celle de la phase cristalline. Dans un cas simple où  $\Delta C_p$  est indépendant de la température (figure 1), cette expression se simplifie et l'on obtient :

$$\Delta H_c^{calc}(T_c) = \Delta H_m - \Delta C_p (T_m - T_c) \quad (IV.3)$$

En ce qui concerne l'indométhacine, l'évolution de  $\Delta C_p$  en fonction de la température (cf. chapitre 3) peut être modélisée de manière plus précise par la relation suivante :

$$\Delta C_p(T) = \Delta C_p(T_m) + k \ln\left(\frac{T_m}{T}\right) \quad (IV.4)$$

où  $\Delta C_p(T_m)$  est la différence entre la chaleur spécifique du liquide et celle du cristal au point de fusion, soit environ  $0.39 \text{ Jg}^{-1}\text{K}^{-1}$  et  $k$  une constante égale à environ 0.25. En combinant cette relation avec IV.1 et IV.2, la cristallinité initiale d'un échantillon d'indométhacine qui présente un endotherme de recristallisation au réchauffage à  $T_c$  est donnée par :

$$X = 1 - \frac{\Delta H_c^{mes}(T_c)}{\Delta H_m - (T_m - T_c)(k + \Delta C_p(T_m)) + kT_c \ln\frac{T_m}{T_c}} \quad (IV.5)$$

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] E.Y. Grantscharova, I.A. Avramov, I.S. Gutzow, *Thermodynamic behavior of amorphous and crystalline phenolphthalein*, Comptes rendus de l'Académie Bulgare des Sciences, **37-11** (1984), 96-98.

Ce mémoire présente une étude systématique des transformations de phases induites par broyage sur l'indométhacine, composé moléculaire à intérêt pharmaceutique.

Nous avons réalisé des expériences à intensité de broyage variable sur le cristal et le verre. A l'aide de résultats antérieurs à diverses températures, nous avons montré que diminuer la température est équivalent à augmenter l'intensité de la sollicitation. Ce comportement peut être rationalisé dans le cadre de la théorie des alliages forcés, établie initialement pour décrire les évolutions des alliages métalliques, sous broyage ou irradiation.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence la possibilité de manipuler mécaniquement l'état de vieillissement du verre. Des analyses microstructurales suggèrent que l'on puisse générer, par broyage, des amorphes différents qui recristallisent dans des variétés polymorphiques distinctes. Une image structurale de ce polymorphisme, liée à la présence de liaisons hydrogène, est proposée.