



**HAL**  
open science

# Cinétiques de transformations de produits pharmaceutiques sous broyage

Anthony Dupont

► **To cite this version:**

Anthony Dupont. Cinétiques de transformations de produits pharmaceutiques sous broyage. Génie chimique. Université de Lille, 2022. Français. NNT : 2022ULILR020 . tel-03935375

**HAL Id: tel-03935375**

**<https://theses.hal.science/tel-03935375>**

Submitted on 11 Jan 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Lille**

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

**UMR 8207 CNRS, Unité Matériaux Et Transformations**

**THÈSE**

Présentée par

Anthony DUPONT

Pour obtenir le grade de

**Docteur en Physique**

**Spécialité : Milieux denses, matériaux et composants**

**Cinétiques de transformations de produits  
pharmaceutiques sous broyage**

Date de soutenance le 10 mai 2022 devant le jury :

<b>Pr. Pierre Bordet</b>	<b>Université de Grenoble</b>	<b>Rapporteur</b>
<b>Dr. Maria Inês Ré</b>	<b>Ecole des mines d'Albi</b>	<b>Rapporteur</b>
<b>Dr. Denis Morineau</b>	<b>Université de Rennes</b>	<b>Examineur</b>
<b>Dr. Valérie Dupray</b>	<b>Université de Rouen</b>	<b>Examineur</b>
<b>Dr. Jean-François Willart</b>	<b>Université de Lille</b>	<b>Directeur de Thèse</b>
<b>Dr. Mathieu Guérain</b>	<b>Université de Lille</b>	<b>Co-encadrant de Thèse</b>





## Table des matières

Remerciements .....	7
CONTEXTE GÉNÉRAL DE L'ÉTUDE.....	9
CONTEXTE SPÉCIFIQUE DE L'ÉTUDE.....	11
ORGANISATION DE LA THÈSE.....	13
Références .....	15
Chapitre I : Rappels théoriques et bibliographiques .....	21
I.1 Généralités sur les états de la matière .....	23
I.1.1 Les états physiques .....	23
I.1.2 L'état amorphe .....	24
I.1.3 L'état cristallin et le polymorphisme .....	29
I.2 Transformations sous broyage de matériaux pharmaceutiques.....	33
I.2.1 Les matériaux pharmaceutiques.....	33
I.2.2 Le broyage .....	33
I.2.3 Théorie de la transformation sous broyage.....	34
I.2.4 Les cinétiques de transformations sous broyage.....	38
Références .....	42
Chapitre 2 : Techniques d'analyse et de préparation des échantillons.....	47
II.1 Broyage.....	49
II.1.1 Broyeur planétaire .....	49
II.1.2 Cryo-broyeur .....	51
II.2 Analyseur thermogravimétrique (ATG) .....	52
II.3 Calorimétrie différentielle à balayage .....	52

II.4	Diffraction des rayons X.....	56
II.4.1	Principe de la diffraction des rayons X .....	56
I.4.2	Diffractomètre utilisé et méthode d'enregistrement des diagrammes .....	57
II.4.3	Analyse des diffractogrammes par la méthode de Rietveld .....	59
II.4.4	Méthode de quantification de phase .....	62
II.4.5	Méthode de quantification de la part amorphe .....	63
II.4.6	Méthode de quantification des tailles de cristallites .....	65
II.5	Spectroscopie Raman .....	66
	Références .....	69
Chapitre III : Cinétique d'amorphisation sous broyage : le cas de l'hydrochlorothiazide (HCT)		
	.....	71
III.1	Caractéristiques physico-chimiques de l'hydrochlorothiazide.....	75
III.2.	Transformation de l'HCT sous broyage .....	79
III.3	Cinétiques d'amorphisation de l'HCT sous broyage.....	85
III.3.1.	Cinétique d'amorphisation sous broyage à température ambiante.....	85
III.3.2.	Cinétique d'amorphisation sous cryobroyage .....	89
	Conclusion .....	92
	Références .....	94
Chapitre IV : Cinétique de transformation polymorphique sous broyage d'un système monotrope : le sorbitol .....		97
IV.1	Caractéristiques physico-chimiques du sorbitol.....	101
IV.2.	Transformation du sorbitol sous broyage.....	108
IV.2.1	Broyage à température ambiante.....	109
IV.2.1	Cryo-broyage du sorbitol .....	110

IV.3. Cinétique de transformation polymorphique du sorbitol .....	114
IV.3.1 Détermination et allure de la cinétique de transformation polymorphique.....	114
IV.3.2 Évolutions microstructurales du sorbitol sous broyage .....	119
IV.3.3 Modélisation et simulation de la cinétique de transformation polymorphique...	121
Conclusion.....	137
Références .....	140
Chapitre V : Cinétique de transformation polymorphique sous broyage d'un système énantiotrope : la glycine .....	143
V.1 Caractéristiques physico-chimiques de la glycine.....	145
V.2. Transformation de la glycine sous broyage .....	149
V.3 Cinétique de transformation de la glycine sous broyage .....	150
V.4 Évolution microstructurale de la glycine sous broyage .....	154
V.5 Simulation de la cinétique de transformation de la glycine.....	155
V.5.1 Modification de l'influence des cristallites voisines .....	156
V.5.2 Stabilité des cristallites $\alpha$ avec moins de voisin stabilisant.....	159
Conclusion.....	161
Références .....	163
Chapitre VI : Cinétiques de changements d'états physiques des mélanges sorbitol-HCT et sorbitol-PVP .....	165
VI.1 Le mélange sorbitol/HCT .....	168
VI.1.1 Effets du broyage sur l'état structural des mélanges sorbitol / HCT.....	168
VI.1.2 Courbe Gordon Taylor des mélanges sorbitol / HCT .....	174
VI.1.3 Validation de la méthode de quantification par diffraction des rayons X des différentes fractions amorphes et cristallines dans le mélange .....	176

VI.1.4. Cinétique de transformation du mélange sorbitol/HCT 50:50.....	179
VI.2 Le mélange Sorbitol/PVP.....	189
VI.2.1 Effets du broyage sur l'état structural des mélanges sorbitol / PVP.....	189
VI.2.2. Cinétique de transformation du mélange sorbitol/PVP 70:30 .....	190
VI.3 Conclusion.....	194
Conclusion générale et perspectives.....	197
Annexe 1 : Code Matlab des simulations .....	205
Annexe 2 : Publication relative au travail de thèse .....	207

## Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier mon directeur de thèse, le docteur Jean-François WILLART pour m'avoir offert l'occasion de me lancer dans ce long périple qu'est la thèse et de m'avoir guidé dans cette épreuve. Je vous remercie tout particulièrement pour votre patience à mon égard et du temps que vous avez consacré à me transmettre vos connaissances.

Dans un second temps, je remercie le docteur Mathieu GUERAIN qui a été mon co-encadrant de thèse, pour les connaissances que tu m'as transmises et pour la possibilité que tu m'as offerte d'enseigner avec toi à l'IUT.

Je remercie également le Dr Pierre BORDET ainsi que le docteur Maria-Inês RE d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse. De la même façon, je remercie le docteur Denis Morineau et le docteur Valérie DUPRAY pour avoir accepté d'être les examinateurs de ma thèse.

Je remercie également l'université de Lille ainsi que la région Hauts-de-France d'avoir financé cette thèse.

Je remercie aussi Florence DANEDE pour le temps qu'elle a pu me consacrer, son aide précieuse et sa gentillesse au quotidien.

J'en profite pour remercier également Laurent PACCOU, Yannick GUINET et Alain HEDOUX de m'avoir fait partager à la fois leurs connaissances scientifiques mais aussi leur expérience unique au sein du laboratoire.

Je remercie également les non permanents de l'équipe, les anciens, Benjamin, Tatiana, Luisa, Mansour et Jeanne pour m'avoir accueilli et pour avoir créé cette bonne ambiance au laboratoire au quotidien et les nouveaux, Basma, Charline et Simon grâce à qui la bonne ambiance a pu être perpétuée.

De manière générale, je remercie l'ensemble de l'équipe MMT de l'UMET.



Je remercie également l'ensemble de ma famille pour m'avoir supporté et même parfois écouté quand j'abordais le sujet de ma thèse.

Et enfin je tiens à remercier une nouvelle fois Basma, ma compagne, pour rendre mon quotidien plus heureux et pour m'avoir soutenu dans cette épreuve qu'est la thèse.

## CONTEXTE GÉNÉRAL DE L'ÉTUDE

Un médicament peut être considéré comme un matériau moléculaire principalement constitué d'un principe actif et d'un excipient. Le principe actif (par exemple l'ibuprofène, le paracétamol...) est un composé bioactif ayant un effet thérapeutique reconnu. C'est donc l'élément essentiel du médicament. L'excipient (sucre ou polymère par exemple) est inactif d'un point de vue thérapeutique mais il permet d'optimiser l'efficacité et la manipulation du médicament. Il est par exemple utilisé pour faciliter la compaction des comprimés, améliorer les propriétés de dissolution du principe actif, augmenter la stabilité physique et chimique du médicament pendant le stockage et protéger les biomolécules actives labiles des contraintes induites par les procédés industriels de fabrication des médicaments<sup>1-3</sup>.

Selon le mode de formulation, le principe actif contenu dans le médicament peut se trouver sous différentes formes physiques. Il peut notamment se trouver :

- dans sa forme cristalline stable.
- dans une forme polymorphique métastable<sup>4-6</sup>. Il s'agit de la même molécule de principe actif adoptant un ordre cristallin différent.
- dans un état amorphe, c'est-à-dire un état désordonné instable, dénué d'ordre à longue distance<sup>7-12</sup>.
- ou dispersé dans l'excipient à l'échelle moléculaire pour former un alliage moléculaire amorphe<sup>13-18</sup>.

Bien que constitués de la même molécule de principe actif, ces différents états physiques peuvent présenter des propriétés très différentes. Il est notamment reconnu que la forme physique du principe actif a une répercussion forte sur sa biodisponibilité, c'est-à-dire sur son efficacité thérapeutique<sup>9,19</sup>. On constate par exemple que la solubilité d'un principe actif dans les fluides du corps humain augmente avec l'enthalpie de Gibbs de sa forme physique. À l'inverse, une enthalpie plus élevée dégrade la stabilité physique et chimique du médicament réduisant sa durée de vie au stockage<sup>20-23</sup>. Les propriétés mécaniques du principe actif peuvent

également fortement varier d'une forme physique à l'autre avec des répercussions fortes sur l'aptitude à la compaction du matériau pour former des comprimés. A titre d'exemple, on peut citer les formes polymorphiques I et II du paracétamol qui sont respectivement difficilement et facilement compactables<sup>24,25</sup>.

La fabrication des médicaments fait généralement intervenir de nombreux processus (broyage<sup>26</sup>, température<sup>27</sup>, pression<sup>24,28</sup>, extrusion<sup>29</sup>, lyophilisation<sup>7,30</sup>, atomisation<sup>31,32</sup>...) susceptibles de modifier l'état structural du principe actif. Puisque les propriétés pharmacologiques du médicament sont très dépendantes de cet état physique, il est primordial de pouvoir maîtriser les transformations d'états engendrées par les processus industriels de fabrication<sup>33-36</sup>. Il faut par exemple s'assurer que les processus de fabrication n'induisent pas de transformations inopinées qui pourraient altérer les effets pharmacologiques ou la stabilité du médicament. À l'inverse, il peut être parfois nécessaire de mettre au point des processus de fabrication qui placent le principe actif dans un état structural optimum pour ses propriétés thérapeutiques. La manipulation, maîtrisée et contrôlée, de l'état physique du principe actif au cours des processus de fabrication apparaît donc comme un enjeu majeur actuel du génie pharmaceutique.

Parmi les processus de fabrication utilisés dans l'industrie pharmaceutique, le broyage mécanique est certainement celui qui entraîne les transformations structurales les plus variées<sup>37,38</sup>. Le broyage des poudres cristallines induit fréquemment des transformations polymorphiques<sup>39-41</sup> ou des amorphisations<sup>42-45</sup>. A l'inverse, le broyage d'une forme amorphe peut parfois engendrer une recristallisation vers des formes polymorphiques stables ou métastables<sup>46</sup>. Il a également été montré que le cobroyage de mélanges physiques peut conduire à des matériaux complexes tels que des alliages moléculaires amorphes<sup>47-49</sup> ou des cocristaux<sup>50-52</sup>. De plus, même lorsqu'il n'induit pas de changements structuraux, le broyage modifie inéluctablement la microstructure du matériau. Il induit en général une réduction de la taille des particules (et des cristallites) et génère de nombreux défauts cristallins. Ces changements microstructuraux peuvent alors déclencher des changements structuraux lors d'étapes de chauffage, qui ne se seraient pas produits dans l'échantillon non broyé<sup>53,54</sup>. Par exemple, de

nombreux matériaux amorphes recristallisent au chauffage lorsqu'ils sont préalablement très légèrement broyés alors qu'ils restent stables en l'absence de broyage.

De nombreuses études menées ces dernières années ont permis de rationaliser certaines de ces transformations sous broyage<sup>37,39,55-58</sup>. Il apparaît par exemple que les amorphisations se produisent principalement lorsque le broyage est réalisé en dessous de la température de transition vitreuse (Tg) du matériau<sup>47,59</sup> alors que les transformations polymorphiques se produisent plutôt lorsque le broyage est réalisé à une température supérieure à Tg<sup>47,58</sup>. Cette différence de comportement de part et d'autre de Tg suggère que les transformations sous broyage résultent d'une compétition entre une mise en désordre structural du matériau due à la diffusion balistique des molécules générée par les chocs mécaniques et la restauration de l'ordre cristallin due à la mobilité moléculaire d'origine thermique. L'absence de mobilité thermique sous Tg conduit donc à une amorphisation apparente du matériau. À l'inverse, la forte mobilité moléculaire au-dessus de Tg favorise la recristallisation, et donc une transformation polymorphique apparente si cette recristallisation se produit vers une forme cristalline différente de la forme de départ. La confrontation des propriétés structurales et thermodynamiques (polymorphisme et Tg par exemple) et des conditions de broyage (température et humidité par exemple) permettent donc d'anticiper la nature des transformations induites<sup>37</sup>. Par contre, les mécanismes microscopiques qui gouvernent ces transformations restent pour le moment très mal compris.

## CONTEXTE SPÉCIFIQUE DE L'ÉTUDE

La nature des états physiques obtenus sous broyage a déjà fait l'objet de nombreuses études mais très peu de travaux ont été réalisés jusqu'à présent sur les cinétiques des transformations sous broyage<sup>60,61</sup>. Cependant, l'examen des quelques cinétiques de transformation déjà reportées dans la littérature suggère quelques commentaires intéressants. Comme schématisé sur la Figure 1, il apparaît que les cinétiques d'amorphisation, obéissent généralement à une loi de type "relaxation exponentielle" (ex : tréhalose, chlorhexidine<sup>62</sup>, dexaméthasone<sup>54</sup>, lactulose<sup>63</sup>...) alors que les cinétiques de transformations polymorphiques ont généralement

une forme sigmoïdale caractérisée par un long temps d'incubation précédant une transformation rapide (ex : mannitol<sup>60</sup>, palmitate de chloramphénicol<sup>64</sup>...). Cette différence frappante de lois cinétiques reflète très certainement des mécanismes microscopiques de transformation différents (Figure 1).

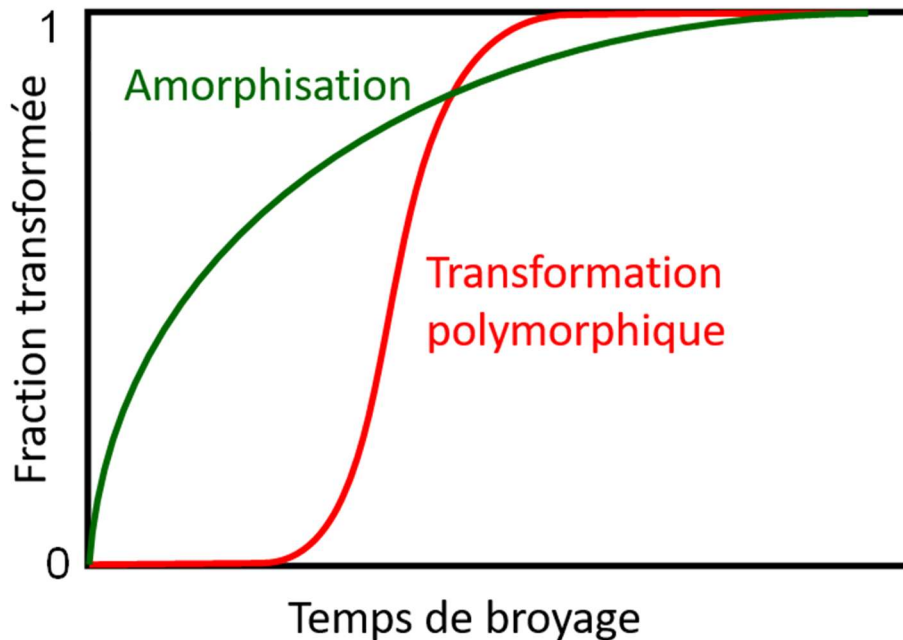


Figure 1: Schématisation de l'allure des cinétiques d'amorphisation et de transformation polymorphique sous broyage

L'objectif de cette thèse sera donc d'étudier en détail les cinétiques de transformations de phases sous broyage de quelques composés modèles pour tenter d'identifier les mécanismes microscopiques qui gouvernent ces transformations. Un large éventail de transformations concernant à la fois le broyage de composés purs et le cobroyage de mélanges physiques sera étudié. Pour les composés purs, il s'agira essentiellement d'amorphisations et de transformations polymorphiques et pour les mélanges physiques, de coamorphisations (totales ou partielles).

Les investigations seront principalement menées par DSC et diffraction des rayons X. De plus, dans certains cas, la pertinence des mécanismes de transformation suggérés par les résultats expérimentaux sera testée par des simulations phénoménologiques d'automates cellulaires capturant les traits essentiels du système expérimental. De nombreuses informations concernant

les mécanismes de transformation seront obtenues en étudiant l'influence des paramètres de broyage (tel que la température), d'ensemencements et des proportions des mélanges physiques sur les cinétiques de transformation.

## ORGANISATION DE LA THÈSE

Ce mémoire est organisé en 6 chapitres.

Le chapitre I sera consacré au rappel des notions théoriques nécessaires à la compréhension des travaux décrits dans le reste du manuscrit. Ces notions concernent en particulier les états cristallins et amorphe, les transformations ayant lieu sous broyage et les théories associées.

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

Le chapitre III concernera une étude de la cinétique d'amorphisation de l'hydrochlorothiazide sous broyage mécanique et l'influence de la température sur celle-ci.

Le chapitre IV propose une étude de la cinétique de transformation polymorphique du sorbitol sous broyage. Celle-ci sera suivie par des études de la cinétique avec ensemencement de la phase finale dans le mélange de départ et le détail d'un modèle visant à expliquer l'allure des cinétiques obtenues.

Le chapitre V décrit la cinétique d'un autre composé se transformant sous broyage, la glycine. Cette cinétique à l'allure éloignée de celle du sorbitol sera confrontée au même modèle que celui développé pour le sorbitol.

Enfin, le chapitre VI présente la cinétique de transformation de deux mélanges, un mélange sorbitol / hydrochlorothiazide et un mélange sorbitol / PVP. On distinguera dans chaque cas la cinétique de coamorphisation et la cinétique de transformation polymorphique du sorbitol dans le but de mettre en évidence une étape d'amorphisation transitoire du sorbitol au cours de sa transformation polymorphique sous broyage.



## Références

1. Levine H, Slade L 1992. Another View of Trehalose for Drying and Stabilizing Biological Materials. *BioPharm* 5:36.
2. Crowe L-M 2002. Lessons from nature: the role of sugars in anhydrobiosis. *Comparative Biochemistry and Physiology - Part A: Molecular & Integrative Physiology* 131(3):505-513.
3. Taylor LS, Zografi G 1998. Sugar-polymer hydrogen bond interactions in lyophilized amorphous mixtures. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 87(12):1615-1621.
4. Brittain HG. 1999. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. ed.: M. Dekker.
5. Bernstein J. 2008. *Polymorphism in Molecular Crystals*. ed.: Oxford University Press.
6. Yu L 2010. Polymorphism in Molecular Solids: An Extraordinary System of Red, Orange, and Yellow Crystals. *Accounts of Chemical Research* 43(9):1257-1266.
7. Craig DQM, Royall PG, Kett VL, Hopton ML 1999. The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: glassy drugs and freeze dried systems. *International-journal-of-pharmaceutics* 179(2):179-207.
8. Roberts CJ, Debenedetti PG 2002. Engineering pharmaceutical stability with amorphous solids. *AIChE Journal* 48(6):1140-1144.
9. Murdande SB, Pikal MJ, Shanker RM, Bogner RH 2010. Solubility advantage of amorphous pharmaceuticals: I. A thermodynamic analysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99(3):1254-1264.
10. Suga H 2000. Prospects of materials science: From crystalline to amorphous solids. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 60(3):957-974.
11. Descamps M, Dudognon E, Willart JF. The Amorphous State. In Raumer RHaMv, editor *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, ed.
12. Elliott SR. 1990. *Physics of Amorphous Materials*. ed.: Longman Scientific & Technical.
13. Huang Y, Dai W-G 2014. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 4(1):18-25.



14. Baird JA, Taylor LS 2012. Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques. *Advanced Drug Delivery Reviews* 64(5):396-421.
15. Patel RC, Masnoon S, Patel MM, Patel NM 2009. Formulation strategies for improving drug solubility using solid dispersions. *Pharmaceutical Reviews* 7(6).
16. Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P 2007. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discovery Today* 12(23-24):1068-1075.
17. Leuner C, Dressman J 2000. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50(1):47-60.
18. Chiou WL, Riegelman S 1971. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 60(9):1281-1302.
19. Babu NJ, Nangia A 2011. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. *Crystal Growth & Design* 11(7):2662-2679.
20. Romanini M, Lorente M, Schammé B, Delbreilh L, Dupray V, Coquerel G, Tamarit JL, Macovez R 2018. Enhancement of the Physical and Chemical Stability of Amorphous Drug–Polymer Mixtures via Cryogenic Comilling. *Macromolecules*.
21. Loftsson T. 2014. *Drug Stability for Pharmaceutical Scientists*. ed.: Academic Press.
22. Kothari K, Ragoonanan V, Suryanarayanan R 2014. Influence of molecular mobility on the physical stability of amorphous pharmaceuticals in the supercooled and glassy states. *Molecular Pharmaceutics* 11(9):3048-3055.
23. Graeser KA, Patterson JE, Rades T 2008. Physical stability of amorphous drugs: Evaluation of thermodynamic and kinetic parameters. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 60:116.
24. Boldyreva EV, Shakhtshneider TP, Ahsbahs H, Sowa H, Uchtmann H 2002. Effect of high pressure on the polymorphs of paracetamol. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 68(2):437-452.
25. Nichols G, Frampton CS 1998. Physicochemical Characterization of the Orthorhombic Polymorph of Paracetamol Crystallized from Solution. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 87(6):684-693.
26. Fisher ES. 2006. Milling of Active Pharmaceutical Ingredients. In Swarbrick J, editor

Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, ed., New York, NY, USA; London, UK: Taylor & Francis. p 2339-2351.

27. Zeitler JA, Newnham DA, Taday PF, Threlfall TL, Lancaster RW, Berg RW, Strachan CJ, Pepper M, Gordon KC, Rades T 2006. Characterization of temperature-induced phase transitions in five polymorphic forms of sulfathiazole by terahertz pulsed spectroscopy and differential scanning calorimetry. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 95(11):2486-2498.
28. Juban A, Briançon S, Puel F 2016. Processing-induced-transformations (PITs) during direct compression: Impact of tablet composition and compression load on phase transition of caffeine. *International-journal-of-pharmaceutics* 501(1–2):253-264.
29. Crowley MM, Zhang F, Repka MA, Thumma S, Upadhye SB, Battu SK, McGinity JW, Martin C 2007. Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 33(9):909-926.
30. Franks F, Auffret T. 2007. *Freeze-drying of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals: Principles and practice*. ed., Cambridge: The Royal Society of Chemistry.
31. Davis M, Walker G 2018. Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Journal of Controlled Release* 269:110-127.
32. Singh A, Van den Mooter G 2016. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. *Advanced Drug Delivery Reviews* 100:27-50.
33. . Processing-induced Phase Transformations and Their Implications on Pharmaceutical Product Quality. *Polymorphism*, ed. p 333-364.
34. Qi S. 2016. Processing-Induced Disorder in Pharmaceutical Materials. *Disordered Pharmaceutical Materials*, ed.: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. p 467-490.
35. Price R, Young P 2005. On the physical transformations of processed pharmaceutical solids. *Micron* 36(6):519-524.
36. Debnath S, Suryanarayanan R 2004. Influence of Processing-Induced Phase Transformations on the Dissolution of Theophylline Tablets. *AAPS PharmSciTech* 05(01):e8.
37. Willart JF, Descamps M 2008. Solid State Amorphization of Pharmaceuticals. *Molecular Pharmaceutics* 5(6):905-920.
38. Brittain HG 2002. Effects of mechanical processing on phase composition. *Journal of*

Pharmaceutical Sciences 91(7):1573-1580.

39. Linol J, Coquerel G 2007. Influence of high energy milling on the kinetics of the polymorphic transition from the monoclinic form to the orthorhombic form of ( $\pm$ )-5-methyl-5-(4'-methylphenyl)hydantoin. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 90(2):367-370.
40. Linol J, Morelli T, Petit M-N, Coquerel G 2007. Inversion of the Relative Stability between Two Polymorphic Forms of ( $\pm$ ) Modafinil under Dry High-Energy Milling: Comparisons with Results Obtained under Wet High-Energy Milling. *Crystal Growth & Design* 7(9):1608-1611.
41. Willart J, Lefebvre J, Danede F, Comini S, Looten P, Descamps M 2005. Polymorphic transformation of the  $\Gamma$ -form of  $\alpha$ -sorbitol upon milling: structural and nanostructural analyses. *Solid State Communications* 135(8):519-524.
42. Tsukushi I, Yamamuro O, Suga H 1991. Solid state amorphization and glass transition of tri-O-methyl- $\beta$ -cyclodextrin. *Journal of Thermal Analysis* 37(7):1359-1371.
43. Willart JF, Durand M, Briggner LE, Marx A, Danède F, Descamps M 2013. Solid-state amorphization of linaprazan by mechanical milling and evidence of polymorphism. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 102(7):2214-2220.
44. Caron V, Willart JF, Lefort R, Derollez P, Danède F, Descamps M 2011. Solid state amorphization kinetic of alpha lactose upon mechanical milling. *Carbohydrate Research* 346(16):2622-2628.
45. Tsukushi I, Yamamuro O, Matsuo T 1995. Solid state amorphization of organic molecular crystals using a vibrating mill. *Solid State Communications* 94(12):1013-1018.
46. Desprez S, Descamps M 2006. Transformations of glassy indomethacin induced by ball-milling. *Journal of Non-Crystalline Solids* 352(42-49):4480-4485.
47. Willart JF, Descamps N, Caron V, Capet F, Danede F, Descamps M 2006. Formation of lactose-mannitol molecular alloys by solid state vitrification. *Solid State Communications* 138(4):194-199.
48. Nagahama M, Suga H 2002. Molecular alloys formed by solid-state vitrification. *Journal of Molecular Liquids* 95(3):261-284.
49. Nagahama M, Suga H, Andersson O 2000. Formation of molecular alloys by solid-state

vitrification. *Thermochimica Acta* 363(1-2):165-174.

50. Jayasankar A, Somwangthanaroj A, Shao ZJ, Rodríguez-Hornedo N 2006. Cocrystal Formation during Cogrinding and Storage is Mediated by Amorphous Phase. *Pharmaceutical Research* 23(10):2381-2392.

51. Friščić T, Jones W 2009. Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding. *Crystal Growth & Design* 9(3):1621-1637.

52. Friscic T, Fabian L, Burley JC, Jones W, Motherwell WDS 2006. Exploring cocrystal?cocrystal reactivity via liquid-assisted grinding: the assembling of racemic and dismantling of enantiomeric cocrystals. *Chemical Communications* (48):5009.

53. Latreche M, Willart JF, Guerain M, Hédoux A, Danède F 2019. Using Milling to Explore Physical States: The Amorphous and Polymorphic Forms of Sulindac. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.

54. Oliveira PFM, Willart J-F, Siepmann J, Siepmann F, Descamps M 2018. Using Milling To Explore Physical States: The Amorphous and Polymorphic Forms of Dexamethasone. *Crystal Growth & Design* 18(3):1748-1757.

55. Descamps M, Willart JF 2016. Perspectives on the amorphisation/milling relationship in pharmaceutical materials. *Advanced Drug Delivery Reviews* 100:51-66.

56. Dujardin N, Willart J, Dudognon E, Hedoux A, Guinet Y, Paccou L, Chazallon B, Descamps M 2008. Solid state vitrification of crystalline  $\alpha$  and  $\beta$ -D-glucose by mechanical milling. *Solid State Communications* 148(1-2):78-82.

57. Schammé B, Couvrat N, Malpeli P, Dudognon E, Delbreilh L, Dupray V, Dargent É, Coquerel G 2016. Transformation of an active pharmaceutical ingredient upon high-energy milling: A process-induced disorder in Biclotymol. *International-journal-of-pharmaceutics* 499(1):67-73.

58. De Gusseme A, Neves C, Willart JF, Rameau A, Descamps M 2008. Ordering and disordering of molecular solids upon mechanical milling: The case of fananserine. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97(11):5000-5012.

59. Descamps M, Willart JF, Dudognon E, Caron V 2007. Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and comilling: The role of Tg. *Journal of*

Pharmaceutical Sciences 96(5):1398-1407.

60. Martinetto P, Bordet P, Descamps M, Dudognon E, Pagnoux W, Willart J-F 2017. Structural Transformations of d-Mannitol Induced by in Situ Milling Using Real Time Powder Synchrotron Radiation Diffraction. *Crystal Growth & Design* 17(11):6111-6122.
61. Bordet P, Bytchkov A, Descamps M, Dudognon E, Elkaïm E, Martinetto P, Pagnoux W, Poulain A, Willart JF 2016. Solid State Amorphization of  $\beta$ -Trehalose: A Structural Investigation Using Synchrotron Powder Diffraction and PDF Analysis. *Crystal Growth and Design* 16(8):4547-4558.
62. Elisei E, Willart JF, Danède F, Siepmann J, Siepmann F, Descamps M 2018. Crystalline Polymorphism Emerging From a Milling-Induced Amorphous Form: The Case of Chlorhexidine Dihydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 107(1):121-126.
63. Ngono F, Willart J-F, Cuello G, Jimenez-Ruiz M, Affouard F 2018. Lactulose: A Model System to Investigate Solid State Amorphization Induced by Milling. *Journal of Pharmaceutical Sciences*:(under press).
64. Otsuka M, Kaneniwa N 1986. Effect of seed crystals on solid-state transformation of polymorphs of chloramphenicol palmitate during grinding. *Journal of pharmaceutical sciences* 75(5):506-511.

# Chapitre I : Rappels théoriques et bibliographiques



L'objectif de ce chapitre est d'apporter les connaissances théoriques nécessaires à la compréhension et l'interprétation des résultats présentés dans les chapitres suivants. Dans un premier temps il sera fait un rappel sur les différents états physiques de la matière et sur les changements d'états structuraux. Ensuite il sera fait un état de l'art sur les transformations de phases sous broyage et les théories associées avant de présenter ce qui est déjà connu dans la littérature scientifique sur les cinétiques de transformation de composés pharmaceutiques sous broyage.

## I.1 Généralités sur les états de la matière

### I.1.1 Les états physiques

Les états de la matière peuvent être classés dans 3 catégories : solide, liquide et gaz. Ils diffèrent en termes de structures, de comportements dynamiques et thermodynamiques. Dans un gaz parfait, les particules n'ont pas d'interaction entre elles de par la faible densité qu'implique cet état. Ainsi, les particules disposent d'une position et d'une orientation indépendantes les unes des autres. Les états solide et liquide font, eux, partie des états dits condensés de la matière. La différence entre ces deux états réside dans la manière dont ils réagissent à une contrainte. Un liquide va se déformer de manière continue sous l'application d'une contrainte là où le solide va supporter cette contrainte sans s'écouler.

A l'état solide, un matériau peut se présenter sous deux formes, la forme cristalline et la forme amorphe. La différence entre ces deux formes est l'arrangement tridimensionnel des molécules dans l'espace. Dans le cadre d'un cristal, cet arrangement est ordonné et périodique. Les atomes, ions ou molécules se situent à des positions bien précises pour former un motif qui va se répéter dans l'espace. L'arrangement de l'environnement sera donc le même d'une molécule à l'autre et cet ordre s'étend sur une longue distance. Le peu de liberté imposé par cet arrangement fait que cet état dispose d'une stabilité élevée. L'amorphe est lui caractérisé par une désorganisation structurale et une absence d'ordre à longue distance. Si un ordre à courte distance existe néanmoins, cela n'en fait pas moins un état moins stable que l'état cristallin.



### I.1.2 L'état amorphe

Lorsque l'on refroidit un liquide sous sa température de fusion, son évolution dépend de la vitesse de refroidissement.

- Lorsque la vitesse de refroidissement est faible, le liquide cristallise, dans une forme cristalline stable ou métastable.
- Lorsque la vitesse de refroidissement est suffisamment élevée pour éviter la cristallisation, le matériau reste dans un état liquide. On dit qu'il est sous-refroidi.

La cristallisation est le processus de passage d'une forme désorganisée à une forme organisée, qui se produit lorsque la vitesse de refroidissement est suffisamment lente. Le phénomène de cristallisation obéit généralement à un mécanisme de nucléation croissance<sup>1-3</sup>. Au cours du passage de l'état liquide à l'état cristallin, il existe une étape intermédiaire où les deux états, cristallin et amorphe, coexistent. D'après la théorie de la nucléation croissance, deux phénomènes se produisent, la nucléation, soit la formation de noyaux de molécules organisés, et la croissance, soit l'expansion de la part organisée dans le matériau depuis les noyaux.

La nouvelle phase, la phase cristalline est une phase organisée, plus stable que la phase amorphe. Le passage d'un état liquide vers un état cristallin permet au système de minimiser son énergie. Cependant, la création d'une nouvelle phase entraîne la formation d'une interface, qui nécessite de l'énergie. C'est donc la compétition entre l'énergie de volume et l'énergie d'interface qui va gouverner la cristallisation.

**La nucléation** ne se produit que lorsque l'énergie économisée par le système par la création d'une phase organisée est supérieure au coût induit par la formation de l'interface. Cette différence d'énergie est appelée force motrice et est notée  $\Delta G$ . Plus la température est faible par rapport à la température de fusion plus la force motrice est importante. Mais pour observer une nucléation, il faut également que la mobilité moléculaire soit suffisamment importante pour permettre aux molécules de se réorganiser pour former le noyau. Celle-ci est donc également dépendante de la viscosité du matériau. Or cette viscosité diminue avec la température. Ces

deux conditions d'obtention de la nucléation sont antagonistes et mènent donc à l'obtention d'un maximum de nucléation. Une fois le noyau formé, sa taille va être le facteur qui va jouer sur sa persistance. La Figure 2 schématise l'évolution de l'énergie  $G$  d'un noyau cristallin dans le liquide en fonction de son rayon  $r$ . La stabilité de ce noyau résulte de la compétition entre deux énergies. La formation d'un noyau dans le système va constituer un coût énergétique pour celui-ci qui va être dû à la formation d'une interface liquide/cristal, dépendant de l'énergie d'interface  $\sigma$  et de la surface du noyau. Cette énergie est schématisée en rouge sur la figure. D'un autre côté, la formation d'un noyau va représenter un gain d'énergie pour le système qui évolue comme le volume du noyau et  $\Delta G_v$  le gain d'énergie entre un système à l'état liquide et solide. Cette énergie est schématisée en vert sur la figure. La somme de ces deux contributions est schématisée en noir. La compétition entre ce coût en énergie lié à la surface et le gain d'énergie lié au volume résulte en l'apparition d'un rayon critique  $r^*$  pour lequel le coût en énergie pour le système de maintenir un noyau de cette taille est maximum. Le système cherchant à diminuer au maximum son énergie, un noyau de taille plus faible que  $r^*$  va diminuer en taille mais à l'inverse, il est préférable pour le système qu'un noyau de taille supérieur à  $r^*$  croisse.

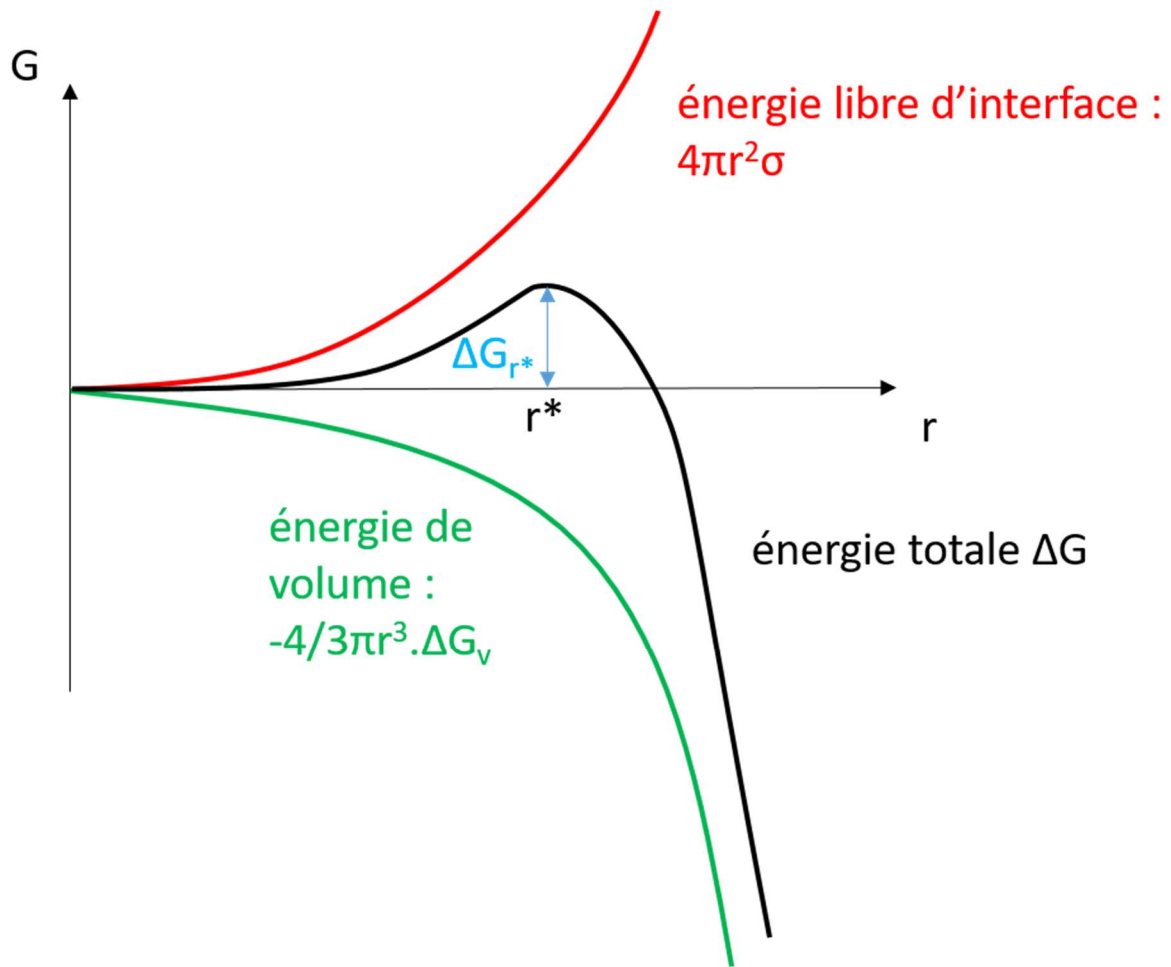


Figure 2: Variation de l'énergie totale (noir), de l'énergie d'interface (rouge) et de l'énergie de volume (vert) du système en fonction du rayon du noyau  $r$ .

**La croissance**, soit l'expansion des noyaux précédemment créés dans le liquide est, elle aussi, gouvernée par deux phénomènes antagonistes. A basse température, c'est une nouvelle fois la mobilité moléculaire qui va diminuer la vitesse de croissance. A haute température, c'est la force motrice de cristallisation qui va diminuer.

La Figure 3 représente de manière schématique la vitesse de nucléation et la vitesse de croissance en fonction de la température. Il est très rare que les maximums des vitesses de nucléation et de croissance se superposent. Ainsi, lorsque l'on refroidit un liquide sous sa température de fusion, on balaye la plage de température favorable à la croissance alors qu'il n'y a aucun noyau. De ce fait, aucune cristallisation n'est observable. Les noyaux sont ensuite

formés dans le domaine de température de la nucléation mais ne croissent pas du fait que la température est déjà trop basse pour la phase de croissance. C'est pour cette raison que lorsque l'on trempe le liquide, aucune cristallisation n'est observée au refroidissement alors qu'une recristallisation est possible au réchauffage.

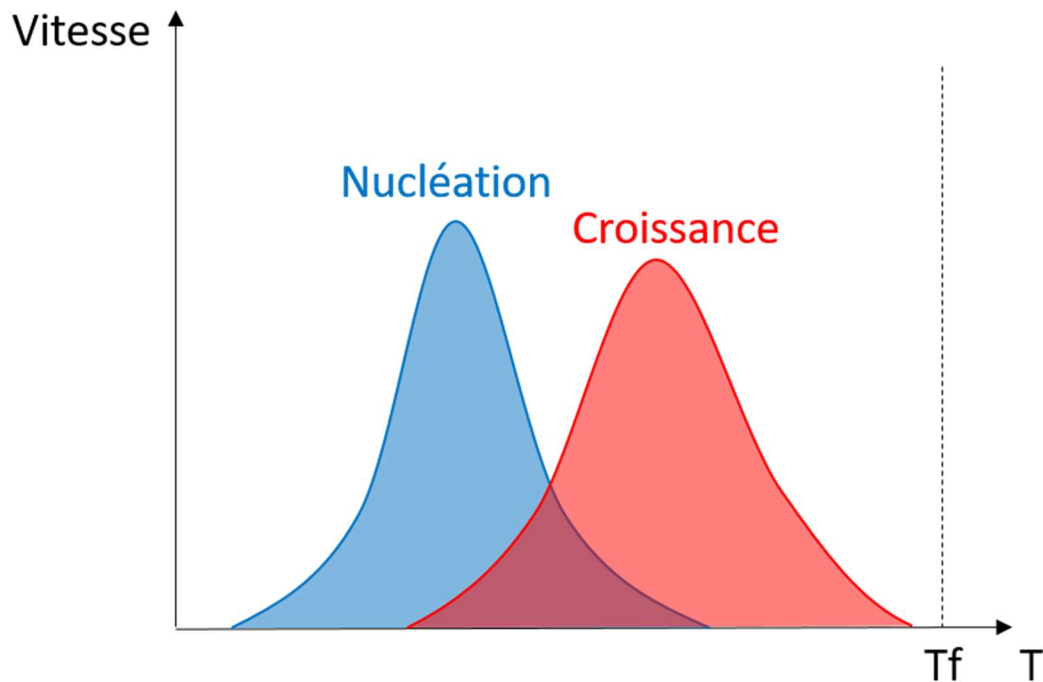


Figure 3: Représentation schématique des vitesses de nucléation et de croissance en fonction de la température

Lorsque le temps associé au refroidissement est plus court que le temps nécessaire au liquide pour adopter une forme cristalline, celui-ci ne va pas cristalliser sous la température de fusion. On obtient un liquide métastable appelé liquide sous refroidi.

Les variations d'enthalpie d'un système en fonction de la température sont représentées en Figure 4. Lorsqu'un liquide est refroidi, l'enthalpie va diminuer linéairement avec la température. Lorsque l'on passe sous la température de fusion, le liquide devient alors un liquide sous refroidi, la pente de la droite caractérisant l'évolution de l'enthalpie en fonction de la température ne va pas varier par rapport à celle du liquide. Le système va suivre le comportement d'un liquide jusqu'à une certaine température  $T_g$ , température à laquelle le

liquide sous refroidi n'est plus capable de s'adapter au comportement énergétique d'un liquide. Cela se manifeste sur la Figure 4 par un changement de pente entre la droite caractérisant l'évolution de l'enthalpie en fonction de la température du liquide sous refroidi et celle de l'état nouvellement formé, le verre. C'est à la température de ce point de clivage que l'on définit la température de transition vitreuse. La température de transition vitreuse correspond à la température pour laquelle le temps de relaxation du liquide, soit le temps caractéristique pour atteindre l'équilibre thermodynamique, devient largement supérieur au temps d'observation. Le liquide sous refroidi est alors gelé et hors de son état d'équilibre. Il est dans cet état appelé verre, un état de très faible mobilité moléculaire.

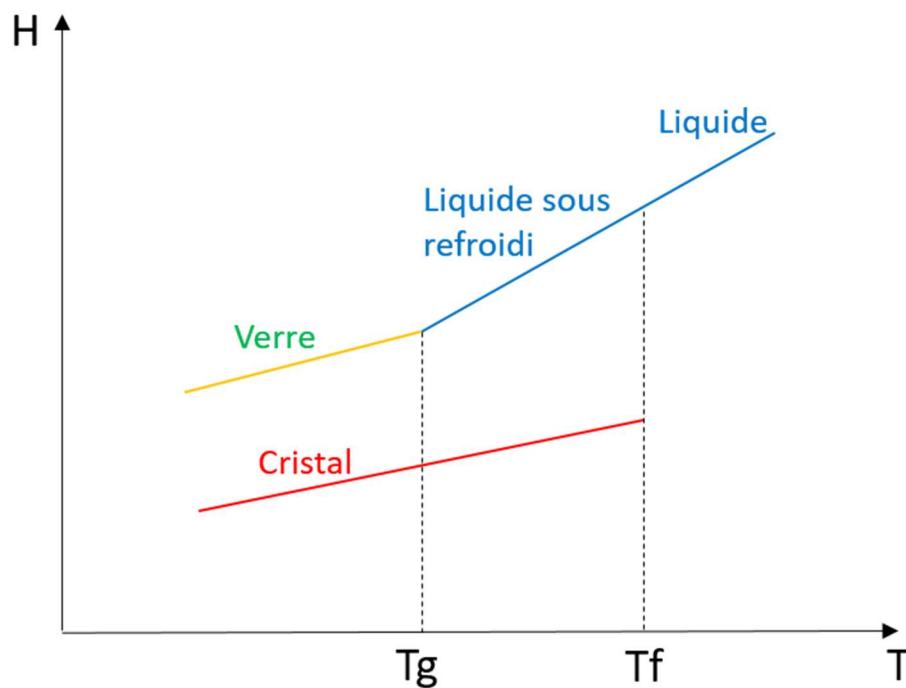


Figure 4: Variation schématique d'enthalpie  $H$  du cristal, du liquide et du verre en fonction de la température  $T$

On peut donc voir le verre comme un liquide s'écoulant extrêmement lentement, suffisamment lentement pour qu'aucun écoulement ne soit observable sur l'échelle de temps d'observation classique. De manière conventionnelle, le liquide sous refroidi change d'appellation pour le terme de verre lorsque aucun mouvement d'écoulement n'est observable sur un temps de 100

secondes<sup>4</sup>. On peut associer ce temps d'écoulement à une viscosité atteinte par le liquide de l'ordre de  $10^{12}$  Pa.s<sup>-1</sup>. En dessous de la température de transition vitreuse, le gel des mouvements des molécules provoque une chute de la chaleur spécifique de matériau (Figure 5), observable par Calorimétrie Différentielle à balayage (DSC). On rappelle ici que la chaleur spécifique est la dérivée par rapport à la température de l'enthalpie H.

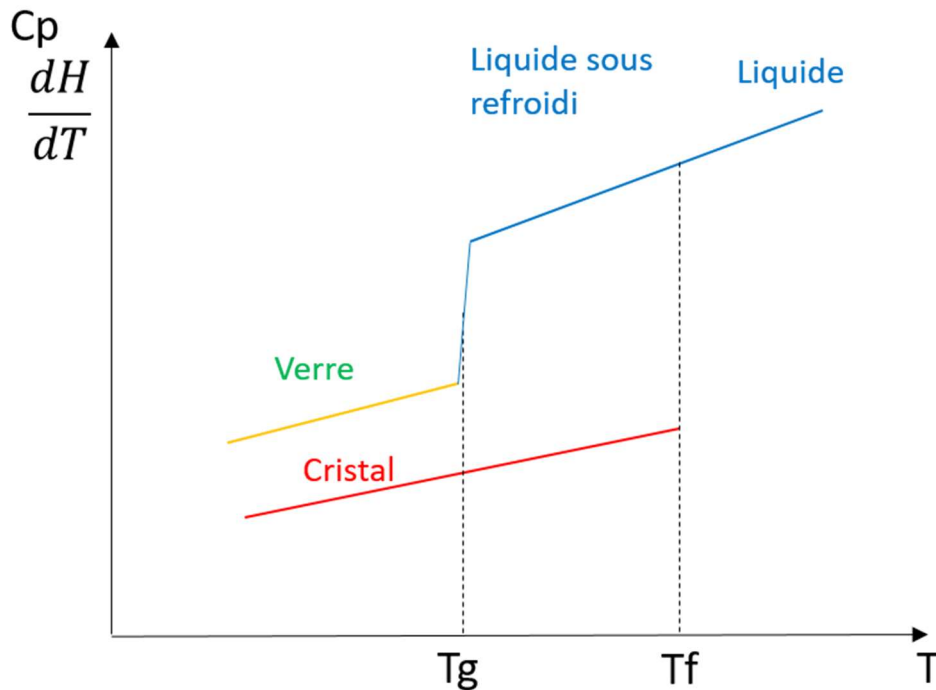


Figure 5: Variation schématique de la chaleur spécifique du cristal, du liquide et du verre en fonction de la température

### 1.1.3 L'état cristallin et le polymorphisme

Le polymorphisme est défini comme la possibilité pour un matériau d'exister sous plusieurs formes cristallines différentes. Ces formes cristallines différentes présentent des propriétés physicochimiques différentes, ainsi que des domaines de nucléation et croissance différents. La connaissance des propriétés ainsi que des domaines de nucléation et de croissance des différentes formes polymorphiques d'un composé revêt un enjeu majeur lorsque le composé en question est un matériau pharmaceutique. En effet, l'efficacité thérapeutique d'un matériau

pharmaceutique varie d'une forme cristalline à une autre. La forme cristalline la plus stable n'est pas forcément celle qui apparaît en premier lors de la recristallisation. En effet la règle d'Ostwald<sup>5</sup> stipule qu'une phase cristalline métastable, plus proche énergétiquement de la phase amorphe, a plus de chance d'apparaître lors de la cristallisation avant que, dans un second temps, une transition polymorphique intervienne pour finalement arriver à la forme cristalline la plus stable.

La stabilité des différents polymorphes dépend de la température. Une manière de représenter cette stabilité en fonction de la température est d'utiliser un diagramme de Gibbs. La Figure 6 représente donc l'enthalpie libre de Gibbs de deux polymorphes A et B d'un même composé en fonction de la température. La forme physique la plus stable à une température donnée est celle qui a l'enthalpie libre de Gibbs la plus basse. La pente de chacune des courbes représente l'entropie, soit le désordre des phases. Ainsi, l'état liquide également représenté a une pente plus élevée du fait de son haut niveau de désordre. Les courbes de stabilité de chacun des polymorphes, caractérisés par des entropies différentes, vont être amenées à se croiser. On distingue alors deux cas :

- **Situation énantiotrope** représentée sur la Figure 6a. Le point de croisement survenant à la température  $T_t$  (température de transition) est situé avant la fusion des deux polymorphes. Le polymorphe B est plus stable en dessous de  $T_t$  car son énergie est plus faible et inversement après  $T_t$ , le polymorphe A devient le plus stable. Chaque polymorphe possède donc son domaine de stabilité en température. On attend donc une transition réversible de B vers A à  $T_t$ . Cette transition est endothermique car la pente de la courbe A est supérieure à celle de la courbe B donc l'entropie de la forme A est supérieure à celle de la forme B. La transformation est accompagnée d'une augmentation d'enthalpie et de chaleur spécifique. Cependant, le cristal dispose d'une faible mobilité moléculaire. Cela provoque souvent un retardement de la transition, voire son absence si la vitesse de chauffe est trop importante par rapport à la vitesse de la transition.

- **Situation monotrope** représentée sur la Figure 6b. Le point de croisement survenant à la température  $T_t$  est situé cette fois au-dessus des températures de fusion des polymorphes A et B. Le polymorphe B est plus stable que la forme A et cela indépendamment de la température car son énergie est toujours inférieure à celle du polymorphe A. À l'inverse, le polymorphe A est métastable sur tout le domaine de température. Au cours du chauffage de A, il est possible d'observer une transformation non réversible de A vers B plus stable. Cette transformation est exothermique car l'entropie de B est inférieure à l'entropie de A (on rappelle que l'entropie est liée à la pente de la courbe). Elle est accompagnée par une légère diminution d'enthalpie et de chaleur spécifique.

D'un point de vue pratique, on utilise les règles de Burger<sup>6,7</sup> pour identifier les situations de monotropisme ou d'énantiotropisme. Ces règles stipulent que deux formes polymorphiques sont énantiotropes si le polymorphe caractérisé par l'enthalpie de fusion la plus faible a la température de fusion la plus élevée. Et inversement, deux formes polymorphiques sont monotropes si c'est le polymorphe qui a l'enthalpie de fusion la plus élevée qui a la température de fusion la plus élevée.



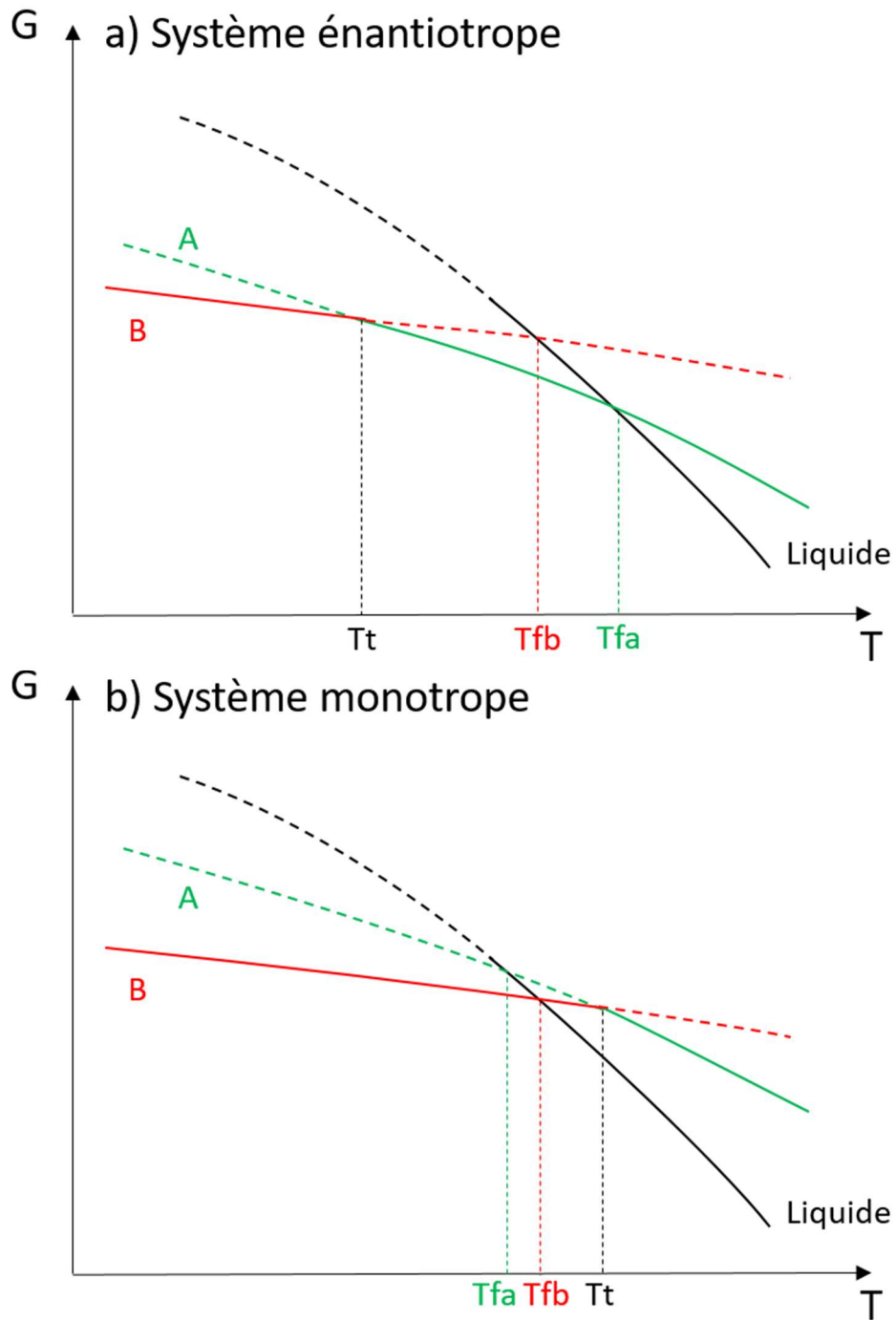


Figure 6: Représentation schématique de l'évolution de l'enthalpie libre de Gibbs en fonction de la température dans le cas d'un système énantiotrope (a) et d'un système monotrope (b) où A et B sont deux formes polymorphiques d'un même principe actif.

## I.2 Transformations sous broyage de matériaux pharmaceutiques

### I.2.1 Les matériaux pharmaceutiques

Lorsque l'on parle de matériaux pharmaceutiques, deux catégories sont à dissocier. Les principes actifs, responsables de l'effet thérapeutique et les excipients, responsables de tout ce qui est lié au goût, à la forme, à la couleur de celui-ci et à la stabilisation du principe actif dans son état d'intérêt. Tous ces rôles joués par les excipients sont appelés la galénique du médicament. L'état d'intérêt du principe actif est celui qui présente les meilleures propriétés thérapeutiques en plus de posséder la biodisponibilité la plus élevée possible. Ce terme de biodisponibilité comprend la réactivité, la solubilité et la vitesse de solubilisation d'un matériau ainsi que la perméabilité à travers les membranes du corps humain. Les matériaux pharmaceutiques sont des matériaux moléculaires, soient de petites molécules organisées autour de chaînes carbonées constituées au maximum d'une centaine d'atomes.

### I.2.2 Le broyage

Le broyage mécanique des poudres est une opération commune dans le domaine pharmaceutique lors de la préparation de médicaments. L'objectif est de réduire la granulométrie afin d'améliorer la cohésion lors du compactage des comprimés mais également le dosage des principes actifs<sup>8</sup>. Cela augmente également la surface spécifique des matériaux, ce qui améliore leur biodisponibilité<sup>9</sup>.

Bien souvent, le broyage mécanique ne modifie pas seulement la morphologie et la microstructure des poudres, il peut également modifier l'état physique du matériau broyé et sa cristallographie. Cette modification peut être une amorphisation du composé, comme cela a déjà pu être observé sur des composés tels que le sucrose<sup>10</sup>, le lactose<sup>11,12</sup> ou le tréhalose<sup>13</sup>. Le broyage peut également entraîner une transformation polymorphique comme cela a déjà pu être observé sur des composés tels que le modafinil<sup>14</sup>, l'indométacine<sup>15</sup>, le sorbitol<sup>16,17</sup>, le

mannitol<sup>18</sup>, la glycine<sup>19</sup> ou la sulfamerazine<sup>20</sup> à titre d'exemple. Dans la plupart des cas, les propriétés thérapeutiques de la nouvelle forme générée sont différentes de la forme de départ. De plus, la nouvelle forme est en général moins stable. On comprend donc aisément l'intérêt crucial du contrôle et de la maîtrise de ces possibles transformations lors du développement de nouveaux produits pharmaceutiques.

Le broyage peut également présenter certains avantages non négligeables pour amorphiser les matériaux. En effet, contrairement aux méthodes d'amorphisation thermique (fusion-trempe) qui peuvent engendrer des modifications chimiques comme la dégradation ou la mutarotation, l'amorphisation sous broyage ne nécessite pas de chauffer le matériau pour le liquéfier ce qui permet de s'affranchir des dégradations chimiques occasionnées par le chauffage<sup>21</sup>. On peut cependant noter que la stabilité de l'amorphe dépend fortement de la méthode de préparation<sup>22</sup>. On peut prendre l'exemple de la simvastatine qui est physiquement moins stable lorsqu'elle est amorphisée par broyage que lorsqu'elle est obtenue par trempe du liquide<sup>23</sup>.

Sous broyage, les composés dont la température de transition vitreuse est supérieure à la température de broyage auront tendance à subir une amorphisation. Les composés dont la température de transition vitreuse est inférieure à celle de broyage auront, eux, tendance à subir une transformation polymorphique<sup>21</sup>.

### 1.2.3 Théorie de la transformation sous broyage

Différentes théories ont cherché à expliquer l'origine des transformations sous broyage, en particulier le cas de l'amorphisation. Parmi elles, nous avons notamment :

- Le modèle de Lindemann<sup>24</sup>, proposé au début du XXe siècle, cherche à expliquer le phénomène de fusion à partir des vibrations atomiques au sein d'un solide<sup>25</sup>. Il décompose le déplacement quadratique moyen des atomes en deux entités distinctes, les vibrations thermiques qui augmentent avec la température et les déplacements statiques qu'il définit comme des défauts dans la structure cristalline, soit un écart par rapport aux positions théoriques d'atomes dans la maille. Sa théorie stipule que si le

déplacement quadratique moyen des atomes excède une certaine valeur seuil, alors on observe une fusion c'est à dire une destruction du réseau cristallin.

On obtient ainsi l'expression du déplacement quadratique moyen suivante<sup>26</sup> :

$$\langle \mu_{tot}^2 \rangle = \langle \mu_{vib}^2 \rangle + \langle \mu_{sta}^2 \rangle$$

Dans cette théorie, une fusion peut donc être causée soit par une augmentation de la température, provoquant une augmentation du terme de vibration ou bien par un accroissement du nombre de défauts. Cette deuxième possibilité permet donc d'expliquer le phénomène de fusion sous la température de fusion théorique du matériau lors d'une opération de broyage.

Dans ce modèle, les amorphisations sous broyage pourraient s'expliquer par la génération d'un grand nombre de défaut pendant le broyage, provoquant une augmentation du terme lié aux déplacements statiques, ce qui entraîne une destruction du réseau cristallin sous broyage. Cependant, ce modèle n'apporte aucun éclairage sur les transformations polymorphiques ayant lieu sous broyage.

- La théorie proposée par Fecht<sup>27-29</sup> permet d'expliquer le phénomène de fusion induit par la présence de défaut dans le cristal. Ce modèle considère que les défauts tels que les trous ou les dislocations font partie intégrante de la structure cristalline. Ces défauts peuvent être introduits par des sollicitations externes telles que le broyage. Usuellement, le critère thermodynamique traduisant la fusion s'écrit :

$$\Delta G = G_{liq} - G_{sol} = 0$$

Avec  $G_{liq}$  et  $G_{sol}$  les enthalpies libres de la phase liquide et solide.

Mais la présence de défauts vient modifier cette équation :

$$\Delta G^* = \Delta G - \Delta G^d = 0$$

Où  $\Delta G^d$  est le terme prenant en compte la présence de défaut se présentant comme :

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

Où  $C$  est la concentration en défauts,  $\Delta H^d$  et  $\Delta S^d$  les variations d'enthalpie et d'entropie associées aux défauts.

Les situations qu'impliquent ces équations sont schématisées en Figure 7. Plus la concentration de défauts est importante, plus la température de fusion du cristal est basse. Ainsi, la température de fusion du cristal sans défaut est située à  $T_{f0}$ , mais pour ce même cristal contenant cette fois une concentration de défauts  $C1$ , la température de fusion devient  $T_{f1}$  avec  $T_{f1} < T_{f0}$ . Dans la situation présentée en Figure 7, le cristal sans défaut  $C0$  présente une température de fusion supérieure à la température  $T_{br}$  de broyage alors que le cristal  $C1$  présente une température de fusion inférieure à la température de broyage. Ainsi, passer de l'état  $C0$  à l'état  $C1$  par broyage provoque une amorphisation du matériau.

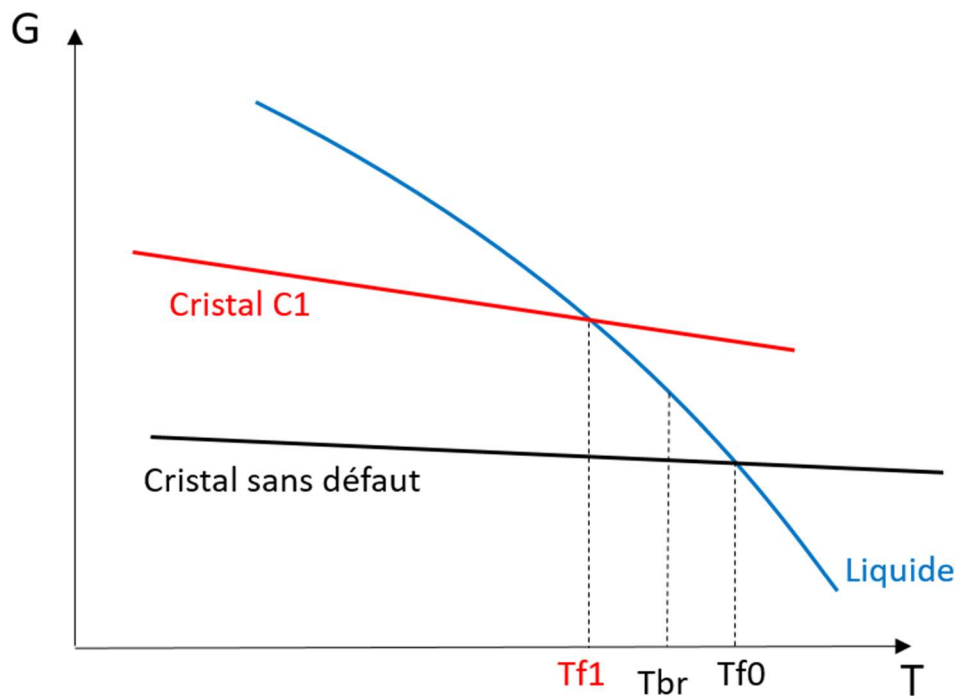


Figure 7: Représentation schématique du diagramme de Gibbs pour un cristal sans défaut ( $C=0$ ) et un cristal contenant une concentration de défaut  $C1$

- La théorie de Martin et Bellon<sup>30,31</sup> dite des alliages forcés a d'abord été développée pour l'étude des transformations de phases d'alliage métallique sous irradiation. Elle a ensuite été étendue aux transitions de phases d'alliages induites par chocs mécaniques<sup>32</sup>. Dans le cas d'un alliage, si l'on se situe dans les conditions thermodynamiques standards, celui-ci cherche toujours à être dans sa configuration la plus stable, c'est-à-dire la configuration où l'énergie libre du système est minimale. Dans les cas des transformations contrôlées par diffusion, cette recherche de l'état le plus stable se fait au moyen de sauts thermiquement activés des atomes. L'environnement et les mouvements des atomes viennent influencer la fréquence de ces sauts. Dans le cas du broyage, en plus des sauts thermiquement activés, les chocs mécaniques vont venir influencer l'environnement des atomes, provoquant par exemple des glissements ou des dislocations induites par des déformations plastiques. Les déplacements des molécules causés par le broyage sont nommés « sauts balistiques » et ne dépendent pas de la température mais plutôt de l'intensité du broyage  $I$ . Ces sauts balistiques sont, dans le cas du broyage, fortement corrélés dans l'espace et le temps. En effet, une dislocation dans son plan de glissement provoque un décalage égal de tous les atomes impactés sur le plan en question par rapport au plan du dessous. L'état qu'atteint alors le système n'est alors pas celui d'équilibre. On a donc deux mécanismes en parallèle, un mécanisme d'origine thermique qui cherche un état le plus stable possible et un mécanisme d'origine balistique provoquant des états instables. Cela amène à définir une « énergie libre effective » dont les minimas correspondent aux états stables visés par le mécanisme thermique. On peut associer à cette énergie une température effective sous broyage qui s'exprime de la manière suivante :

$$T_{eff} = T \left( 1 + \frac{D^{bal}}{D^{th}} \right)$$

Cette équation implique un coefficient balistique  $D^{bal}$  lié à l'intensité de broyage qui s'oppose à un coefficient de diffusion thermique  $D^{th}$  lié à la température. Ainsi, d'après la théorie de Martin et Bellon, notre système sous broyage se comporte comme un

système sans sollicitation mécanique mais à une température  $T_{\text{eff}}$ . Ainsi, lorsque  $D^{\text{bal}}$  est bien supérieur à  $D^{\text{ch}}$ , cette température effective peut dépasser la température de fusion et ainsi provoquer l'amorphisation du cristal. Dans le cas du broyeur planétaire utilisé, l'intensité de broyage est délicate à définir. Selon Gaffet et Abdellaoui<sup>33,34</sup>, le paramètre pertinent à calculer serait la « puissance de choc injectée » défini comme le produit de l'énergie cinétique des billes et la fréquence des chocs.

- Pour ce qui est des transformations polymorphiques sous broyage, deux possibilités existent<sup>35</sup>. Soit le cristal impacté subit une transformation vers une autre forme cristalline de manière directe à l'impact, soit l'impact provoque une amorphisation locale suivie d'une recristallisation très rapide vers une autre forme polymorphique. Aucune de ces deux possibilités n'a encore été vérifiée jusque-là et la question de la présence d'un amorphe transitoire reste donc en suspens.

#### 1.2.4 Les cinétiques de transformations sous broyage

Si les transformations sous broyage sont connues et étudiées depuis longtemps, les mécanismes à l'origine de ces transformations font encore l'objet de beaucoup d'interrogations. Il est probable que ces mécanismes aient une influence sur la cinétique de la transformation sous broyage. L'étude de la cinétique de transformation d'un matériau peut donc permettre d'accroître la compréhension de ces mécanismes. Cependant, les cinétiques de ces transformations sous broyage ont peu été étudiées. Malgré le peu de cinétiques investiguées, il se dégage quelques comportements caractéristiques distincts pour les transformations polymorphiques et les amorphisations. Dans le cas de l'amorphisation, les cinétiques semblent obéir à une loi de type « relaxation exponentielle » telle que :

$$X = 1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right)$$

Ce comportement a déjà été observé sur le tréhalose<sup>13</sup>, la chlorhexidine<sup>36</sup>, la dexaméthasone<sup>37</sup> ou encore le lactulose<sup>38</sup>. La Figure 8 présente les cinétiques de transformations des trois premiers composés à titre d'exemple.

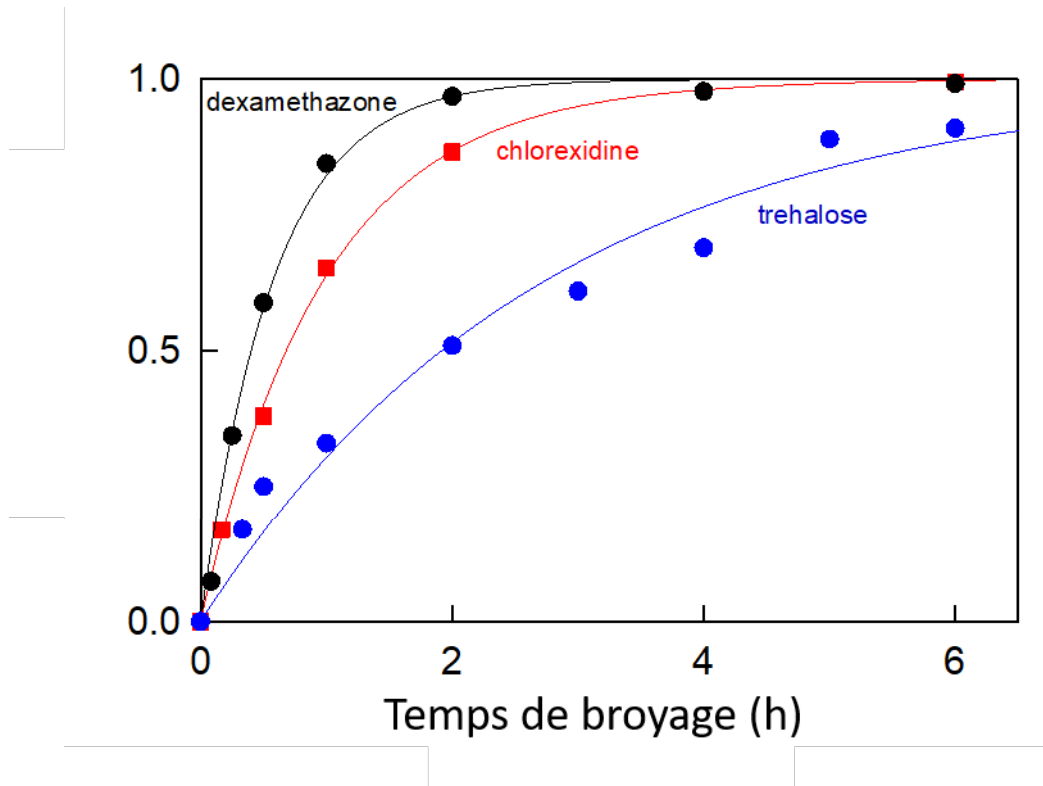


Figure 8: Exemples de cinétiques d'amorphisation sous broyage réalisées pour des conditions de broyage identiques

Cette loi régissant l'allure des cinétiques d'amorphisation ne semble cependant pas s'appliquer aux cinétiques de transformation polymorphique sous broyage. Celles-ci semblent plutôt se caractériser par une forme sigmoïdale où un temps d'induction long précède une transformation rapide. Ce comportement a déjà été observé sur le mannitol<sup>18</sup> (cinétique présentée en Figure 9) ou le palmitate de chloramphénicol<sup>39</sup>.



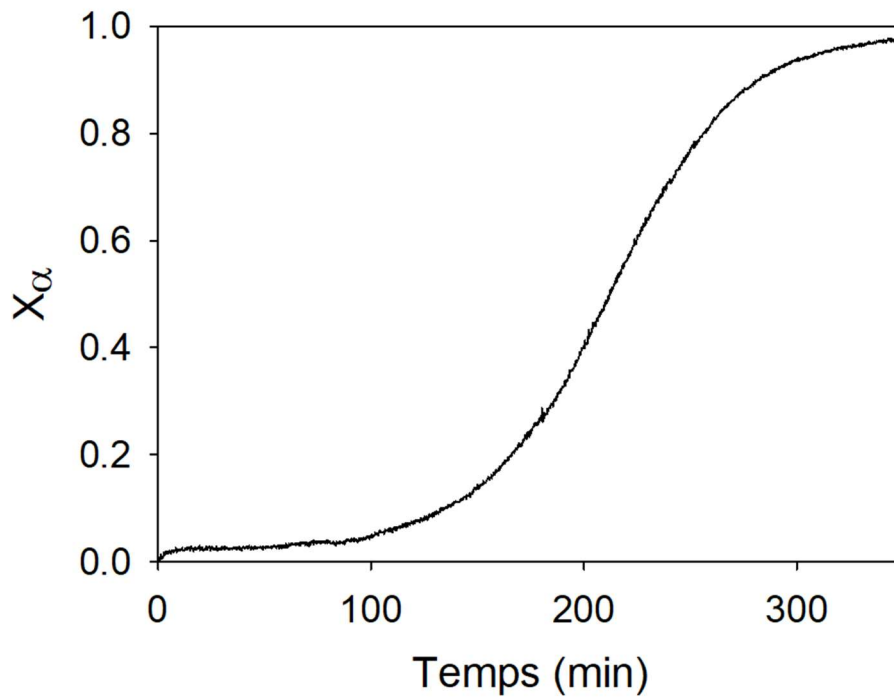


Figure 9: Cinétique de transformation polymorphique  $\gamma \rightarrow \alpha$  du mannitol sous broyage issue de la publication de Martinetto et al.<sup>18</sup>

Ces différences de loi cinétique entre les deux types de transformation ne sont aujourd'hui pas expliquées, tout comme les mécanismes qui en sont à l'origine. Cela est donc tout l'objet de cette thèse qui sera d'étudier en détail les cinétiques de transformation de phases de différents composés sous broyage afin de comprendre d'où proviennent les différences observées entre les cinétiques d'amorphisation et de transformations polymorphiques sous broyage. Cela permettra de remonter à l'origine des mécanismes microscopiques qui gouvernent ces transformations et de développer un modèle permettant de décrire les différentes étapes régissant les transformations polymorphiques sous broyage.

Pour cela nous étudierons le comportement sous broyage d'un matériau disposant d'une température de transition vitreuse élevée, l'hydrochlorothiazide en vue d'étudier sa cinétique d'amorphisation sous broyage.

Nous étudierons également deux matériaux de faible température de transition vitreuse présentant une transformation polymorphique sous broyage, la glycine<sup>19</sup> et le sorbitol<sup>40</sup>.

## Références

1. Turnbull D. Kinetics of Heterogeneous Nucleation. *J Chem Phys.* 2004;18(2):198. doi:10.1063/1.1747588
2. Oxtoby DW. Homogeneous nucleation: theory and experiment. *J Phys Condens Matter.* 1992;4(38):7627. doi:10.1088/0953-8984/4/38/001
3. Kelton KF, Greer AL, Thompson C V. Transient nucleation in condensed systems. *J Chem Phys.* 1998;79(12):6261. doi:10.1063/1.445731
4. Descamps M, Dudognon E, Willart JF. The Amorphous State. In: Raumer RH and M v., ed. *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry.* doi:10.1002/9783527697847.ch7
5. Ostwald W. Studien über die Bildung und Umwandlung fester Körper. *Zeitschrift für Phys Chemie.* 1897;22U(1):289-330. doi:10.1515/ZPCH-1897-2233
6. Burger A, Ramberger R. *On the Polymorphism of Pharmaceuticals and Other Molecular Crystals. I Theory of Thermodynamic Rules.*
7. Burger A, Ramberger R. On the Polymorphism of Pharmaceuticals and Other Molecular Crystals. II Applicability of Thermodynamic Rules.
8. Liversidge GG, Cundy KC. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs. I: Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs. *Int J Pharm.* 1995;125(1):91-97.
9. Boldyrev V V. *MECHANOCHEMISTRY AND MECHANICAL ALLOYING 2003 Mechanochemical Modification and Synthesis of Drugs.*
10. Tsukushi I, Yamamuro O, Matsuo T. Solid state amorphization of organic molecular crystals using a vibrating mill. *Solid State Commun.* 1995;94(12):1013-1018.
11. Caron V, Willart JF, Lefort R, Derollez P, Danède F, Descamps M. Solid state amorphization kinetic of alpha lactose upon mechanical milling. *Carbohydr Res.* 2011;346(16):2622-2628. doi:10.1016/j.carres.2011.09.004
12. Willart JF, Dujardin N, Dudognon E, Danède F, Descamps M. Amorphization of sugar hydrates upon milling. *Carbohydr Res.* 2010;345(11):1613-1616.

doi:10.1016/j.carres.2010.04.014

13. Bordet P, Bytchkov A, Descamps M, et al. Solid State Amorphization of  $\beta$ -Trehalose: A Structural Investigation Using Synchrotron Powder Diffraction and PDF Analysis. *Cryst Growth Des.* 2016;16(8):4547-4558. doi:10.1021/acs.cgd.6b00660
14. Linol J, Morelli T, Petit MN, Coquerel G. Inversion of the relative stability between two polymorphic forms of ( $\pm$ ) modafinil under dry high-energy milling: Comparisons with results obtained under wet high-energy milling. In: *Crystal Growth and Design*. Vol 7. American Chemical Society ; 2007:1608-1611. doi:10.1021/cg0700723
15. Otsuka M, Matsumoto T, Kaneniwa N. Effect of environmental temperature on polymorphic solid-state transformation of indomethacin during grinding. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1986;34(4):1784-1793. doi:10.1248/cpb.34.1784
16. Willart J-F, Lefebvre J, Danède F, Comini S, Looten P, Descamps M. Polymorphic transformation of the  $\Gamma$ -form of d-sorbitol upon milling: structural and nanostructural analyses. *Solid State Commun.* 2005;135(8):519-524. doi:10.1016/J.SSC.2005.04.048
17. Dupont A, Guerain M, Danède F, et al. Kinetics and mechanism of polymorphic transformation of sorbitol under mechanical milling. 2020.
18. Martinetto P, Bordet P, Descamps M, Dudognon E, Pagnoux W, Willart J-FO. Structural Transformations of D-Mannitol Induced by in Situ Milling Using Real Time Powder Synchrotron Radiation Diffraction. 2017. doi:10.1021/acs.cgd.7b01283
19. Matsuoka M, Hirata J, Yoshizawa S. Kinetics of solid-state polymorphic transition of glycine in mechano-chemical processing. *Chem Eng Res Des.* 2010;88(9):1169-1173. doi:10.1016/j.cherd.2010.01.011
20. MacFhionnghaile P, Hu Y, Gniado K, Curran S, McArdle P, Erxleben A. Effects of ball-milling and cryomilling on sulfamerazine polymorphs: A quantitative study. *J Pharm Sci.* 2014;103(6):1766-1778. doi:10.1002/jps.23978
21. Descamps M, Willart JF, Dudognon E, Caron V. Transformation of Pharmaceutical Compounds upon Milling and Comilling: The Role of Tg. *J Pharm Sci.* 2007;96(5):1398-1407. doi:10.1002/jps.20939
22. Karmwar P, Graeser K, Gordon KC, Strachan CJ, Rades T. Investigation of properties

and recrystallisation behaviour of amorphous indomethacin samples prepared by different methods. *Int J Pharm*. 2011;417:94-100. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.12.019

23. Graeser KA, Patterson JE, Rades T. Physical stability of amorphous drugs: Evaluation of thermodynamic and kinetic parameters. *J Pharm Pharmacol*. 2008;60:116.

24. Lindemann FA. The Calculation of Molecular Vibration Frequencies. *Phys Zeitschrift*. 1910;11(0369-982X).

25. Podgornik R. Book Review: The Physics of Phase Transitions. P. Papon, J. Leblond and P. H. E., Meijer, Springer-Verlag, New York, 2002. *J Stat Phys*. 2004;115(3/4). doi:10.1023/b:joss.0000022575.57136.89

26. Okamoto PR, Lam NQ, Rehn LE. Physics of Crystal-to-Glass Transformations. *Solid State Phys - Adv Res Appl*. 1999;52(C). doi:10.1016/S0081-1947(08)60018-1

27. Fecht HJ. Synthesis and properties of nanocrystalline metals and alloys prepared by mechanical attrition. *Nanostructured Mater*. 1992;1(2). doi:10.1016/0965-9773(92)90064-5

28. Fecht HJ. Intrinsic instability and entropy stabilization of grain boundaries. *Phys Rev Lett*. 1990;65(5). doi:10.1103/PhysRevLett.65.610

29. Fecht HJ. Defect-induced melting and solid-state amorphization. *Nature*. 1992;356(6365):133-135. doi:10.1038/356133a0

30. Pochet P, Bellon P, Boulanger L, Chaffron L, Martin G. Phase transformations under ball milling. *Mater Sci Forum*. 1998;269-272(PART 2):655-664. doi:10.4028/WWW.SCIENTIFIC.NET/MSF.269-272.655

31. Martin G. Phase stability under irradiation: Ballistic effects. *Phys Rev B*. 1984;30(3):1424. doi:10.1103/PhysRevB.30.1424

32. Martin G, Bellon P, Soisson F. Modelling Diffusion Controlled Solid State Kinetics in Equilibrium and Driven Alloys. *Defect Diffus Forum*. 1997;143-147:385-402. doi:10.4028/WWW.SCIENTIFIC.NET/DDF.143-147.385

33. Abdellaoui M, Gaffet E. A mathematical and experimental dynamical phase diagram for ball-milled Ni<sub>10</sub>Zr<sub>7</sub>. *J Alloys Compd*. 1994;209(1-2). doi:10.1016/0925-8388(94)91124-X

34. Abdellaoui M, Gaffet E. The physics of mechanical alloying in a planetary ball mill: Mathematical treatment. *Acta Metall Mater*. 1995;43(3). doi:10.1016/0956-7151(95)92625-7

35. De Gusseme A, Neves C, Willart JF, Rameau A, Descamps M. Ordering and disordering of molecular solids upon mechanical milling: The case of fananserine. *J Pharm Sci.* 2008;97(11):5000-5012. doi:10.1002/jps.21472
36. Elisei E, Willart JF, Danède F, Siepmann J, Siepmann F, Descamps M. Crystalline Polymorphism Emerging From a Milling-Induced Amorphous Form: The Case of Chlorhexidine Dihydrochloride. *J Pharm Sci.* 2018;107(1):121-126. doi:10.1016/j.xphs.2017.07.003
37. Oliveira PFM, Willart J-F, Siepmann J, Siepmann F, Descamps M. Using Milling To Explore Physical States: The Amorphous and Polymorphic Forms of Dexamethasone. *Cryst Growth Des.* 2018;18(3):1748-1757. doi:10.1021/acs.cgd.7b01664
38. Ngono F, Willart J-F, Cuello G, Jimenez-Ruiz M, Affouard F. Lactulose: A Model System to Investigate Solid State Amorphization Induced by Milling. *J Pharm Sci.* 2018:(under press). doi:https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.09.013
39. Otsuka M, Kaneniwa N. Effect of seed crystals on solid-state transformation of polymorphs of chloramphenicol palmitate during grinding. *J Pharm Sci.* 1986;75(5):506-511.
40. Willart JF, Lefebvre J, Danède F, Comini S, Looten P, Descamps M. Polymorphic transformation of the  $\Gamma$ -form of D-sorbitol upon milling: Structural and nanostructural analyses. *Solid State Commun.* 2005;135(8):519-524. doi:10.1016/j.ssc.2005.04.048



# Chapitre 2 : Techniques d'analyse et de préparation des échantillons





## II.1 Broyage

Au cours de cette thèse, les opérations de broyage ont été réalisées sur deux broyeurs différents : un broyeur planétaire et un cryo-broyeur oscillant.

### II.1.1 Broyeur planétaire

Le broyeur planétaire utilisé est le « Pulvérisette 7 » commercialisé par *Fritsch* (Figure 10). Il est constitué d'un disque sur lequel deux jarres de broyage d'une contenance de 45mL sont fixées. Ces jarres sont destinées à accueillir 7 billes de broyage de 15mm de diamètre. Les jarres ainsi que les billes sont en oxyde de zirconium, matériau connu pour sa résistance aux chocs et à l'usure élevée, permettant ainsi leur utilisation pour une durée de broyage prolongée.



Figure 10: Broyeur planétaire, jarre de broyage et billes de broyage

Le disque porteur et les jarres sont animés d'un mouvement de rotation selon leur axe propre. Le sens de rotation du disque et des jarres sont opposés, ce qui génère des forces centrifuges antagonistes, provoquant un mouvement erratique et violent des billes au sein de la jarre (Figure 11). La vitesse de rotation du disque et celle de la jarre sont identiques et peuvent varier dans une gamme de 100 à 800 tr/min (rpm). Ce sont les chocs répétés et violents des billes sur la

poudre qui constituent le broyage.

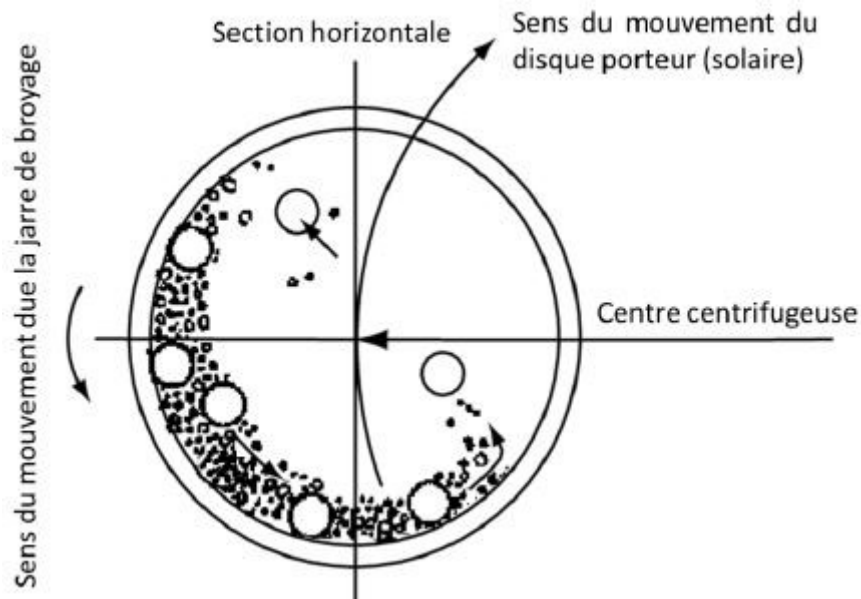


Figure 11: Représentation schématique des mouvements du disque porteur, des jarres et des billes conduisant au broyage d'un échantillon.

Les paramètres de broyage utilisés pour nos investigations sont les suivants :

- 1 gramme d'échantillon et 7 billes de broyage de 10.7 grammes par jarre, soit un ratio massique billes/échantillon de 75/1. Ces paramètres sont ceux préconisés par le constructeur (Fritsch) pour un broyage optimal.
- La vitesse de rotation de l'ensemble est fixée à 400 tr/min.
- Les périodes de broyage effectif (typiquement 20 min) ont été réalisées en alternance avec des périodes de pauses (typiquement 10 min) afin d'éviter l'échauffement de l'échantillon lors de longs broyages qui pourrait induire des transformations d'origine thermique.
- Les opérations de broyage ont été réalisées à température ambiante (TA : environ 20°C).

### II.1.2 Cryo-broyeur

Le cryo-broyeur utilisé est le *CryoMill* commercialisé par *Retsch*. Il est composé de deux bras vibrants. Seul l'un d'eux porte une jarre de broyage de volume interne 50 mL (Figure 12). L'autre porte un contrepoids. La jarre de broyage s'introduit dans une cavité dans laquelle circule de l'azote liquide au cours du broyage, permettant ainsi un broyage à une température proche des  $-196^{\circ}\text{C}$ . L'étanchéité de la jarre permet d'assurer un broyage à sec. Des périodes de pause et de broyage ont été alternées pour éviter l'échauffement de l'échantillon dû aux chocs mécaniques. Une oscillation de 5Hz a cependant été maintenue pendant les pauses pour maintenir les billes en mouvement et éviter qu'elles ne se figent.

Les paramètres de broyage utilisés pour nos études sont les suivants :

- 1 gramme d'échantillon et une bille de broyage de 15 mm de diamètre en oxyde de zirconium
- La fréquence du broyage est de 30 Hz et passe à 5 Hz pendant les périodes de pause.
- Les périodes de broyage effectifs sont de 20 min et sont alternées avec des pauses de 10 min.



Figure 12: Cryo broyeur

## II.2 Analyseur thermogravimétrique (ATG)

L'analyse thermogravimétrique (ATG) permet de mesurer les pertes de masse d'un échantillon lors d'un chauffage ou d'une isotherme à haute température. Ces pertes peuvent avoir plusieurs origines comme un départ d'eau ou de solvant, une sublimation, une dégradation ou une vaporisation.

L'analyseur thermogravimétrique utilisé pour nos études est le modèle Q500 de *TA instruments* (*Guyancourt, France*). Le chauffage de l'échantillon peut se faire de la température ambiante à 1000°C avec une vitesse de chauffe pouvant être définie entre 0.1 et 100°C/min.

Dans nos expérimentations, un échantillon de quelques milligrammes est placé dans une capsule d'aluminium ouverte, elle-même posée sur une thermobalance de sensibilité 0.1 µg et de précision 0.01%. L'échantillon et la thermobalance sont balayés par un flux d'azote sec (50 mL/min). La vitesse de chauffage utilisée est de 5°C/min. La température de l'appareil est calibrée en mesurant le point Curie de l'alumel et du nickel fournis par le constructeur tandis que la masse de l'échantillon est calibrée en utilisant l'option « tare : compensation » de la balance.

L'ATG est utilisée dans cette thèse pour évaluer la température à laquelle nos échantillons commencent à se dégrader. La température ainsi définie ne devra pas être dépassée lors des analyses suivantes sur l'échantillon, notamment lors des analyses DSC.

## II.3 Calorimétrie différentielle à balayage

La calorimétrie différentielle à balayage (DSC : Differential Scanning Calorimetry) est une des méthodes d'analyse thermique basée sur la mesure de la différence de flux de chaleur entre un échantillon et une référence. Cela permet d'observer les évolutions thermiques liées à une propriété physique de l'échantillon en temps réel lorsqu'il est soumis à une variation contrôlée de la température, sous atmosphère contrôlée. La DSC a de nombreuses applications comme la détermination de diagrammes de phase, l'étude du polymorphisme, l'étude de composés cristallins et non cristallins, la mesure de l'enthalpie de fusion, d'un flux de chaleur spécifique

ou encore le suivi en temps réel de phénomènes de cristallisation, de dissolution ou de transition vitreuse.

Dans cette thèse, nous avons utilisé une DSC Q200 de chez TA instruments. Cette DSC est équipée d'un système de refroidissement (RCS 90 : Refrigerated Cooling System) qui permet de contrôler la température dans une gamme allant de -90 à 550 °C. Cette DSC fonctionne suivant le principe de l'analyse différentielle où l'échantillon et la référence sont placés dans les mêmes conditions.

La DSC comporte un four thermostaté balayé par un gaz neutre, l'azote sec. La température du four peut varier de manière programmée et contrôlée. Le four comporte deux plateformes sur lesquelles les capsules de référence et celle contenant l'échantillon sont posées.

Avant chaque série d'expériences, la ligne de base de l'appareil a été corrigée et les mesures de température et d'enthalpie ont été calibrées en utilisant de l'indium pur aux mêmes vitesses de balayage que celles utilisées dans les expériences. Les balayages en températures (chauffage et refroidissement) ont été effectués aux vitesses de 2 et 5°C/min. Les mesures ont été réalisées sous atmosphère contrôlée grâce à un balayage continu d'azote sec (50 mL/min) durant toutes les mesures.

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

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

Pour rappel, le flux de chaleur ( $\Phi$ ) est exprimé par l'équation suivante (1) :

$$\phi = \frac{dQ}{dt}$$

Où :

Q : la quantité de chaleur

t : le temps

Nous avons (2):

$$Q = C_p \cdot \Delta T$$

C<sub>p</sub> : la chaleur spécifique

T : la température

Le flux de chaleur peut s'exprimer de la manière suivante (3) :

- En absence de tout évènement thermique non réversible :

$$\frac{dQ}{dt} = C_p \left( \frac{dT}{dt} \right)$$

- En présence d'évènements thermiques réversibles et non réversibles (4) :

$$\frac{dQ}{dt} = C_p \left( \frac{dT}{dt} \right) + f(t, T)$$

Où :

$\frac{dT}{dt}$  est la vitesse de chauffe

$\frac{dQ}{dt}$  est le flux de chaleur

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

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

Pour déterminer le flux de chaleur correspondant aux évènements thermiques réversibles, une modulation de température est appliquée au cours d'une rampe (5°C/min) en température. Cette modulation consiste à appliquer une pulsation sinusoïdale (+/- 0,663°C/50 sec) à la rampe au cours du chauffage. Cette technologie permet de déterminer le flux de chaleur total, le flux de

chaleur réversible et le flux de chaleur irréversible qui est la différence entre le flux de chaleur total et le flux de chaleur réversible.

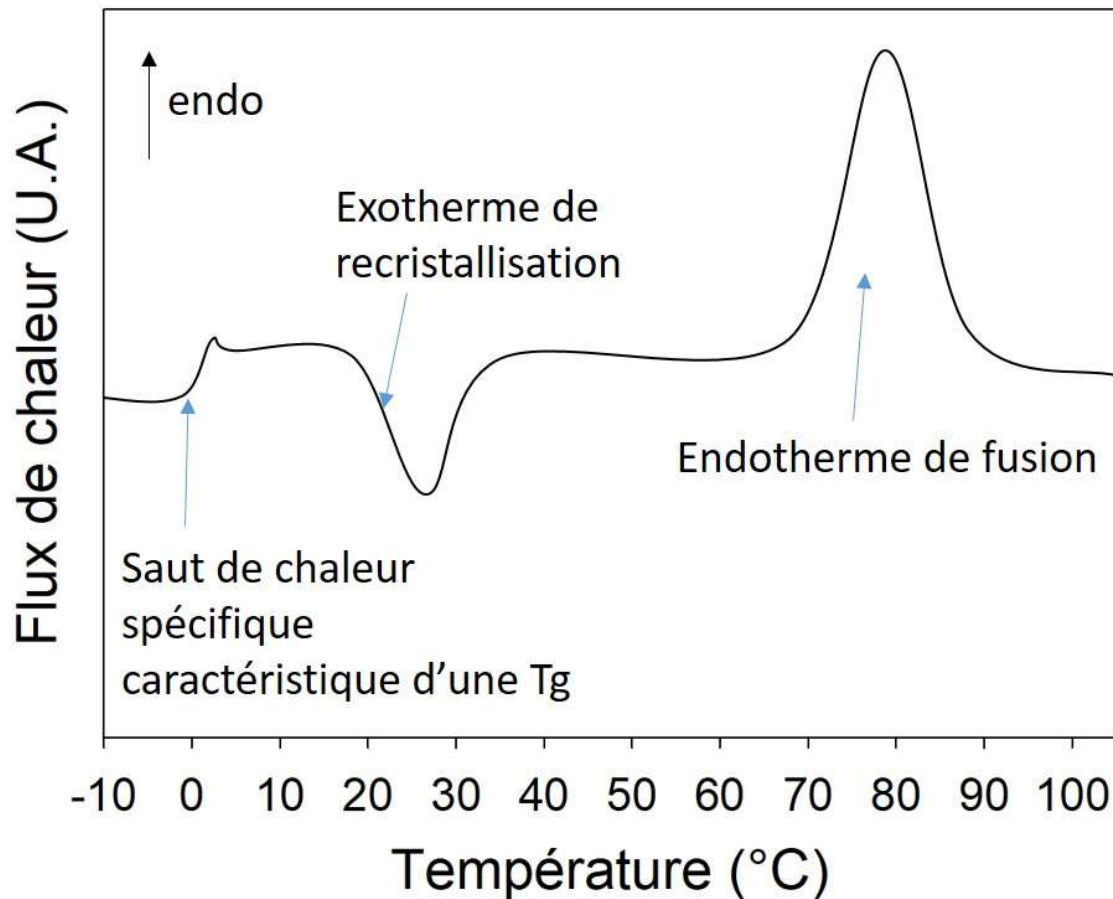


Figure 13: Exemple de thermogramme obtenu par DSC

Quelques exemples d'informations obtenues à partir d'un thermogramme obtenu par DSC sont synthétisés sur la Figure 13. Un thermogramme permet d'obtenir des informations telles que la température de fusion d'un composé que l'on identifie par une absorption de chaleur importante (endotherme caractérisé sur notre DSC par un pic vers le haut) et qui permet de mesurer l'enthalpie de fusion. La transition vitreuse est identifiée par un saut de chaleur spécifique à  $T_g$  dont on peut mesurer l'amplitude. La présence de plusieurs endothermes de fusion est signe de la présence de plusieurs composés ou de la formation de plusieurs phases cristallines au sein



d'un même composé. La mesure de l'enthalpie de fusion de ces différentes formes peut permettre la quantification de leur proportion dans l'échantillon. Pour cela il suffit de déterminer l'enthalpie de fusion de l'une des formes présentes et de comparer celle-ci à l'enthalpie de fusion de la forme en question seule. Cela nous permet d'avoir une approximation de la part de l'une des formes présentes. Enfin, la température de cristallisation d'un composé amorphe se manifeste par un dégagement de chaleur (exotherme caractérisé sur notre DSC par un pic vers le bas).

## II.4 Diffraction des rayons X

### II.4.1 Principe de la diffraction des rayons X

La diffraction des rayons X est une technique de caractérisation structurale directe et non destructive qui permet d'identifier l'état physique d'un matériau : amorphe ou cristallin. Le principe de cette technique consiste à irradier un matériau par des ondes électromagnétiques de longueur d'onde  $\lambda$  dans le domaine des rayons X soit entre  $10^{-8}$  et  $10^{-12}$  m et à mesurer l'intensité des rayons X diffusés par un détecteur qui peut avoir différentes géométries (détecteur ponctuel, linéaire, courbe, bidimensionnel). Dans la configuration utilisée ici (configuration Bragg-Brentano en réflexion) le faisceau est défocalisé au niveau de l'échantillon et focalisé sur le détecteur.

Dans le cas d'un matériau cristallin monodimensionnel, l'intensité diffusée par la matière s'exprime comme le produit du facteur de structure et d'une fonction d'interférence, la fonction de diffraction. Le facteur de structure contient des informations sur le contenu de la maille et est utilisé pour déterminer les positions atomiques, alors que la fonction d'interférence est liée à la symétrie du réseau cristallin. La diffraction des rayons X permet donc d'identifier directement les différentes formes polymorphiques d'un matériau et de déterminer leurs structures cristallines.

En effet, dans le matériau cristallin les atomes/molécules composant la matière sont ordonnés et forment un réseau cristallographique. Le rayonnement X incident est alors diffracté par le cristal

si et seulement si l'angle  $\theta$  (thêta) entre le faisceau incident et les plans atomiques du cristal  $d_{hkl}$  satisfait la loi de Bragg (5), donnant naissance à une raie de diffraction.

5

$$2d_{hkl} \sin \theta = n \cdot \lambda$$

La distance inter-réticulaire  $d_{hkl}$  dépend des paramètres de la maille cristalline du matériau. Aussi, la position des raies de diffraction nous renseigne directement sur la maille cristalline du matériau analysé, et donc sur les différentes formes cristallographiques présentes dans la matière sondée par le faisceau de diffraction.

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

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

- d'analyser et de quantifier les différentes phases cristallines présentes dans nos échantillons.
- d'identifier et de quantifier la part amorphe dans nos échantillons.
- de caractériser la microstructure des échantillons, en particulier déterminer leurs tailles de cristallites.

#### 1.4.2 Diffractomètre utilisé et méthode d'enregistrement des diffractogrammes

Le diffractomètre utilisé est un *Panalytical Xpert Pro* équipé d'un tube anticathode de cuivre qui permet de produire un faisceau de rayons X de longueur d'onde  $\lambda_1 = 1,5405 \text{ \AA}$ ,  $\lambda_2 = 1,5440 \text{ \AA}$ , et d'un détecteur *Xcelerator* (Figure 14).

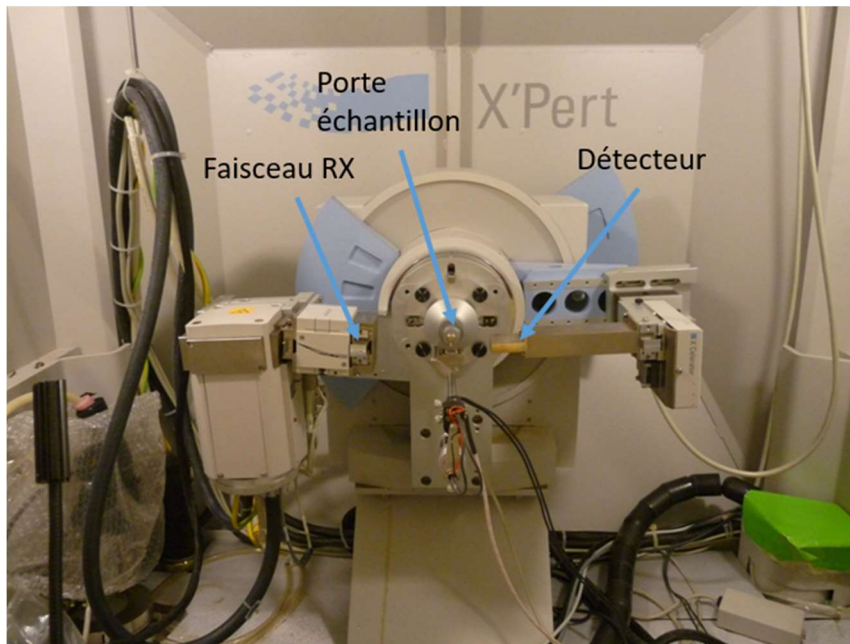


Figure 14: Photographie de l'intérieur du diffractomètre.

Les expériences de diffraction des rayons X présentées au cours de cette thèse ont été réalisées sur un système en plaquette. Cette plaquette est en fait un porte-échantillon métallique creusé en son centre afin d'y accueillir la matière à analyser. Une quantité de matière suffisante pour remplir la cavité et obtenir une surface de matière sans relief y est placée. La plaquette est mise en rotation afin de limiter les effets d'orientations préférentielles et de maximiser le nombre de grains soumis à l'exposition du faisceau. Pour chaque série d'analyses, le diffractomètre est calibré avec un échantillon de NAC ( $\text{Na}_2\text{CaAl}_2\text{F}_{14}$ ) qui se caractérise par des raies de Bragg très fines et isolées sur le domaine angulaire  $12\text{-}102^\circ$  en échelle de  $2\theta$ . Cette calibration sert principalement à l'analyse microstructurale et reflète la résolution instrumentale sur un très large domaine angulaire.

L'acquisition se fait sur une plage angulaire allant de  $5$  à  $60^\circ$  en  $2\theta$  à raison de 50s par point avec un pas de  $0.0167^\circ$  pour une durée d'acquisition totale de 21 minutes par diffractogramme.

### II.4.3 Analyse des diffractogrammes par la méthode de Rietveld

Les analyses de structures ont été menées par la méthode de Rietveld<sup>1</sup>. Cette méthode consiste à calculer le diffractogramme théorique d'un matériau à partir de ses paramètres structuraux et microstructuraux (paramètres de maille, position des molécules dans la maille, taille de cristallite, pourcentage de chacune des différentes phases en présence) et de la fonction instrumentale du diffractomètre utilisé. Ce diffractogramme simulé est comparé aux données expérimentales. C'est la comparaison entre les diagrammes calculés et expérimentaux qui nous permet ainsi de déterminer les paramètres cristallographiques relatifs à notre échantillon. La structure de référence du matériau analysé est utilisée en tant que point de départ sous la forme d'un fichier CIF contenant notamment ses paramètres de maille et ses positions atomiques. Ces fichiers de références étaient disponibles dans la littérature pour tous les produits analysés dans cette thèse. Les paramètres de mailles, les tailles de cristallites, et les pourcentages des différentes phases sont affinés par un logiciel d'analyse Rietveld dans le but de minimiser un ratio de différence pondéré  $R_{wp}$  défini dans l'équation suivante (6) :

6

$$R_{wp} = \left[ \frac{\sum_i [w_i (I_i^{exp} - I_i^{sim})^2]}{\sum_i (w_i I_i^{exp})^2} \right]^{1/2} \quad \text{où } w_i = \frac{1}{\sqrt{I_i^{exp}}}$$

Où  $I_i^{exp}$  est l'intensité du diffractogramme expérimental au point  $i$  et  $I_i^{sim}$  est l'intensité du diffractogramme simulé au point  $i$ . Cette intensité est calculée de la façon suivante (7) :

7

$$I_i^{sim} = S_F \sum_{j=1}^{Nphases} \frac{f_j}{V_j^2} \sum_{k=1}^{Npics} L_k |F_{k,j}|^2 S_j (2\theta_i - 2\theta_{k,j}) P_{k,j} A_j + bkg$$

Où :

$S_F$  est l'intensité du faisceau incident

$f_j$  est la fraction de volume occupée par la phase  $j$

$V_j$  est le volume de la maille

$L_k$  est le facteur de polarisation de Lorentz qui dépend de l'instrument

$F_{k,j}$  est le facteur de structure. Ce terme contient notamment les positions atomiques.

$S_j(2\theta_i - 2\theta_{k,j})$  est le profil de forme qui oscille entre une Gaussienne et une Lorentzienne

$P_{k,j}$  est le facteur de texture

$A_j$  est le facteur d'absorption

bkg est la fonction ligne de base visant à simuler le bruit de fond

Etant donné que l'intensité diffractée sur un pic est directement liée à la fraction volumique de la phase associée, la quantification de phase par méthode de Rietveld se fait donc principalement sur le terme appelé facteur d'échelle  $S_j$  développé dans la formule précédente comme étant (8):

$$S_j = S_F \frac{f_j}{V_j^2}$$

C'est principalement sur ce terme que l'on va intervenir dans nos simulations pour obtenir la plus grande correspondance entre le diffractogramme expérimental et le diffractogramme simulé.

D'autre part :

-Rappelons que la position des raies est définie par la loi de Bragg et les distances inter-réticulaires du matériau, elles-mêmes définies par les paramètres de maille du matériau.

-La taille des cristallites est définie par la forme des raies, en particulier leur largeur. Plus précisément la largeur des raies est le produit de convolution de la fonction instrumentale du diffractomètre par la fonction du matériau qui dépend de la taille des cristallites et des microdéformations du matériau.

Il est généralement considéré qu'un ratio Rwp de 10% est acceptable<sup>1</sup>. Pour chaque diffractogramme, plusieurs simulations sont réalisées afin de tester la robustesse de la solution. Les analyses Rietveld ont été menées à l'aide du logiciel MAUD<sup>2</sup> sur l'intégralité du

diffractogramme. La fonction instrumentale décrivant le profil des pics de Bragg indépendamment de l'échantillon a été définie à partir des échantillons de référence que sont le NAC et l'oxyde d'Yttrium. Les structures cristallographiques du NAC et du  $Y_2O_3$  étant parfaitement connues, la méthode Rietveld est utilisée pour simuler les diagrammes de diffraction de ces échantillons à partir des paramètres instrumentaux du diffractomètre tels que l'intensité, la largeur des raies dues à l'instrument ou le décalage en  $2\theta$ . Ces paramètres sont ensuite fixés lors de l'analyse de la structure cristallographique de nos matériaux.

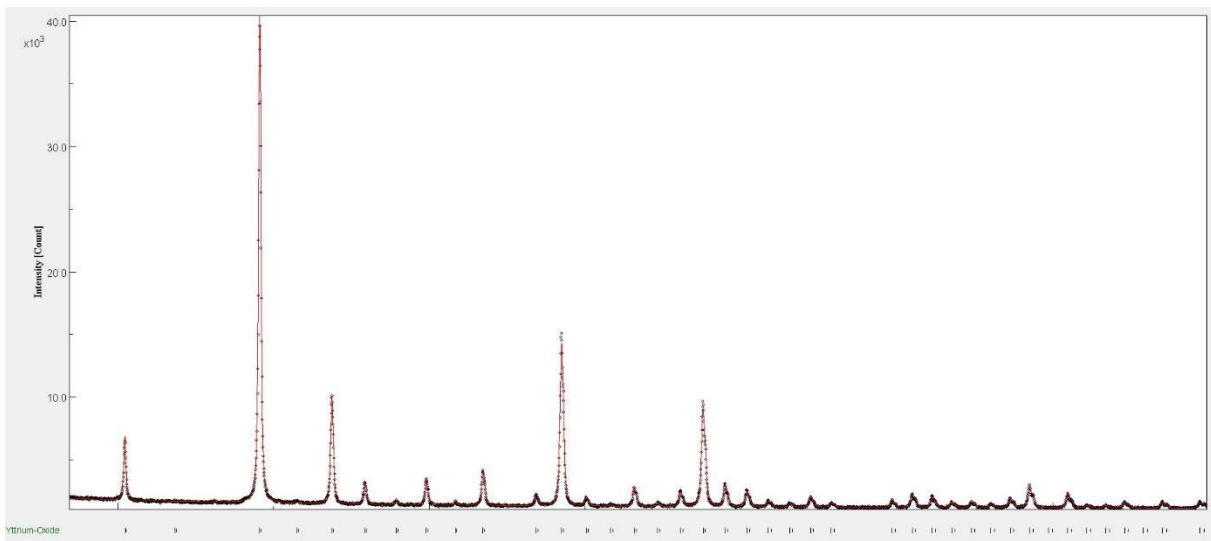


Figure 15: Diffractogramme de l' $Y_2O_3$  représenté par des cercles pleins auquel se superpose le diffractogramme simulé en trait plein.

A titre d'exemple, le meilleur ajustement obtenu sur un diffractogramme d' $Y_2O_3$  est présenté en Figure 15. La largeur instrumentale est modélisée par une loi de Caglioti dont les paramètres  $U$ ,  $V$  et  $W$  sont déterminés. Ils seront ensuite fixés dans les simulations suivantes afin de déterminer la taille de cristallites des échantillons étudiés<sup>2</sup>. La fonction de Caglioti est donnée par (9) :

9

$$H^2 = \sqrt{U \tan^2 \theta + V \tan \theta + W}$$

Avec  $H$  la largeur à mi-hauteur

Et  $U$ ,  $V$ ,  $W$  sont des paramètres ajustables.

#### II.4.4 Méthode de quantification de phase

L'intensité diffractée étant proportionnelle au volume de poudre diffractant, la diffraction peut être utilisée comme une technique directe d'analyse quantitative de phases.

On peut relier directement l'intensité d'une raie à la fraction volumique d'une phase par la loi suivante (10) :

$$I_{i,k} = K_e K_{i,k} \frac{C_i}{\mu_m}$$

Où :

$I_{i,k}$  est l'intensité de la raie k de la phase i

$K_e$  représente l'ensemble des influences du montage expérimental

$K_{i,k}$  caractérise l'influence de la phase i sur la raie k

$C_i$  est la fraction volumique de la phase i dans le mélange

$\mu_m$  est le coefficient d'absorption linéaire du mélange

Et dans le cas des quantifications que nous réaliserons dans cette thèse, on fera intervenir la fraction massique  $W_i$  plutôt que la fraction volumique, ce qui nous donne (11) :

$$I_{i,k} = K_e K_{i,k} W_i \frac{\rho_m}{\rho_i \mu_m}$$

Avec  $\rho$ , la masse volumique du composé ou du mélange en fonction de l'indice.

L'analyse Rietveld permet donc, lorsque plusieurs phases coexistent au sein d'un échantillon, de déterminer le pourcentage de chaque phase. Ce pourcentage de phase est un paramètre qui varie librement dans le calcul de minimisation du facteur d'accord  $R_{wp}$ . On peut voir un exemple sur la Figure 16 qui montre un mélange composé de 40 % de Glycine alpha et de 60 % de

glycine gamma.

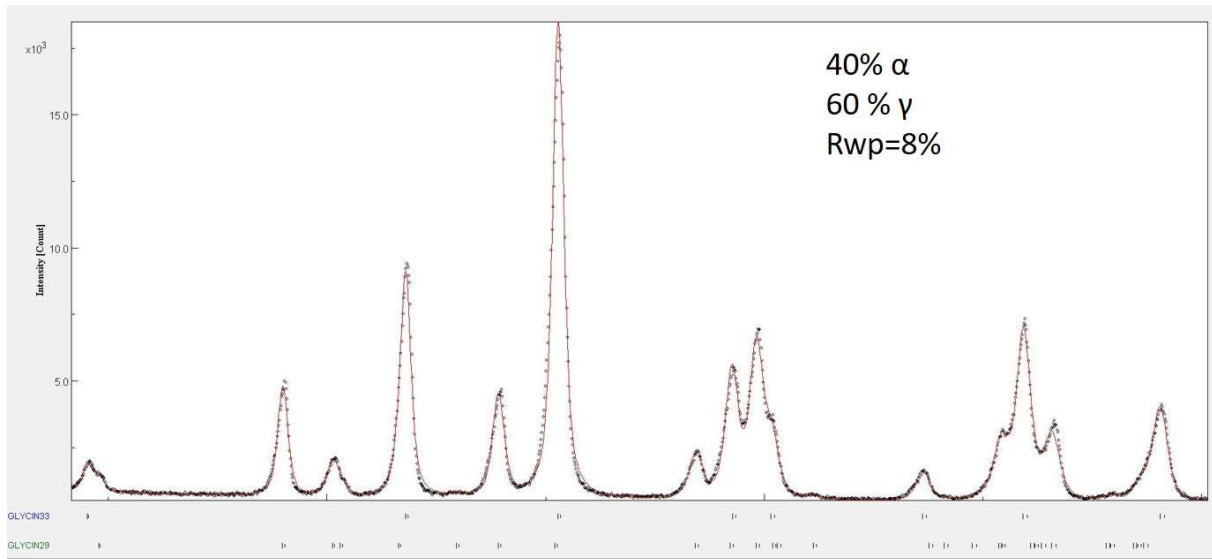


Figure 16: Diffractogramme d'un mélange de deux phases cristallines de la glycine. La courbe en trait plein correspond au meilleur ajustement Rietveld obtenu.

#### II.4.5 Méthode de quantification de la part amorphe

La méthode Rietveld a également été utilisée afin de calculer la part amorphe présente dans nos échantillons<sup>3,4</sup>.

La fraction massique de la partie amorphe  $W_a$  peut être obtenue de la façon suivante (12) :

12

$$W_a = 1 - \sum_{i, \text{crist}} W_i$$

Où  $W_i$  est la part cristalline de chacune des  $i$  formes présentes dans notre échantillon.

Cependant, lors de la quantification Rietveld il est délicat de discriminer la part amorphe présente dans le fond continu, des différentes parts cristallines du matériau.

Nous utiliserons ici la méthode de l'étalon externe, pour nous permettre de déterminer cette part amorphe. Cette méthode consiste à insérer un matériau étalon dans notre échantillon dans une proportion connue  $W_e$ . On utilisera le silicium dans le cadre de cette thèse. Lors de la quantification Rietveld, on effectuera le calcul comme si l'ensemble du matériau était



crystallisé. La proportion de chaque phase cristalline, étalon compris va être surestimée, en raison de la non prise en compte de l'amorphe. On obtiendra donc une part d'étalon calculé  $W_{e,calc}$  et une part pour chacun des autres matériaux  $W_{i,calc}$ . Etant donné que le pourcentage réel de phase étalon  $W_e$  est connu, nous avons alors un facteur de correction qui apparaît, nous permettant de corriger l'erreur faite sur la part de chacune des phases cristallines et d'obtenir sa valeur réelle en pourcentage  $W_{i,corr}$ . à l'aide de la formule suivante (13) :

$$13$$

$$W_{i,corr.} = \frac{W_e}{W_{e,calc.}} W_{i,calc.}$$

Et nous pouvons alors retrouver la part amorphe à partir de notre formule de départ (14) :

$$14$$

$$W_a = 1 - \frac{W_e}{W_{e,calc.}} \sum_i W_{i,calc.} = 1 - \frac{W_e}{W_{e,calc.}}$$

Cette méthode a été testée sur un mélange contenant initialement 50% de matériau amorphe et 50% de sorbitol cristallin auquel 5% de silicium a été ajouté afin de servir d'étalon. Après ajout du silicium, le mélange analysé contient donc 47.5% d'amorphe, 47.5% de cristal et 5% de silicium. Le diffractogramme obtenu ainsi que le meilleur ajustement obtenu par méthode de Rietveld sont présentés en Figure 17. Le résultat de cette quantification nous donne 89.91% de cristal et 10.09% de silicium. On a donc  $W_e = 5\%$  et  $W_{e,calc} = 10.09\%$  Cela nous permet donc de remonter à la fraction  $W_a = 49.5\%$ . On a donc une estimation assez précise de la part d'amorphe dans le mélange puisqu'on l'estime à 2% près.

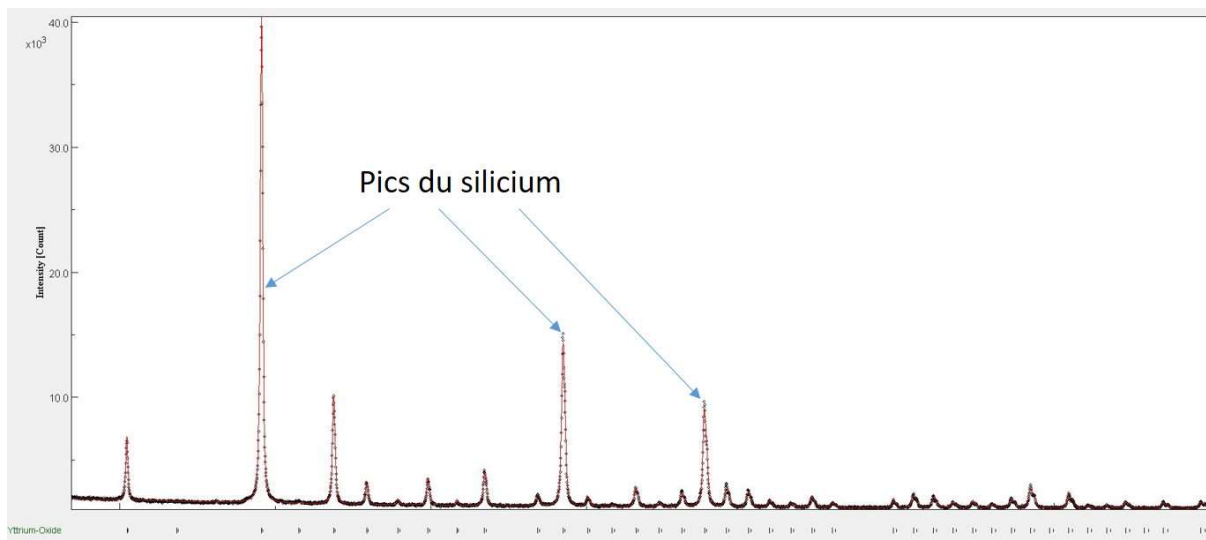


Figure 17: Diffractogramme d'un mélange amorphe/cristal 50/50 auquel 5% de silicium a été ajouté. La courbe en trait plein correspond au meilleur ajustement Rietveld obtenu. Les pics de diffraction propres au silicium sont indiqués sur la figure.

#### II.4.6 Méthode de quantification des tailles de cristallites

La largeur des raies de diffraction est le produit de convolution de deux contributions, celle de l'instrument et celle propre au matériau que l'on résume par l'équation suivante (15) :

15

$$\beta_{obs} = \beta_{ins} * \beta_{mat}$$

Où  $\beta$  est successivement la largeur intégrale observée, instrumentale et propre au matériau.

Etant donné que nous connaissons la contribution instrumentale grâce à l'analyse de l' $Y_2O_3$ , nous avons donc accès à la largeur intégrale propre au matériau qui est directement liée à la taille de cristallite  $L$  et à l'angle de diffraction  $\theta$ , par la loi de Williamson-Hall qui nous donne le lien suivant (16) entre la largeur intégrale, la taille de cristallite et les microdéformations  $\epsilon$ . La contribution de ces dernières est extrêmement faible dans le cas de nos poudres, et l'élargissement observé des raies provient donc essentiellement des évolutions des tailles de cristallites.

16

$$\beta_{mat} = \frac{\lambda}{L} \cos \theta + 4 \tan \theta \epsilon$$

## II.5 Spectroscopie Raman

La spectroscopie Raman repose sur l'excitation des modes de vibration de la matière. Elle correspond à un phénomène de diffusion dans lequel l'énergie des photons incidents transférée aux molécules du matériau analysé les place dans un état d'énergie virtuel plus élevé. La désexcitation de ces molécules peut se faire de plusieurs manières :

- Par diffusion élastique : les molécules reviennent à leur niveau d'énergie fondamentale en émettant des photons de la même énergie que ceux qui les ont excités. Ce phénomène correspond à la diffusion Rayleigh.
- Par diffusion inélastique : Les molécules reviennent à un niveau d'énergie différent de leur état d'énergie initial. On parle de diffusion Stokes quand le niveau d'énergie final est supérieur au niveau d'énergie initial et de diffusion anti-Stokes quand le niveau d'énergie final est inférieur au niveau d'énergie initial. C'est ce que l'on appelle l'effet Raman. Cet effet est illustré en Figure 18.

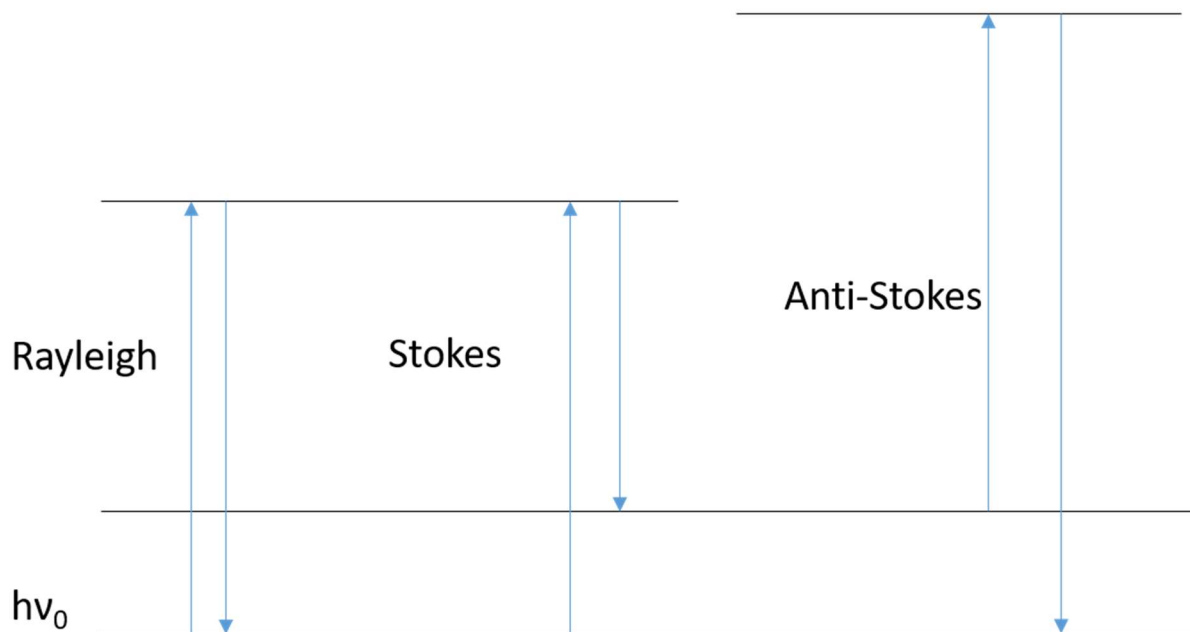


Figure 18: Représentation de l'effet Raman

Dans un spectre Raman, l'axe des abscisses représente une différence de nombres d'ondes ( $\text{cm}^{-1}$ )<sup>1)</sup> ou de fréquences ( $\Delta\nu = \nu_0 - \nu_{\text{diff}}$ ) entre la lumière excitatrice  $\nu_0$  et la lumière diffusée  $\nu_{\text{diff}}$ . Cette différence est donc nulle pour la diffusion élastique (Rayleigh), positive pour les raies Stokes et négative pour les raies Anti-Stokes. L'axe des ordonnées donne l'intensité.

Le spectre Raman est donc caractéristique des modes de vibrations intra et inter-moléculaires, il est donc caractéristique du matériau analysé et peut-être utilisé pour discriminer différentes phases cristallographiques au sein d'un échantillon.

Dans cette thèse, un spectromètre Raman *Renishaw InVia* a été utilisé (Figure 19). Il est composé d'un simple réseau et est équipé de deux sources laser de longueurs d'onde 514.5 et 785 nm associées respectivement à un réseau de 1800 et 1200 traits/mm qui assurent dans chaque cas une résolution de  $2.5 \text{ cm}^{-1}$ . La distance focale du spectromètre est de 250 mm. La détection du signal Raman s'effectue au moyen d'un détecteur CCD refroidi par effet Peltier.

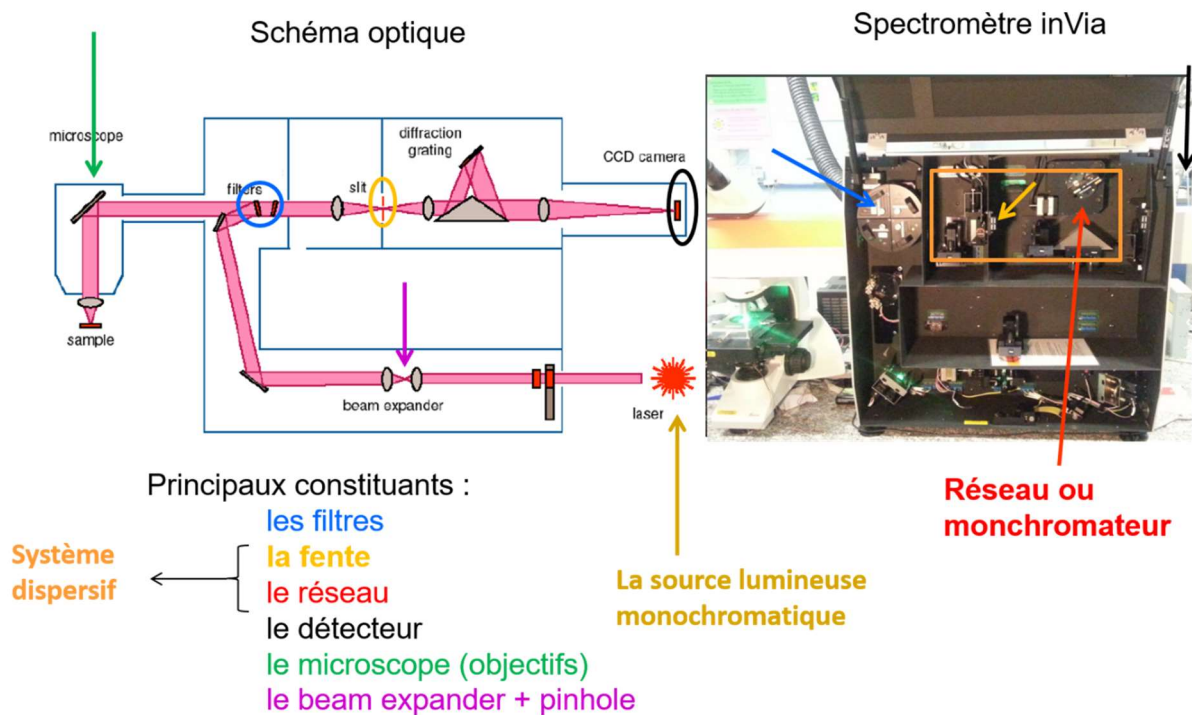


Figure 19: Spectromètre RAMAN

L'acquisition des données s'effectue à l'aide du logiciel Wire 4. Le système dispersif d'analyse

est couplé à un microscope *Leica*, qui permet la focalisation du faisceau laser via un objectif. Le choix de l'objectif ainsi que la longueur d'onde conditionnent le domaine spatial analysé. La profondeur analysée dépend de la transparence de l'échantillon à la longueur d'onde du faisceau utilisé, contrairement à la taille du spot qui est régi par la formule :  $L = \frac{1,22\lambda}{ON}$  où ON est l'ouverture numérique. Celle-ci varie de manière inverse à la distance de travail et est donc importante pour de fort grossissement.

La spectroscopie Raman est une méthode de caractérisation de la matière condensée, très utilisée pour l'étude des transformations polymorphiques. La spectroscopie Raman présente plusieurs avantages pour cette thèse. Elle permet d'accéder à des informations à une échelle locale de par la taille du faisceau utilisé (de l'ordre de quelques  $\mu\text{m}^2$ ), elle dispose d'une sensibilité élevée qui permet d'observer de très faibles pourcentages de transformations dans un échantillon et elle nécessite peu de quantité de matière, ce qui la rend particulièrement intéressante dans le cas de notre étude. Elle est très complémentaire de la diffraction des rayons X dans l'analyse des transformations polymorphiques, et donc dans le cadre de cette thèse.

## Références

1. Paufler P. R. A. Young (ed.). The Rietveld Method. International Union of Crystallography. Oxford University Press 1993. 298 p. Price £ 45.00. ISBN 0–19–855577–6. *Cryst Res Technol.* 1995;30(4):494-494. doi:10.1002/crat.2170300412
2. Lutterotti L. Total pattern fitting for the combined size-strain-stress-texture determination in thin film diffraction. 2009. doi:10.1016/j.nimb.2009.09.053
3. Gravereau P. *LA DIFFRACTION DES RAYONS X PAR LES POUDRES*  $2d_{Hkl} \sin(\theta_{Hkl}) = P\lambda (h k L)$ . Sciences Chimiques; 2011. <http://www.icmcb-bordeaux.cnrs.fr>. Accessed July 10, 2020.
4. Madsen IC, Scarlett NVY, Kern A. Description and survey of methodologies for the determination of amorphous content via X-ray powder diffraction. *Zeitschrift fur Krist.* 2011;226(12):944-955. doi:10.1524/ZKRI.2011.1437/MACHINEREADABLECITATION/RIS



Chapitre III : Cinétique d'amorphisation  
sous broyage : le cas de  
l'hydrochlorothiazide (HCT)





La littérature fait mention de nombreux cas d'amorphisation de matériaux moléculaires sous broyage mécanique. Ces transformations se produisent généralement lorsque les composés en question présentent une température de transition vitreuse supérieure à la température de broyage qui est généralement la température ambiante. On peut citer comme exemple de ces transformations le cas de la dexaméthazone ( $T_g=116^\circ\text{C}$ )<sup>1</sup>, de la chlorhexidine ( $T_g=93^\circ\text{C}$ )<sup>2</sup> ou du tréhalose ( $T_g=110^\circ\text{C}$ )<sup>3</sup>. Les cinétiques de ces transformations suivent le plus souvent une loi de relaxation exponentielle, comme le montre la Figure 20.

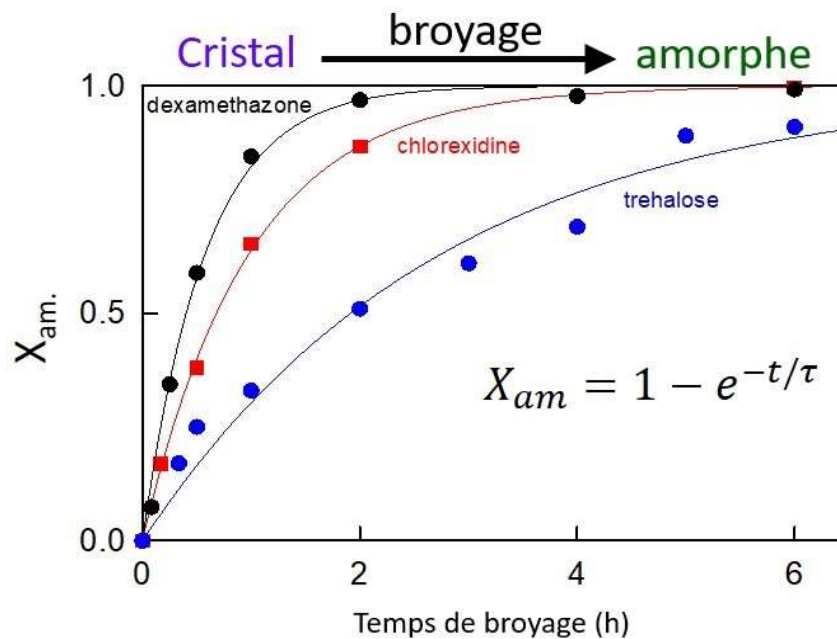


Figure 20: Exemples de cinétiques d'amorphisation sous broyage reportées dans la littérature pour la dexaméthazone, la chlorhexidine et le tréhalose pour des conditions de broyages identiques. Les symboles représentent les données expérimentales et les traits pleins représentent le meilleur ajustement obtenu dans chacun des cas avec la loi indiquée ci-dessus.

L'amorphisation d'un composé sous broyage résulte en fait de la compétition entre deux phénomènes : l'amorphisation effective due à l'impact d'une bille de broyage sur le composé lors du broyage, et la recristallisation d'origine thermique de l'amorphe ainsi créé. Cette compétition est illustrée sur la Figure 21. Le résultat de cette compétition est bien sûr directement lié à la température de broyage qui conditionne la vitesse de recristallisation de l'amorphe. C'est la raison pour laquelle les amorphisations ne sont observées que lorsque le

broyage est réalisé suffisamment en dessous de  $T_g$ , c'est-à-dire aux températures où la recristallisation devient lente par rapport à la vitesse d'amorphisation. C'est aussi la raison pour laquelle le cryobroyage permet d'amorphiser quasiment tous les matériaux moléculaires (pourvu que le matériau soit maintenu à la température de l'azote liquide à l'issue du broyage).

Les considérations précédentes laissent donc penser que l'amorphisation sous broyage est d'autant plus facile et rapide que la température de broyage est basse. Cependant, il est clair que ce comportement est en grande partie dû à la diminution de la vitesse de cristallisation aux basses températures. Par contre, aucune étude n'a encore permis de montrer que l'amorphisation d'une cristallite lors d'un impact mécanique est facilitée à basse température. On pourrait même penser, a priori, qu'elle puisse être plus difficile si les constantes élastiques du matériau augmentent lorsque la température diminue.

L'objectif de ce chapitre sera donc d'évaluer l'influence de la température de broyage sur la vitesse d'amorphisation elle-même, c'est-à-dire indépendamment de toute recristallisation. Pour ce faire, nous avons eu l'idée amorphiser un matériau par broyage, à deux températures très différentes, toutes deux situées très en dessous de la température de transition vitreuse du matériau pour s'affranchir de toute recristallisation des fractions amorphisées. Pour cette étude, nous avons choisi le HCT qui présente une température de transition vitreuse très élevée ( $T_g = 110\text{ °C}$ ). Ce matériau sera broyé à  $20\text{ °C}$  et à  $-195\text{ °C}$  de sorte que l'écart entre les températures de broyage sera de  $215\text{ °C}$ . De plus, la température de broyage la plus haute sera située  $90\text{ °C}$  sous  $T_g$  ce qui exclut toute recristallisation des fractions qui seront amorphisées. Il est en effet reconnu que, de manière générale, aucun matériau amorphe ne montre de signe de recristallisation aux températures inférieures à  $T_g - 50\text{ °C}$ <sup>4,5</sup>.

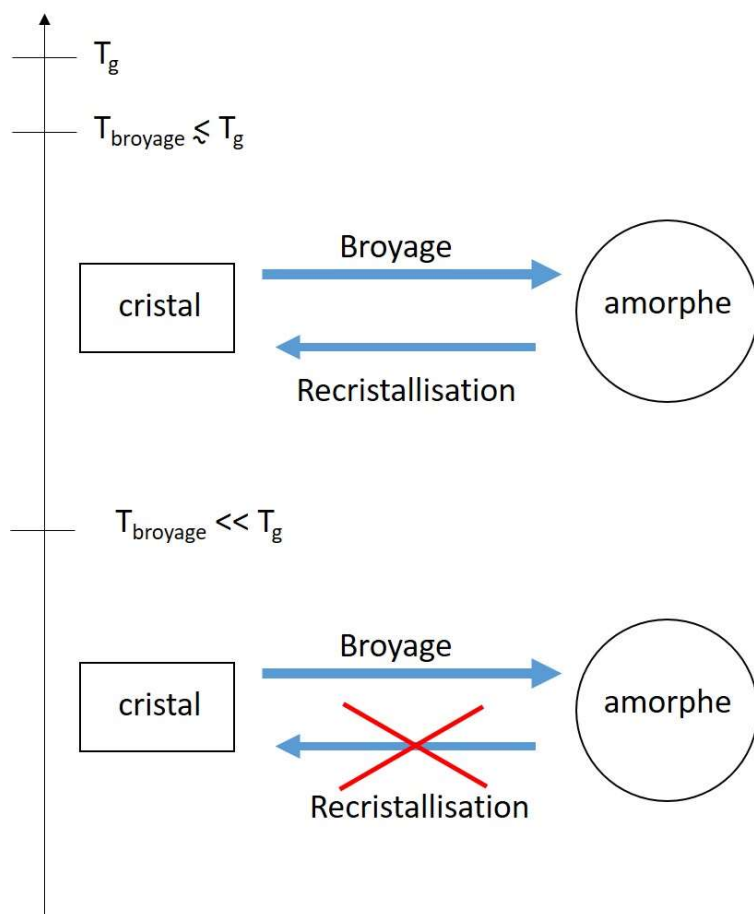


Figure 21: Illustration de la compétition entre l'amorphisation due aux chocs mécaniques et la recrystallisation d'origine thermique, en fonction de la température de broyage

### III.1 Caractéristiques physico-chimiques de l'hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide, que nous appellerons HCT par la suite, a pour formule chimique  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ . Le produit utilisé pour l'étude provient de la société Sigma Aldrich qui le fournit pur. La molécule est présentée en Figure 22 et sa masse molaire est de 297.7 g/mol. C'est un diurétique de la famille des thiazides. Il est également largement utilisé contre l'hypertension artérielle.

La littérature<sup>6</sup> fait mention de 4 formes polymorphiques notées I, II, III et IV. Jusqu'à présent, seules les structures des formes I (P2<sub>1</sub>)<sup>7</sup> et II (P2<sub>1</sub>/c)<sup>8</sup> ont été résolues. Les paramètres de maille correspondants sont reportés dans le tableau 1. Dans cette étude, seule la forme I sera observée, soit la forme la plus stable<sup>6</sup>.

Tableau 1: Paramètres de maille, volume et code de référence de la forme I et II de l'HCT

	a (Å)	b (Å)	c (Å)	β (°)	V(Å <sup>3</sup> )	Réf. CSD	Groupe d'espace
Forme I	7.419	8.521	10.00	111.72	587.5	HCSBTZ	Monoclinique P2 <sub>1</sub>
Forme II	9.488	8.333	15.130	113.20	1099.59	HCSBTZ01	Monoclinique P2 <sub>1</sub> /c

La structure cristallographique de la forme I commerciale présentée dans le Tableau 1 sera utilisée comme modèle de départ pour les analyses Rietveld réalisées dans le cadre de ce travail.

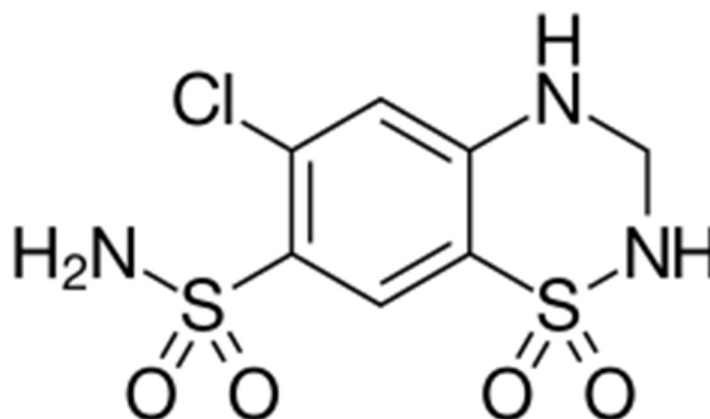


Figure 22: Illustration d'une molécule d'hydrochlorothiazide

Une analyse thermogravimétrique (ATG) de l'HCT réalisée à 5°/min est présentée en Figure 23. Aucune perte de masse n'est observable jusqu'à 270°C indiquant l'absence de dégradation chimique et de solvants résiduels. Au-delà de 270°C, une importante perte de masse indique la dégradation du composé. Ainsi, nous avons pris la précaution de ne jamais dépasser 260°C lors de nos investigations.

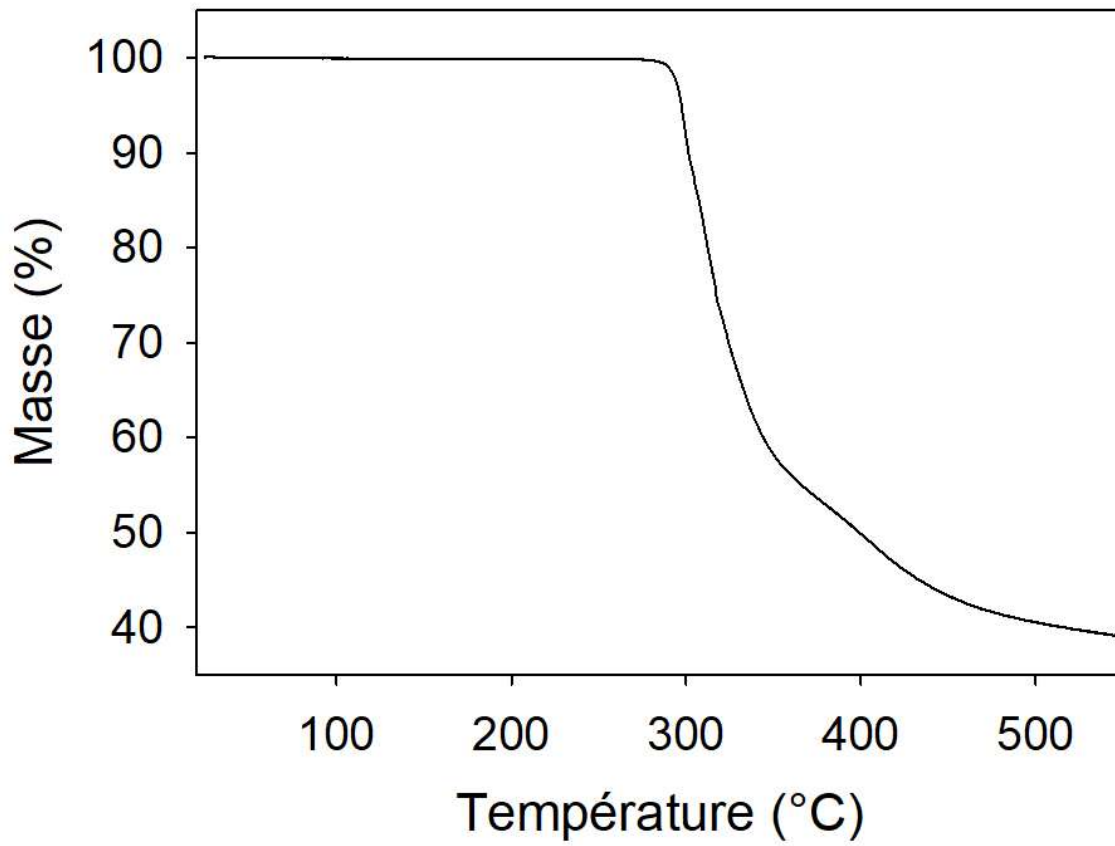


Figure 23: Analyse thermogravimétrique de l'HCT réalisée à 5°C/min

Le diffractogramme du produit enregistré en capillaire est présenté en Figure 24. Il présente de nombreux pics de Bragg caractéristiques de la forme I de l'HCT. Le léger halo amorphe sous-jacent est dû à la diffusion du capillaire de Lindemann. Il n'est pas visible lorsque l'enregistrement se fait en plaquette.

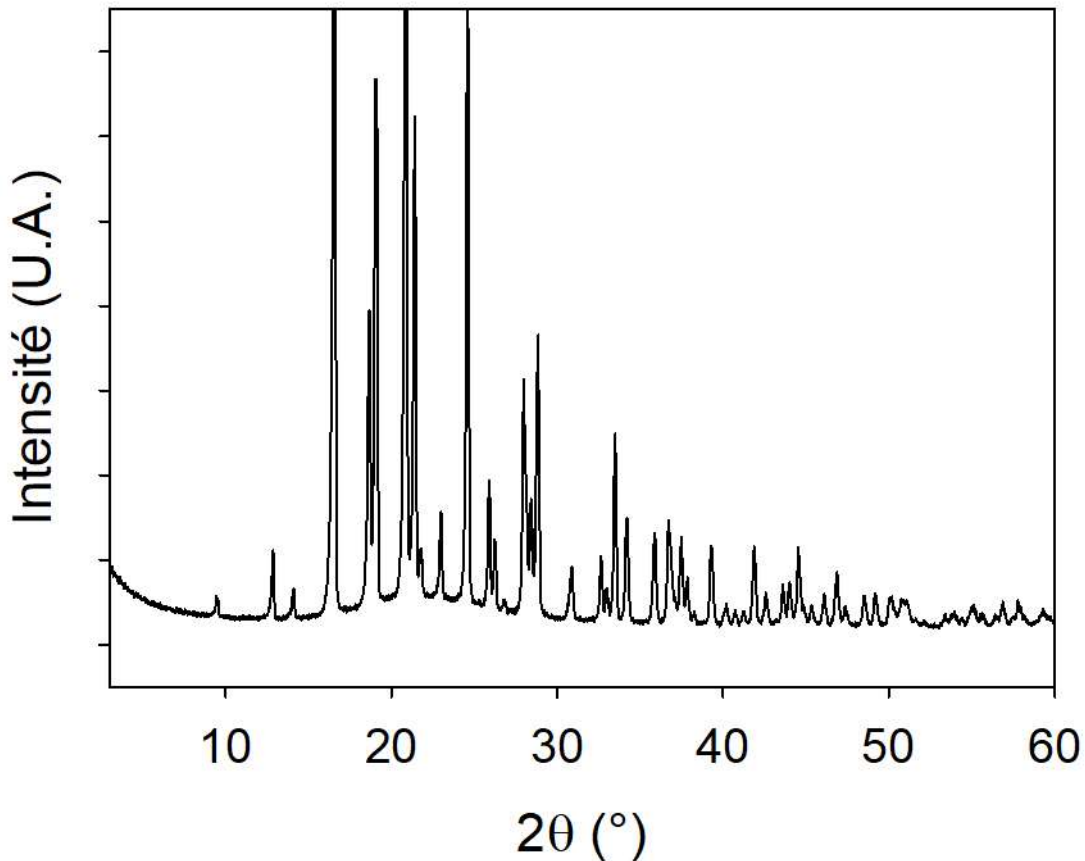


Figure 24: Diffractogramme de l'HCT commerciale enregistré en capillaire

La Figure 25 montre des scans DSC de l'HCT enregistrés à 5°C/min en capsule ouverte. Le run 1 correspond au chauffage du composé cristallin commercial. Il montre un endotherme de fusion bien défini qui permet de situer la température de fusion à  $T_f=267^\circ\text{C}$  et d'estimer l'enthalpie de fusion à  $\Delta H_f=108\text{ J/g}$ . Ces valeurs sont compatibles avec celles de la littérature<sup>9</sup>. Le run 2 correspond au refroidissement du liquide trempé, obtenu à l'issue du run 1. Il ne présente aucun exotherme de recristallisation. Cela montre que l'HCT liquide se trempe facilement. Le run 3 correspond au chauffage du liquide trempé issu du run 2. Il montre clairement un saut de chaleur spécifique ( $\Delta C_p=0.38\text{ J/g}$ ) caractéristique d'une transition vitreuse à  $T_g=110^\circ\text{C}$ . Ces valeurs sont cohérentes avec celles reportées dans la littérature<sup>9</sup>.

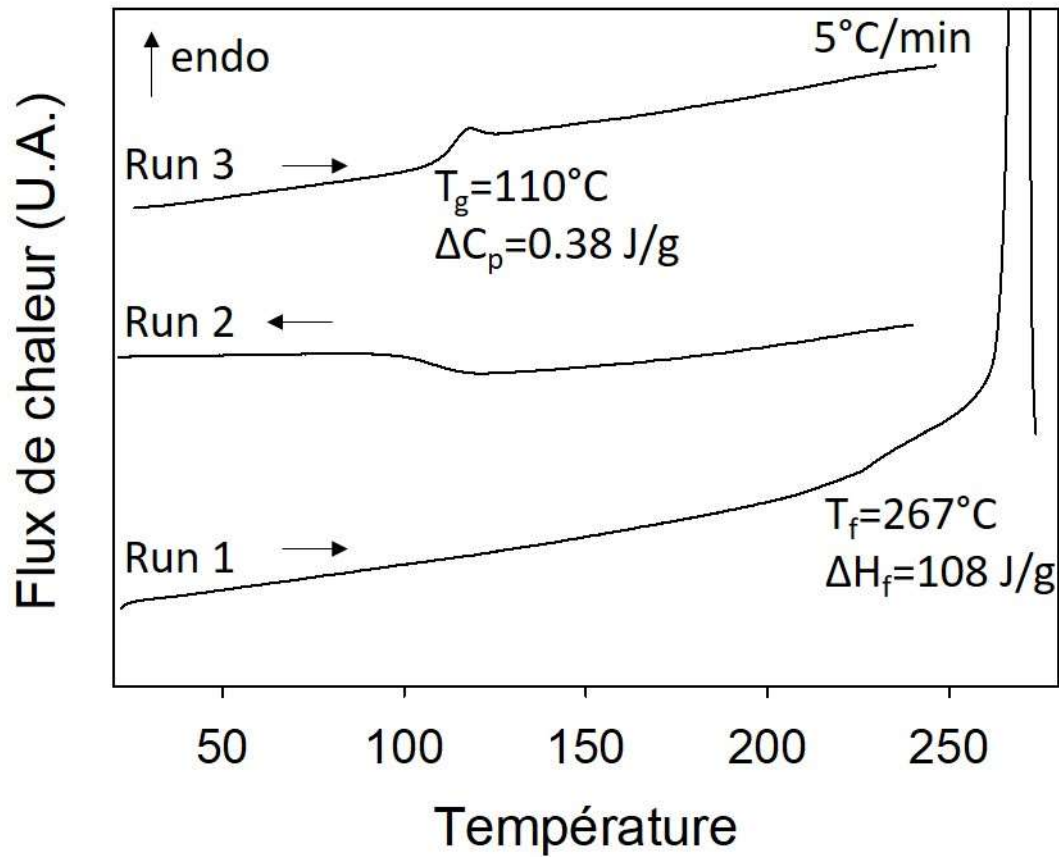


Figure 25: Thermogrammes de l'HCT enregistrés à 5°C/min.

Run 1 : Chauffage du cristal commercial

Run 2 : Refroidissement du liquide

Run 3 : Chauffage du liquide trempé

### III.2. Transformation de l'HCT sous broyage

Nous examinerons ici les effets du broyage à température ambiante et du cryobroyage sur l'état structural de l'HCT par DSC et diffraction des rayons X.



(i) Broyage à température ambiante

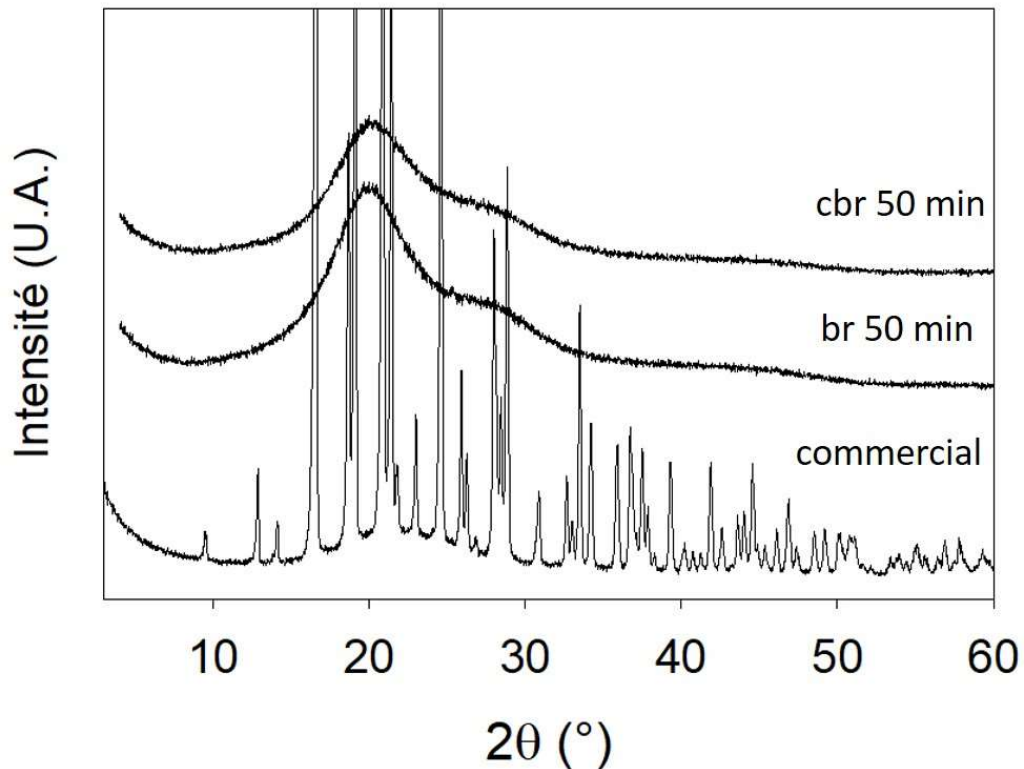


Figure 26: Diffractogrammes de l'HCT commercial, broyé 50 minutes et cryobroyé 50 minutes.

Un échantillon de HCT (1g) a été broyé à température ambiante (20°C), pendant 50 min, dans le broyeur vibrant Cryomill en utilisant une jarre de 50 ml, une bille de broyage de 15 mm de diamètre en oxyde de zirconium et une fréquence de vibration de 30 Hz. La Figure 26 montre les diagrammes de diffractions enregistrés avant et immédiatement après l'opération de broyage. Avant broyage on observe les raies de Bragg caractéristiques de la forme stable (I) de l'HCT<sup>8</sup>. Par contre, après broyage on constate la disparition des raies de Bragg au profit d'un halo de diffusion. Ces modifications du diagramme de diffraction suggèrent donc une amorphisation totale de l'HCT sous broyage à température ambiante.

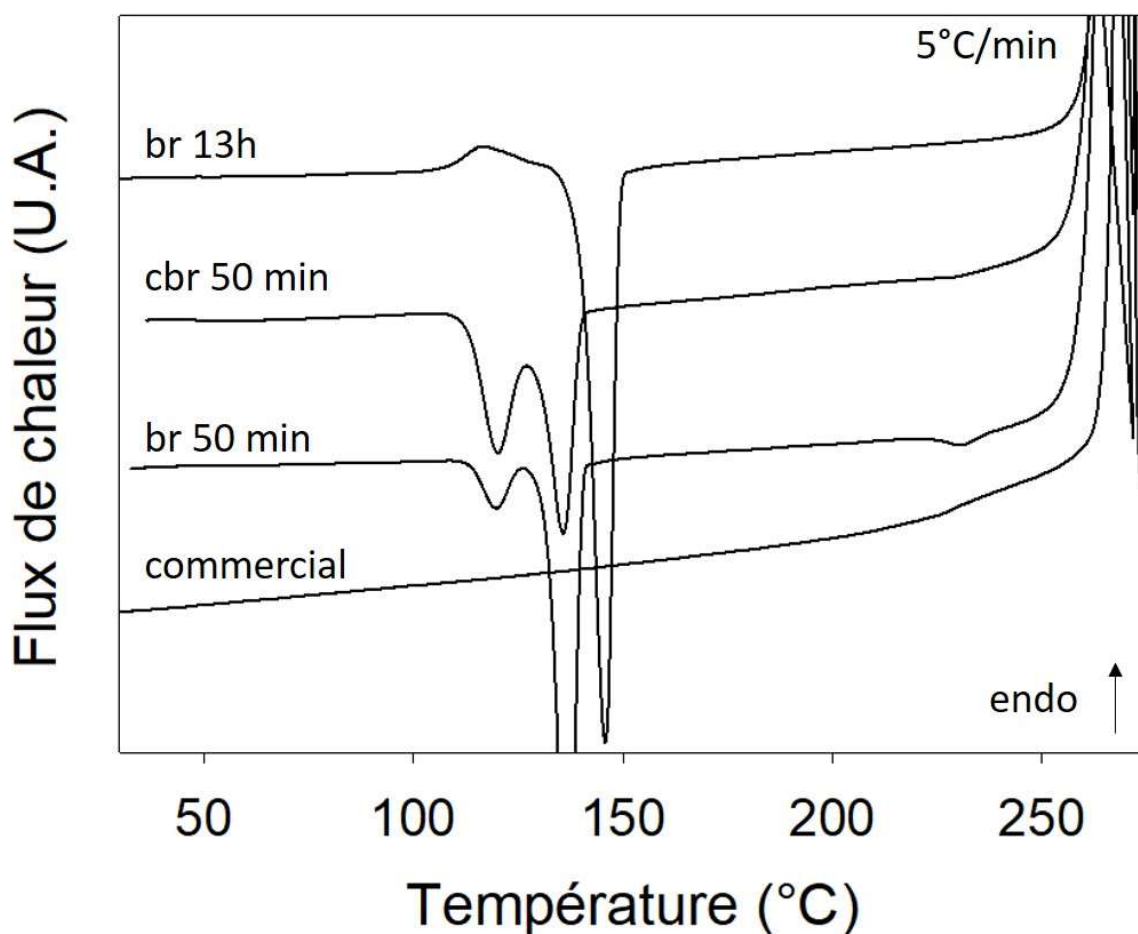


Figure 27: Thermogrammes de l'HCT commercial, broyé 50 min, cryobroyé 50 min et broyé 13h.

Les thermogrammes enregistrés avant et après broyage sont présentés en Figure 27. Avant broyage, le thermogramme ne montre que le pic de fusion à 270°C, ce qui confirme le caractère cristallin du matériau de départ. Après broyage, on observe un large exotherme structuré en deux composantes s'étalant de 110 à 140 °C. Les diagrammes de diffraction enregistrés à température ambiante (TA) après chauffage à 125 et 160°C (i.e. après chacune des deux composantes exothermiques) sont représentés sur la Figure 28. Le premier montre des pics de Bragg caractéristiques de la forme I, superposés à un halo diffus traduisant l'existence d'une fraction amorphe résiduelle. Le deuxième diffractogramme révèle une augmentation de l'intensité des pics de Bragg de la forme I et la disparition du halo de diffusion. Aucune nouvelle

raie de Bragg n'est détectée. Ces résultats indiquent donc que l'échantillon broyé recristallise au chauffage, en deux étapes, vers la forme I. Cette recristallisation en deux étapes au chauffage est fréquemment observée dans les matériaux amorphisés par broyage<sup>10</sup>. Elle est souvent attribuée à une recristallisation en surface des grains amorphes suivie d'une recristallisation en volume. Ce découplage des deux modes de recristallisation est attribué à la mobilité moléculaire plus forte en surface des grains qui favorise la nucléation et la croissance des formes cristallines. Cette recristallisation au chauffage de l'échantillon broyé est une preuve indirecte que l'échantillon a bien subi une amorphisation au cours du broyage. De plus, l'enthalpie associée à cette recristallisation ( $\Delta H = 41 \text{ J/g}$ ) indique que cette amorphisation est totale. Il est surprenant de constater que le thermogramme ne montre aucune trace de transition vitreuse associée à l'amorphe obtenu. Cependant, sur la base de celle du liquide trempé, cette transition vitreuse est attendue vers  $110^\circ\text{C}$ , i.e. dans la zone de recristallisation observée qui commence à  $110^\circ\text{C}$ . Il est donc probable qu'un saut de  $C_p$  marquant la transition vitreuse soit effectivement présent, mais masqué par l'exotherme de recristallisation. Ce type de comportement a déjà été reporté dans la littérature pour le glucose<sup>11</sup>. Le thermogramme de l'échantillon broyé (Figure 27) montre également un petit exotherme situé à environ  $230^\circ\text{C}$ . Un diagramme de diffraction enregistré à TA, après chauffage à  $245^\circ\text{C}$ , i.e. juste au-dessus de cet exotherme, est représenté sur la Figure 28. Par rapport au diffractogramme enregistré à  $160^\circ\text{C}$ , on constate un affinement des raies de Bragg ainsi qu'une augmentation de l'intensité au pic de ces raies. On constate également l'apparition d'un nouveau pic à  $2\theta = 14^\circ$  qui appartient à la même forme polymorphique mais, étant de faible intensité, n'est pas visible du fait du manque de longueur de cohérence pour les deux diffractogrammes enregistrés à plus basse température. Ces éléments suggèrent une évolution microstructurale correspondant à une augmentation de la longueur de cohérence du matériau cristallin. L'exotherme vu à  $230^\circ\text{C}$  correspond donc très certainement à une coalescence des cristallites de HCT. Une telle coalescence à l'approche de la fusion a déjà été reportée pour la dexaméthazone<sup>1</sup>.

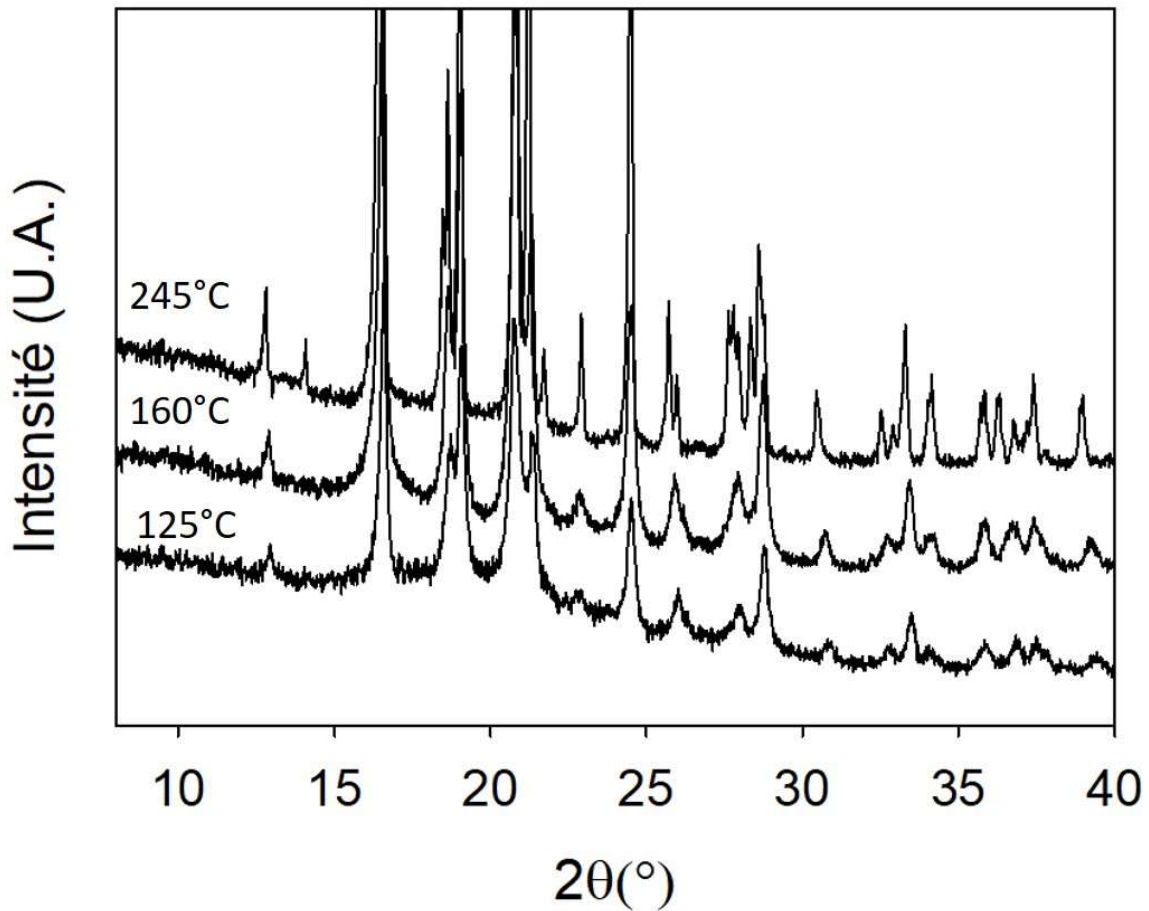


Figure 28: Diffractogrammes de l'HCT broyé 50 minutes et enregistrés à température ambiante après chauffage à 125, 160 et 245°C

(ii) Cryobroyage (broyage à -196°C)

Le HCT a également été broyé à la température de l'azote liquide (-196°C) en utilisant le même broyeur (cryomill) et les mêmes paramètres de broyage que pour le broyage à TA. Nous avons en particulier utilisé la même masse d'échantillon (1g), le même temps de broyage (50 min), la même fréquence de vibration (30 Hz), la même jarre (50 ml en oxyde de zirconium), la même bille de broyage (15 mm de diamètre en oxyde de zirconium).

Le diagramme de diffraction de l'échantillon cryobroyé est reporté sur la Figure 26. On constate l'absence de raie de Bragg et la présence d'un halo diffus caractéristique des matériaux amorphe. De plus, la structuration du halo diffus est identique à celle du HCT amorphe obtenu après broyage à température ambiante. Cela laisse penser que les deux matériaux amorphes se trouvent dans des états structuraux très voisins.

La Figure 27 montre le thermogramme enregistré au chauffage ( $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ) de l'échantillon cryobroyé. Il présente les mêmes caractères que celui de l'échantillon broyé à TA. Il montre en particulier un double exotherme de recristallisation confirmant l'amorphisation subie lors du cryobroyage. Il est intéressant de remarquer que l'amplitude relative des deux composantes exothermiques est assez différente de celle observée dans le matériau broyé à TA. On note en particulier que la première composante est nettement plus grande alors que la seconde est nettement plus petite. Cela suggère que le cryobroyage favorise la recristallisation de surface au détriment de la recristallisation de volume. Ce comportement est probablement dû à la très basse température de broyage qui rend le matériau plus cassant, le fractionnement plus efficace et la surface spécifique atteinte après broyage plus grande. Comme pour l'échantillon broyé à TA, la recristallisation de surface se produit dans le domaine de température où la transition vitreuse est attendue. De ce fait, la transition vitreuse est masquée par l'exotherme de recristallisation et ne peut être observée. A plus hautes températures on note la présence d'un très léger exotherme vers  $130^{\circ}\text{C}$  comparable à celui observé sur l'échantillon broyé à température ambiante. Cela montre que le phénomène de coalescence des cristallites à l'approche de la fusion existe aussi dans l'échantillon cristallin issu de la recristallisation du matériau cryobroyé. Il est cependant nettement moins important.

### III.3 Cinétiques d'amorphisation de l'HCT sous broyage

#### III.3.1. Cinétique d'amorphisation sous broyage à température ambiante

Pour suivre la cinétique d'amorphisation de l'HCT sous broyage, des échantillons de HCT commercial de mêmes masses (1.1 g) ont été broyés à température ambiante pendant des durées variant de 0 à 4h. Ils ont ensuite été analysés immédiatement après broyage par DRX. Il est à noter, qu'une poudre de silicium représentant 10% de la masse de l'échantillon a été ajoutée à chaque échantillon analysé. Cette poudre, en proportion constante et non broyée, va servir d'étalon pour quantifier la fraction amorphe dans chaque échantillon.

La Figure 29a montre les diagrammes de diffraction enregistrés en plaquette après les différents temps de broyage. Avant broyage (0 min) le diffractogramme montre les pics de Bragg caractéristiques de la forme I de l'HCT plus quelques raies du silicium situées à 28, 47 et 56° en  $2\theta$ . Au fur et à mesure du broyage on observe une diminution et un élargissement rapides des pics de Bragg caractéristiques de l'HCT ainsi que le développement d'un halo diffus sous-jacent. La diminution des pics et le développement du halo diffus indiquent une amorphisation du matériau sous broyage. L'élargissement révèle, quant à lui, une réduction de taille des cristallites non amorphisés. Après 30 minutes de broyage, les pics de Bragg caractéristiques de l'HCT ont totalement disparu suggérant que l'échantillon est totalement amorphe. Des broyages plus longs, réalisés jusqu'à 4h n'ont révélé aucune modification supplémentaire du diagramme de diffraction. La fraction amorphe générée au cours du broyage a été calculée par la méthode de Rietveld via la méthode de quantification de l'amorphe avec étalon externe présentée au chapitre II.4.5. L'évolution temporelle de la fraction amorphe ainsi déterminée est représentée sur la Figure 30. Elle suit clairement une loi de type "relaxation exponentielle" (Équation 18) comme le montre la courbe en trait plein correspondant au meilleur ajustement de cette loi sur les données expérimentales. Le temps caractéristique de l'évolution déduit de l'ajustement est alors  $\tau = 4.2$  min.

Équation 17: Quantification de la part amorphe à partir du rapport d'enthalpie

$$X_a(t) = \frac{\Delta H_{cryst}(t)}{\Delta H_{cryst-max}}$$

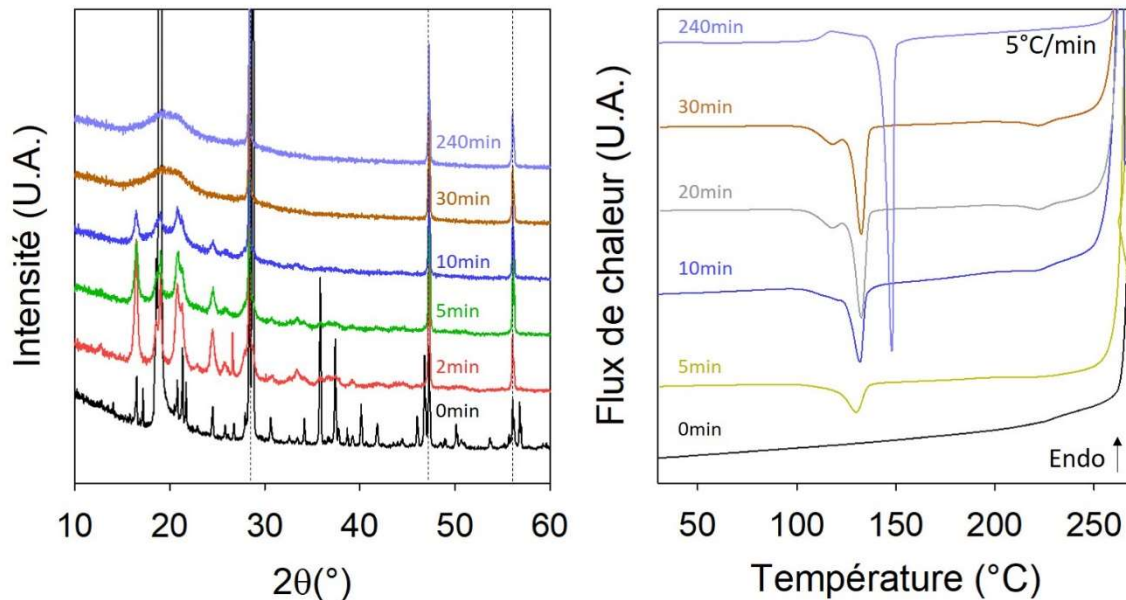


Figure 29: (a) Diffractogrammes enregistrés à TA et (b) scans DSC (5°C/min) de l'HCT après différents temps de broyage. Les temps de broyage sont indiqués sur chaque diffractogramme et thermogramme.

La contribution du silicium aux diagrammes de diffraction a été indiquée à l'aide de lignes en pointillés.

Les scans DSC des échantillons broyés, enregistrés au chauffage (5°C/min), sont reportés sur la Figure 29b. Le scan de l'échantillon non broyé (0 min) ne montre que l'endotherme de fusion vers 270°C caractéristique de l'état cristallin. De 0 à 30 min de broyage on observe le développement d'un exotherme de recristallisation bimodale qui traduit l'amorphisation progressive de l'échantillon. Au-delà de 30 min de broyage, le pic de recristallisation s'affine et se déplace vers de plus hautes températures mais l'enthalpie de recristallisation qui lui est associée n'évolue plus. L'enthalpie de recristallisation de l'échantillon totalement amorphisé est alors estimée à  $\Delta H_{cryst-max} = 39$  J/g. Le rapport de l'enthalpie de recristallisation des échantillons broyés et de l'enthalpie de recristallisation du matériau totalement amorphe

$(\Delta H_{\text{crist-max}})$  permet de remonter directement à l'évolution temporelle de la fraction amorphe ( $X_{\text{am}}(t)$ ) dans l'échantillon broyé (Équation 17). Cette évolution est reportée sur la Figure 30. Comme celle déduite des analyses de diffraction des rayons X, cette évolution semble suivre une loi de type "relaxation exponentielle" (Équation 18). Cependant, le temps de relaxation correspondant au meilleur ajustement de cette loi sur les données de DSC ( $\tau = 8.1$  min) apparaît notablement plus long que celui dérivé des données de DRX ( $\tau = 4.2$  min). Une telle différence a déjà été observée dans le lactose<sup>12</sup>. Elle s'explique par le fait que la DRX est une technique d'analyse structurale de l'état cristallin très sensible à l'apparition des premiers défauts cristallins statiques engendrés par les chocs mécaniques. Il est donc possible, lorsque le broyage n'a pas d'effet amorphisant mais conduit à un matériau nanocristallin que les pics de Bragg s'élargissent et le diagramme de diffraction peut, dans les cas extrêmes, prendre l'apparence d'un halo de diffusion alors que la fraction d'amorphe est nulle. A l'inverse, la DSC est une technique calorimétrique permettant de détecter l'amorphe véritable, c'est-à-dire un matériau avec un désordre structural dynamique gelé susceptible d'être libéré au chauffage à  $T_g$ . Le fait que la cinétique d'amorphisation déduite de la DRX soit plus rapide que celle déduite de la DSC indique que l'apparition d'un désordre cristallin précède l'apparition de l'amorphe. Cela montre également que pendant la transformation, le matériau n'est pas constitué d'une fraction parfaitement cristalline et d'une fraction purement amorphe.



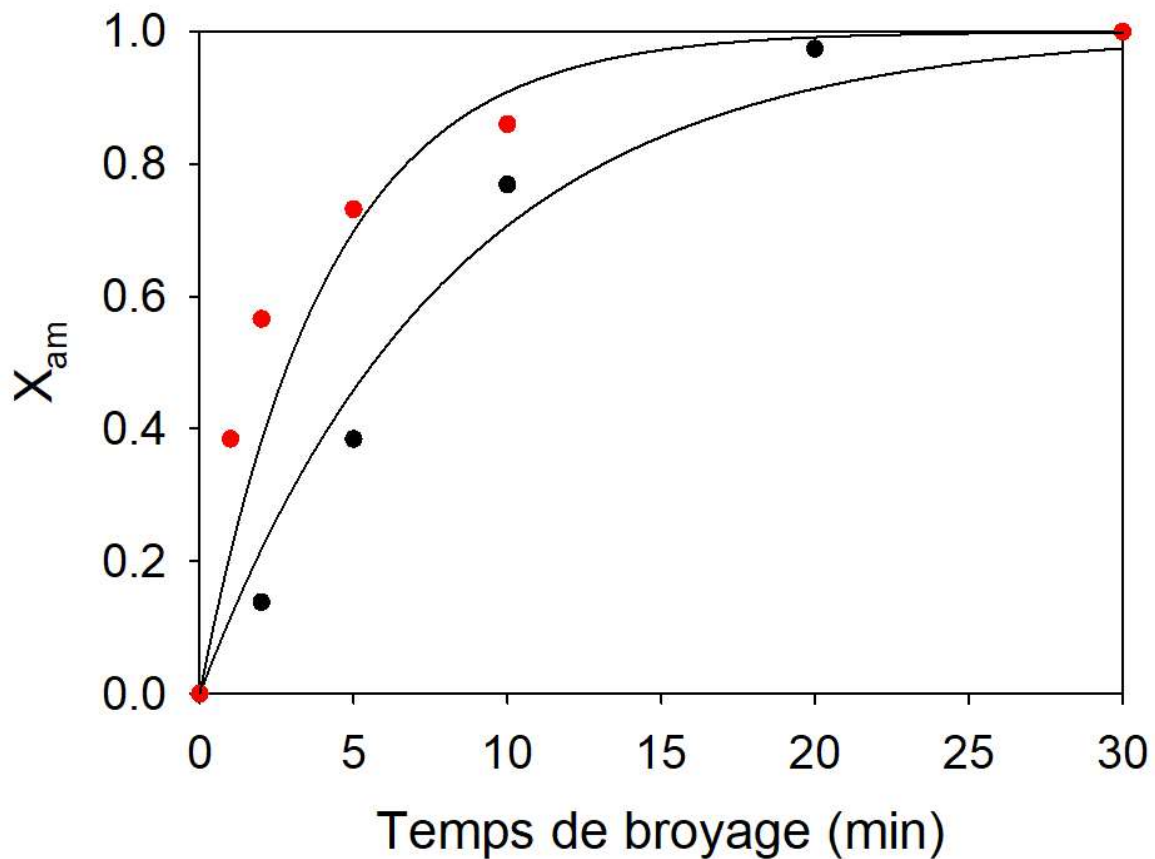


Figure 30 : Cinétique d'amorphisation déterminée par DSC (noir) et par DRX (rouge). Le trait plein correspond au meilleur ajustement sur d'une loi de type relaxation exponentielle (Équation 18) sur les points obtenus par DSC.

Toutefois, bien que les temps caractéristiques de l'amorphisation soient légèrement dépendants de la technique d'analyse (DRX /DSC), les deux cinétiques d'amorphisation obéissent à la même loi de relaxation exponentielle

Équation 18 : Relaxation exponentielle

$$X_a = 1 - e^{-t/\tau} .$$

### III.3.2. Cinétique d'amorphisation sous cryobroyage

La cinétique d'amorphisation par cryobroyage n'a pu être suivie qu'en DSC. L'analyse par diffraction des rayons X de l'échantillon a lieu sur une durée trop longue pour considérer que la captation d'eau dans notre échantillon est négligeable. Ainsi, la quantité d'amorphe quantifiée par notre technique s'en trouve largement surévaluée et a donc été mise de côté. Les thermogrammes de l'HCT enregistrés après des temps de cryobroyage compris entre 0 et 30 minutes sont présentés en Figure 31. De la même façon que pour les thermogrammes de l'échantillon broyé, on observe une augmentation progressive d'un exotherme situé vers 130 °C avec le temps de broyage. Cet exotherme est associé à la recristallisation de l'HCT. Elle se fait en deux temps au-delà de 10 minutes de cryobroyage. Comme dans le cas du broyage à 20°C, on associe cette recristallisation en deux temps à une recristallisation de surface suivie d'une recristallisation en volume. La poudre obtenue par cryobroyage s'étale moins facilement du fait d'une rigidité plus importante, le matériau est cassant, une augmentation de la surface spécifique en résulte. Cela coïncide bien avec les résultats obtenus par DSC où la recristallisation de surface est bien plus importante que celle obtenue par un broyage à l'ambiante.

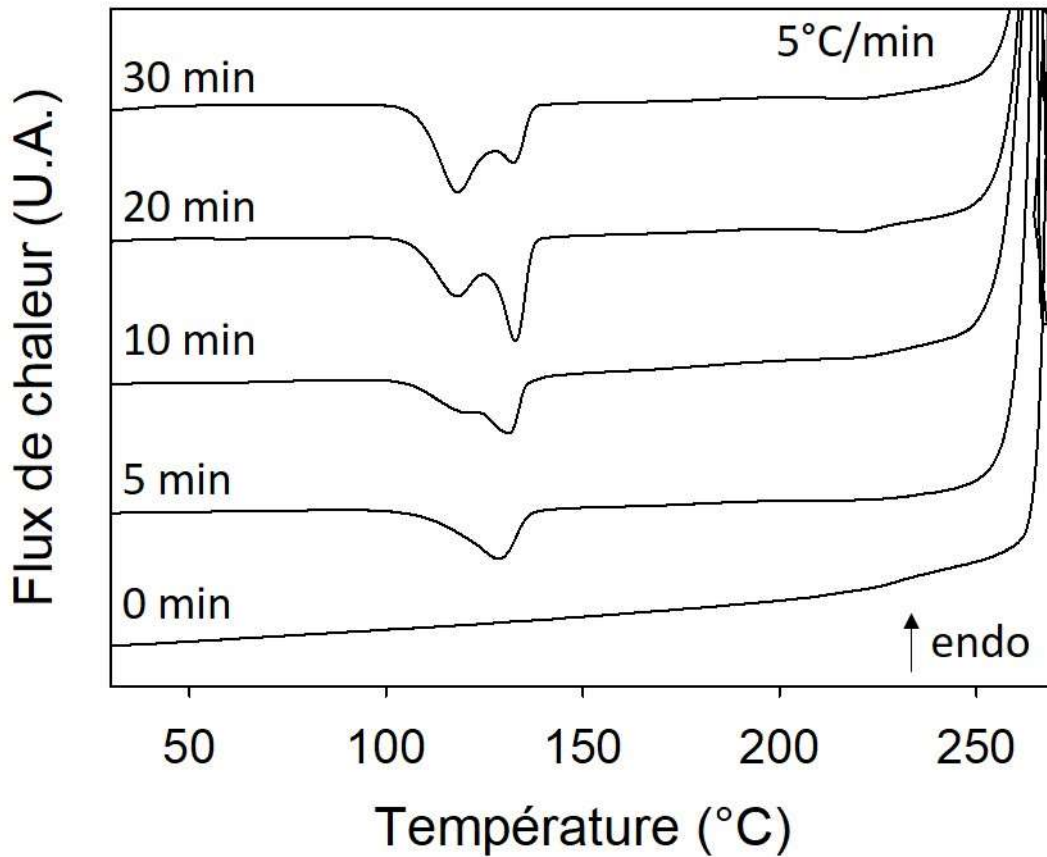


Figure 31: Thermogrammes de l'HCT enregistrés au chauffage (5°C/min) après différents temps de cryobroyage, comme indiqué sur chaque scan.

La cinétique d'amorphisation sous cryobroyage a été déterminée en suivant l'évolution de l'enthalpie de recristallisation mesurée par DSC. À 30 minutes de broyage, l'enthalpie de recristallisation est équivalente à celle obtenue lors d'un broyage de la même durée à la température ambiante où l'amorphisation est complète. On considère donc que l'amorphisation à 30 minutes de cryobroyage est ici complète également. Pour chaque temps de broyage, la fraction amorphe a été déterminée en faisant le rapport de cette enthalpie sur l'enthalpie de recristallisation du matériau broyé 30 min pour lequel l'amorphisation est considéré comme totale (voir Équation 17). La cinétique d'amorphisation obtenue est représentée par les points bleus en Figure 32. Les barres d'erreurs représentent l'écart type réalisé sur 3 valeurs issues de

3 mesures différentes. Cette cinétique est comparée à celle de la transformation sous broyage à température ambiante (points noirs). On constate que les deux amorphisations suivent la même loi cinétique de type relaxation exponentielle (voir Équation 18) et qu'elles semblent superposables.

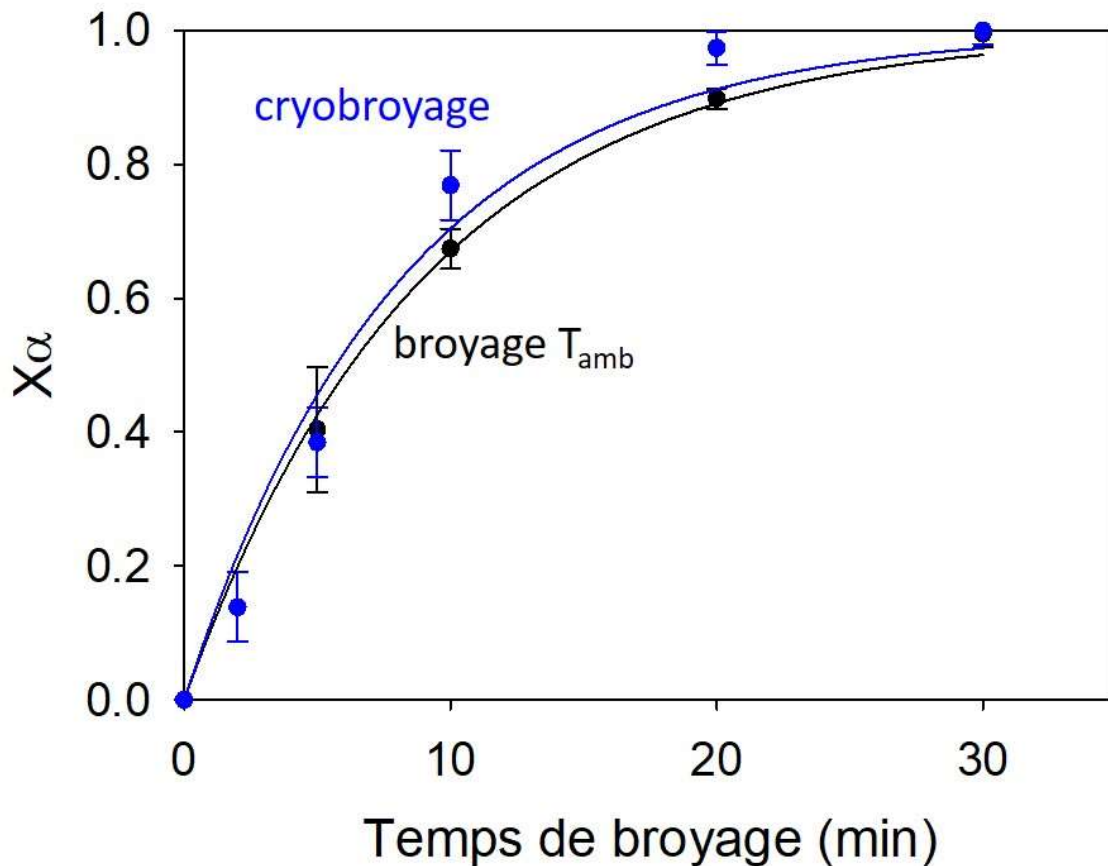


Figure 32: Cinétiques d'amorphisation de l'HCT sous cryobroyage (en bleu) et sous broyage à 20°C (en noir). Les fractions amorphes dérivent de l'analyse des exothermes de recristallisation figurant sur les thermogrammes. Les barres d'erreur représentent l'écart-type calculé sur 3 répétitions. Les lignes en très pleins représentent le meilleur ajustement réalisé sur les moyennes des jeux de données avec la loi présentée en eq. 18.

Les cinétiques d'amorphisation obtenues après broyage à température ambiante et après cryobroyage indiquent donc que l'amorphisation induite par le broyage ne semble pas dépendre de la température de broyage. En choisissant de broyer ce composé 90°C et 215°C en dessous

de sa température de transition vitreuse, nous nous sommes affranchis du phénomène de recristallisation thermique qui est négligeable pour les deux températures. Or, à très basses températures, la seule transformation intervenant dans le matériau est donc l'amorphisation induite par les chocs mécaniques. Le fait que les deux cinétiques d'amorphisation soient identiques malgré l'écart important entre les deux températures de broyage indique que la vitesse d'amorphisation sous broyage est indépendante de la température à laquelle le broyage s'effectue. La vitesse d'amorphisation plus rapide souvent observée en baissant la température de broyage est donc, a priori, due à la diminution de la vitesse de recristallisation à basse température plutôt qu'à une augmentation de l'efficacité du mécanisme d'amorphisation proprement dit.

## Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons testé l'idée répandue, mais jamais démontrée, que l'amorphisation d'un matériau sous broyage est d'autant plus facile que la température de broyage est basse.

En fait, des études récentes laissent penser que les amorphisations induites par broyage mécanique résultent d'une compétition entre un mécanisme d'amorphisation locale engendrée par les chocs mécaniques et d'une recristallisation des fractions amorphisées entre deux chocs<sup>13</sup>. Lorsque la température de broyage baisse, la mobilité moléculaire de l'amorphe diminue, et la recristallisation devient plus difficile. De ce fait, la cinétique d'amorphisation apparente de l'échantillon semble plus rapide. Ce comportement est en grande partie dû à la diminution de la mobilité moléculaire aux basses températures qui freine le processus de recristallisation. Par contre, aucune étude n'a encore permis de montrer que l'amorphisation, elle-même, d'une cristallite lors d'un impact mécanique est facilitée à basse température.

Nous avons donc cherché à évaluer l'influence de la température de broyage sur la vitesse d'amorphisation elle-même, c'est-à-dire indépendamment de toute recristallisation. Pour ce faire, nous avons l'idée de comparer les cinétiques d'amorphisation d'un matériau lors de broyages réalisés à deux températures très différentes, toutes deux situées très en dessous de la

température de transition vitreuse du matériau pour s'affranchir de toute recristallisation des fractions amorphisées. Pour cette étude, nous avons choisi l'hydrochlorothiazide (HCT) qui présente une température de transition vitreuse très élevée ( $T_g = 110\text{ °C}$ ). Ce matériau a été broyé à  $20\text{ °C}$  et à  $-195\text{ °C}$  de sorte que l'écart entre les températures de broyage est de  $215\text{ °C}$ . De plus, la température de broyage la plus haute est située à  $90\text{ °C}$  sous  $T_g$  ce qui exclut toute recristallisation des fractions amorphisées par choc mécanique.

Les résultats indiquent que le HCT s'amorphise totalement lors des broyages à  $20$  et  $-195\text{ °C}$ . De plus, les cinétiques d'amorphisation sous broyage à  $20\text{ °C}$  et  $-195\text{ °C}$  se sont révélées parfaitement superposables. Cela montre que la température de broyage n'a aucune influence significative sur la vitesse effective de l'amorphisation elle-même. Les cinétiques d'amorphisation souvent plus rapides, observées lors que la température de broyage diminue, ne résultent donc que d'une diminution de la vitesse de recristallisation qui suit l'étape d'amorphisation et l'annihile en partie.

Par contre, la température de broyage semble avoir un effet sur la microstructure de l'amorphe à l'issue du broyage. Cet effet se traduit par une modification du caractère bimodale de la recristallisation se produisant au réchauffage du matériau broyé. Ces deux modes de recristallisation correspondent à une recristallisation de surface qui précède la recristallisation au cœur des grains amorphes. Dans le cas du HCT, les résultats montrent que la recristallisation de surface est plus importante dans l'échantillon cryobroyé que dans l'échantillon broyé à  $20\text{ °C}$ . Cela indique que le cryobroyage a produit un amorphe de plus grande surface spécifique. Ce paramètre peut se révéler important dans le domaine de la formulation pharmaceutique car il a en général une répercussion forte sur la cinétique de dissolution des principes actifs.

## Références

1. Oliveira PFM, Willart J-F, Siepmann J, Siepmann F, Descamps M. Using Milling To Explore Physical States: The Amorphous and Polymorphic Forms of Dexamethasone. *Cryst Growth Des.* 2018;18(3):1748-1757. doi:10.1021/acs.cgd.7b01664
2. Elisei E, Willart JF, Danède F, Siepmann J, Siepmann F, Descamps M. Crystalline Polymorphism Emerging From a Milling-Induced Amorphous Form: The Case of Chlorhexidine Dihydrochloride. *J Pharm Sci.* 2018;107(1):121-126. doi:10.1016/j.xphs.2017.07.003
3. Willart JF, Dujardin N, Dudognon E, Danède F, Descamps M. Amorphization of sugar hydrates upon milling. *Carbohydr Res.* 2010;345(11):1613-1616. doi:10.1016/j.carres.2010.04.014
4. Qi S, Weuts I, De Cort S, et al. An investigation into the crystallisation behaviour of an amorphous cryomilled pharmaceutical material above and below the glass transition temperature. *J Pharm Sci.* 2010;99(1):196-208. doi:10.1002/jps.21811
5. Yoshioka M, Hancock BC, Zografi G. Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature. *J Pharm Sci.* 1994;83(12):1700-1705. doi:10.1002/JPS.2600831211
6. Kim BH, Kiln JK. *Pharmaceutical Studies on the Polymorphism of Hydrochlorothiazide.* Vol 7.; 1984.
7. Dupont L, Dideberg O. Structure cristalline de l'hydrochlorothiazide, C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>. *Acta Crystallogr Sect B Struct Crystallogr Cryst Chem.* 1972;28(8):2340-2347. doi:10.1107/s0567740872006090
8. Florence A, Johnston A, Fernandes P, et al. Powder study of hydrochlorothiazide form II. *Acta Crystallogr Sect E Struct Reports Online.* 2005;61(9):o2798-o2800. doi:10.1107/S1600536805023640
9. Ruponen M, Rusanen H, Laitinen R. Dissolution and Permeability Properties of Co-Amorphous Formulations of Hydrochlorothiazide. *J Pharm Sci.* 2020;109(7):2252-2261. doi:10.1016/j.xphs.2020.04.008

10. Trasi NS, Boerrigter SXM, Byrn SR. Investigation of the milling-induced thermal behavior of crystalline and amorphous griseofulvin. *Pharm Res.* 2010;27(7):1377-1389. doi:10.1007/s11095-010-0129-3
11. Dujardin N, Willart JF, Dudognon E, Danède F, Descamps M. Mechanism of solid state amorphization of glucose upon milling. *J Phys Chem B.* 2013;117(5):1437-1443. doi:10.1021/jp3069267
12. Caron V, Willart JF, Lefort R, Derollez P, Danède F, Descamps M. Solid state amorphization kinetic of alpha lactose upon mechanical milling. *Carbohydr Res.* 2011;346(16):2622-2628. doi:10.1016/j.carres.2011.09.004
13. Descamps M, Willart JF. Perspectives on the amorphisation/milling relationship in pharmaceutical materials. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;100:51-66. doi:10.1016/j.addr.2016.01.011





Chapitre IV : Cinétique de transformation  
polymorphique sous broyage d'un  
système monotrope : le sorbitol



La littérature fait mention de nombreux composés subissant une transformation polymorphique sous broyage mécanique. Il s'agit par exemple du modafinil<sup>1</sup>, de l'indométacine<sup>2</sup> ou du mannitol<sup>3</sup>. Si la transformation de ces composés a été étudiée, la cinétique associée, quant-à-elle, n'a fait l'objet que de très peu d'études. À titre d'exemple, la Figure 33 montre la cinétique de transformation polymorphique du mannitol sous broyage déterminée par Martinetto et al.<sup>4</sup> Elle a pu être suivie de manière précise par diffraction des rayons X en utilisant la très haute résolution spatiale et temporelle du rayonnement synchrotron<sup>4</sup>. Cette cinétique de transformation polymorphique se caractérise par une allure sigmoïdale avec un temps d'induction assez long d'environ 2 heures suivi d'une transformation rapide s'opérant en moins d'une heure. Cette cinétique sigmoïdale est donc clairement très différente des cinétiques en forme de relaxation exponentielle qui caractérisent les cinétiques d'amorphisation vues au chapitre III. Cette différence de lois cinétiques reflète très certainement une différence fondamentale concernant les mécanismes physiques impliqués dans les amorphisations et les transformations polymorphiques.

L'objectif de ce chapitre sera de mieux comprendre les mécanismes gouvernant les transformations polymorphiques sous broyage à travers l'étude de leur cinétique.

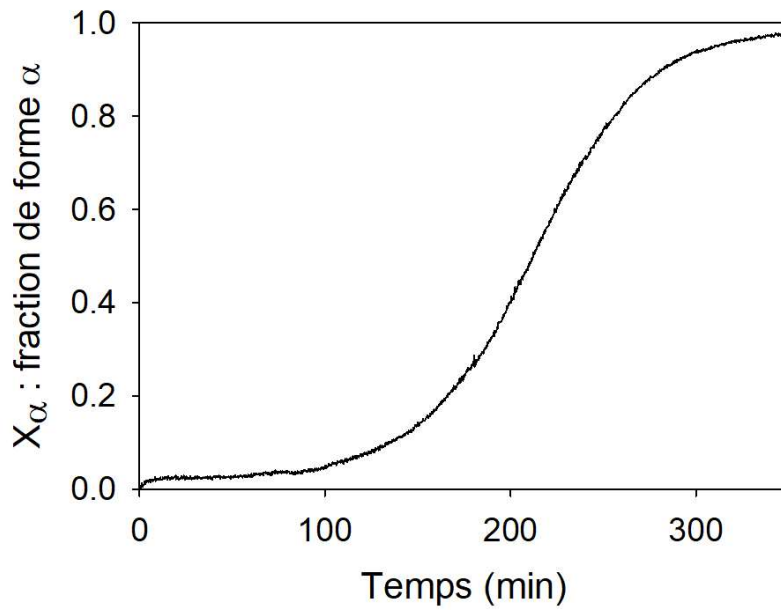


Figure 33: Cinétique de transformation polymorphique  $\beta \rightarrow \alpha$  du mannitol sous broyage<sup>4</sup>  
 déterminée par diffraction des rayons X (Synchrotron / ESRF) lors d'un broyage in situ

On cherchera notamment à savoir si ce type de transformation est direct ou si il fait appel à une phase amorphe transitoire comme schématisé sur la Figure 34. L'origine du temps d'induction sera également étudiée. Les études seront menées sur le sorbitol car il a déjà été montré que ce composé subit une transformation polymorphique sous broyage à température ambiante<sup>5</sup>. Elles seront complétées par des simulations numériques d'un modèle capturant les traits essentiels du système expérimental.

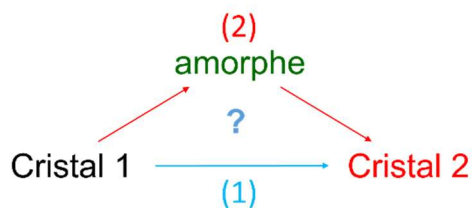


Figure 34: Schématisation des deux principaux chemins cinétiques pouvant conduire à une transformation polymorphique sous broyage :

- (1) transformation directe vers une nouvelle forme cristalline
- (2) amorphisation transitoire de la forme cristalline de départ, immédiatement suivie par une recristallisation rapide vers une nouvelle forme cristalline

## IV.1 Caractéristiques physico-chimiques du sorbitol

Le sorbitol appartient à la famille des polyols d'origine naturelle. Il tire d'ailleurs son nom du sorbier dont les fruits en sont riches. Il est également connu dans l'industrie agro-alimentaire sous le nom d'E420. Dans ce contexte, il sert d'édulcorant et d'agent stabilisant. Il est aussi largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique comme excipient et remplit alors le rôle de séquestrant, humectant ou, une nouvelle fois, stabilisant. Il peut aussi remplir le rôle de principe actif pour ses propriétés laxatives à haute concentration.

Le sorbitol ( $C_6H_{14}O_6$ ) a une masse molaire de 182.17 g/mol et la structure de la molécule est représentée sur la Figure 35. Le sorbitol possède un polymorphisme très riche et 5 formes<sup>6</sup> cristallines anhydres ont déjà été identifiées :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\varepsilon$  et  $\varepsilon'$ . La forme  $\gamma$  est la plus stable à température ambiante. Jusqu'à présent, seules les structures des formes  $\gamma$  et  $\alpha$  ont été résolues<sup>7,8</sup>. Ces deux formes ont des structures orthorhombiques, dont les paramètres de mailles figurent dans le Tableau 2.

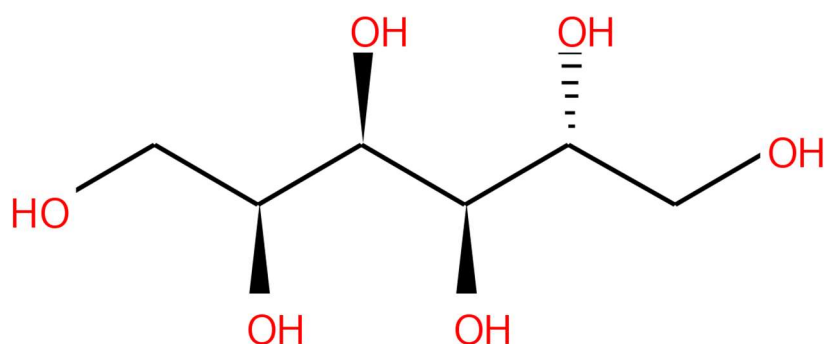


Figure 35: Structure de la molécule de sorbitol

Tableau 2: Paramètres de mailles des formes  $\gamma$  et  $\alpha$  du sorbitol<sup>7,8</sup>

Sorbitol	a (Å)	b (Å)	c (Å)	V (Å <sup>3</sup> )	Z
phase $\gamma$	24.301	20.572	4.867	2433	12
phase $\alpha$	8.677	9.311	9.727	785	4

Le sorbitol utilisé pour l'étude est celui fourni par Alfa Aesar. Il est pur à 98% et se trouve dans la forme  $\gamma$ .

Une analyse thermogravimétrique (ATG), du sorbitol est présentée en Figure 36. Elle montre une légère perte de masse d'environ 0.5% entre 20 et 100°C. Cette perte de masse correspond à la perte d'eau libre qui est inévitablement présente dans ce composé très hygroscopique. Aucune autre perte de masse n'est observée jusqu'à 180°C ce qui indique que le sorbitol ne se dégrade pas jusqu'à cette température. Par contre, au-delà de 180°C, une importante perte de masse indique la dégradation du composé. Nous avons donc pris la précaution de ne jamais dépasser 180°C lors des investigations qui vont suivre.

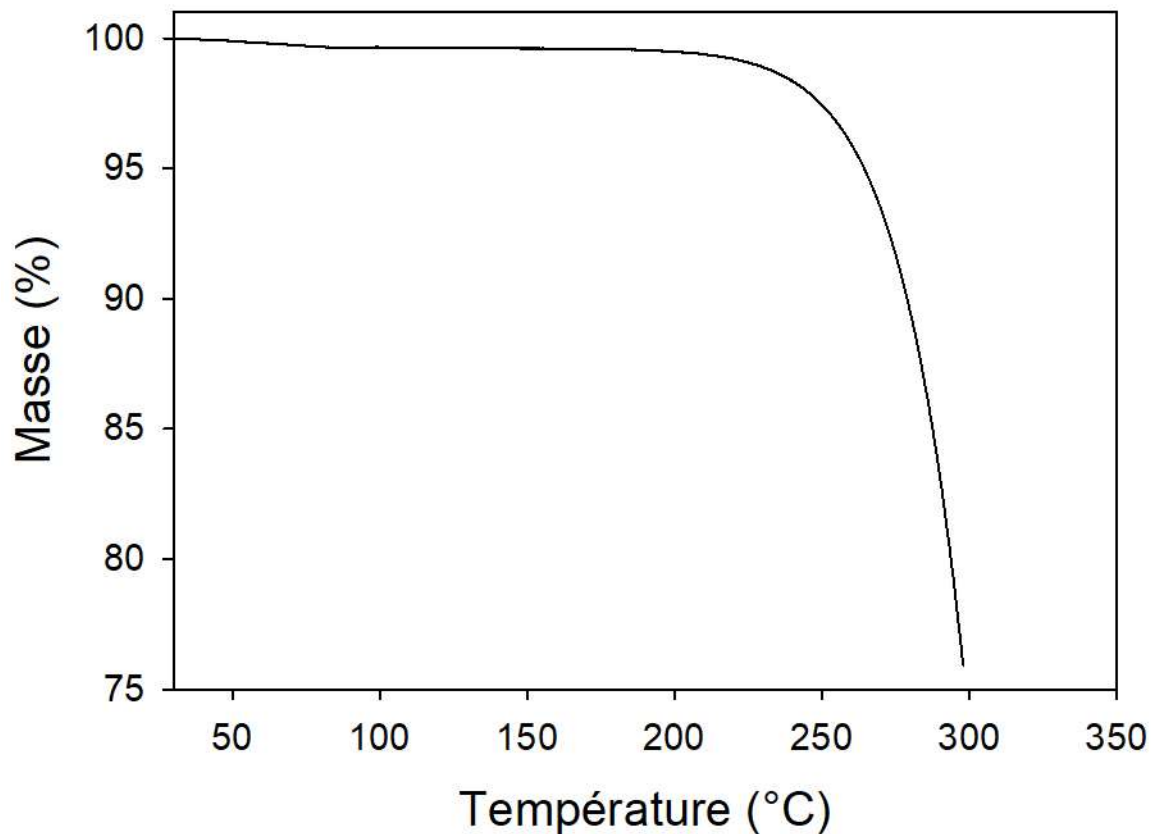


Figure 36: Analyse thermogravimétrique du sorbitol réalisée à 5°C/min

Le diffractogramme du produit commercial est présenté en Figure 37. Il présente de nombreux pics de Bragg caractéristiques d'un état cristallin. Ces pics correspondent à ceux de la forme  $\gamma$  du Sorbitol<sup>7</sup>. On ne distingue pas de halo de diffusion caractéristique d'une fraction amorphe. L'échantillon est donc totalement cristallin.



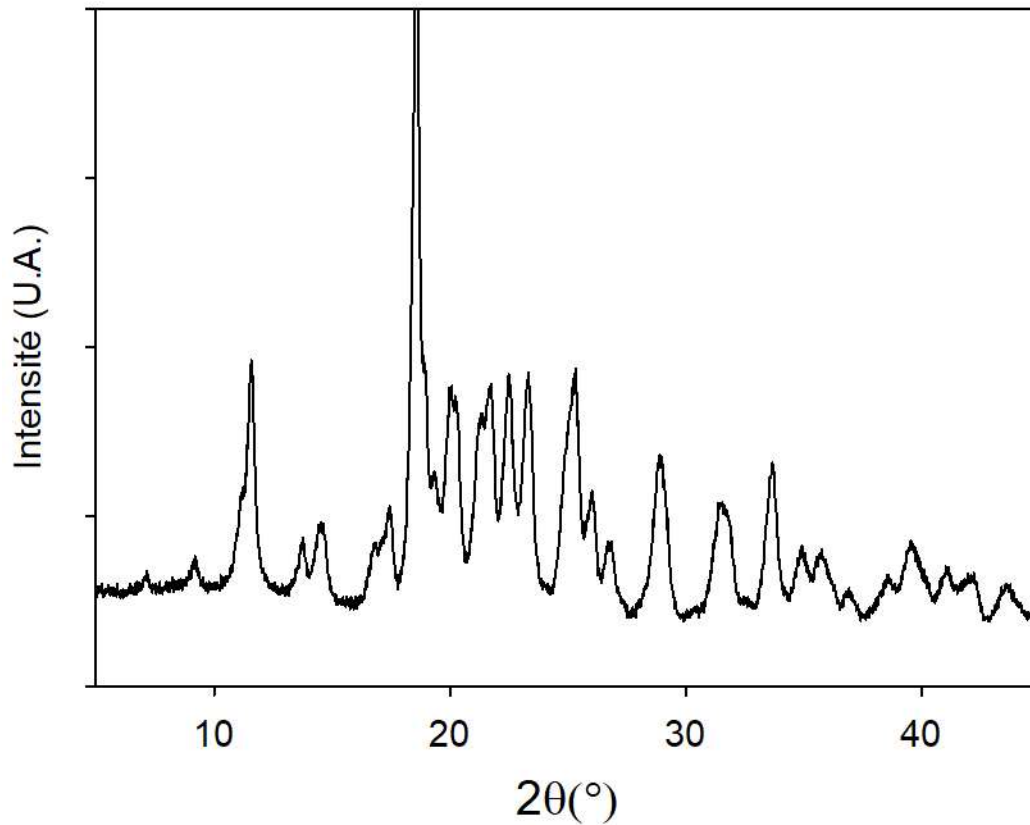


Figure 37: Diffractogramme de la forme commerciale du sorbitol. Les pics de Bragg observés correspondent à la forme  $\gamma$ .

La Figure 38 montre des scans DSC du sorbitol enregistrés à 5°C/min en capsule ouverte. Le run 1 correspond au chauffage du composé cristallin commercial. Il montre un endotherme de fusion bien défini à  $T_f=95^\circ\text{C}$  de 190.7 J/g. Cette température de fusion est compatible avec les températures de fusion de la forme  $\gamma$  reportées dans la littérature<sup>6</sup>. Le run 2 correspond au refroidissement du liquide obtenu à l'issue du run 1. Il ne présente aucun exotherme de recristallisation ce qui indique que le sorbitol liquide peut être facilement sous refroidi à la vitesse de 5°C/min. Le run 3 correspond au chauffage du liquide trempé obtenu à l'issue du run 2. Il montre clairement un saut de chaleur spécifique ( $\Delta C_p = 1.1 \text{ J}/^\circ\text{C}/\text{g}$ ) caractéristique d'une transition vitreuse à  $T_g = -3^\circ\text{C}$  en cohérence avec les valeurs reportées dans la littérature<sup>9</sup>.

Aucun signe de recristallisation n'est observé à plus hautes températures. Cela montre que le sorbitol est un excellent formateur de verre.

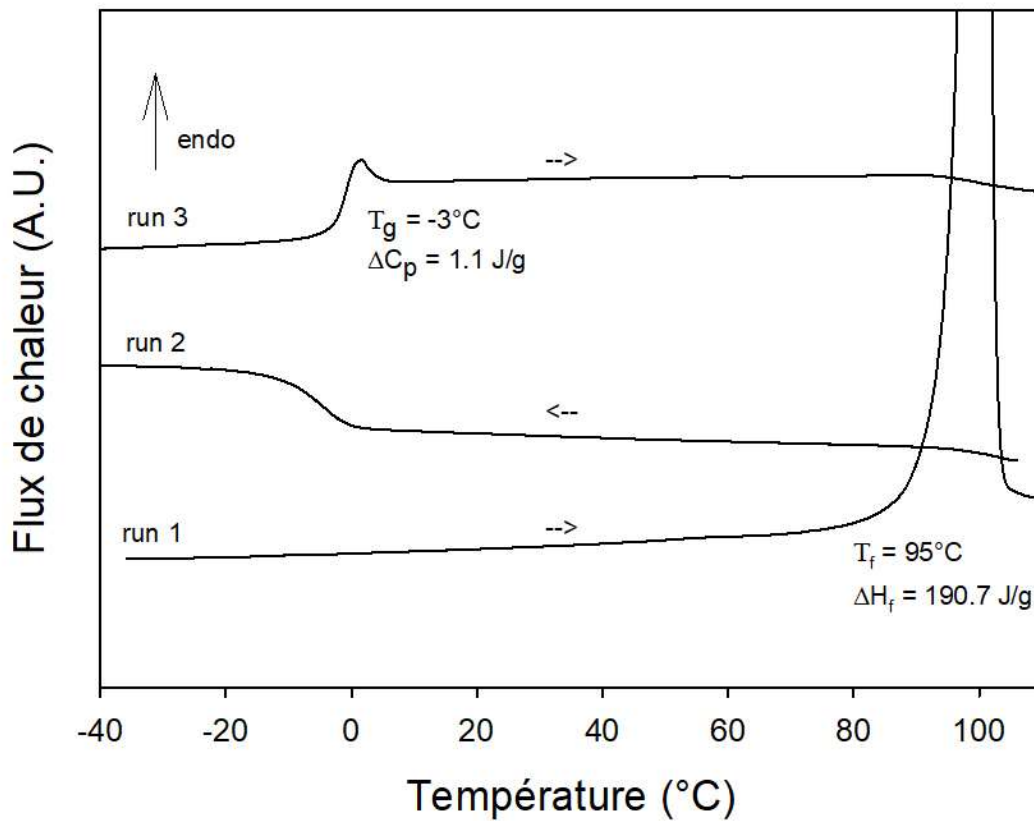


Figure 38: Thermogrammes du sorbitol enregistrés à 5°C/min :

Run 1 : Chauffage du cristal commercial

Run 2 : Refroidissement du liquide

Run 3 : Chauffage du liquide trempé

La stabilité physique du liquide trempé a été étudiée. Pour cela, des échantillons de liquide trempé ont été vieillis à 30°C pendant 5, 14 et 72 h, puis analysés par DSC à 5°C/min. Les thermogrammes correspondants sont reportés sur la Figure 39. Après 5h de recuit, le thermogramme montre un saut de  $C_p$  semblable à celui observé dans l'échantillon non vieilli ce qui indique que l'échantillon est essentiellement amorphe. Cependant, on détecte également un

très léger signal endothermique vers 78°C qui pourrait correspondre à la fusion d'une très faible fraction de cristallites qui se seraient développées lors des 5h de vieillissement à 30°C. Après 14h de vieillissement, la transition vitreuse n'est plus visible, signe que l'échantillon a totalement recristallisé. On observe par contre deux endothermes localisés vers 60°C et 80°C correspondant à la fusion de formes cristallines qui se sont développées lors du vieillissement. Ces pics de fusion se situent à des températures bien inférieures à la température de fusion de la forme  $\gamma$  de départ ce qui indique que la recristallisation isotherme à 30°C ne s'effectue pas vers cette forme. Après 72 heures de vieillissement, le thermogramme est identique au précédent. Cela indique que les formes cristallines qui se sont développées au cours des 14 premières heures de vieillissement n'ont subi aucune transformation par la suite.

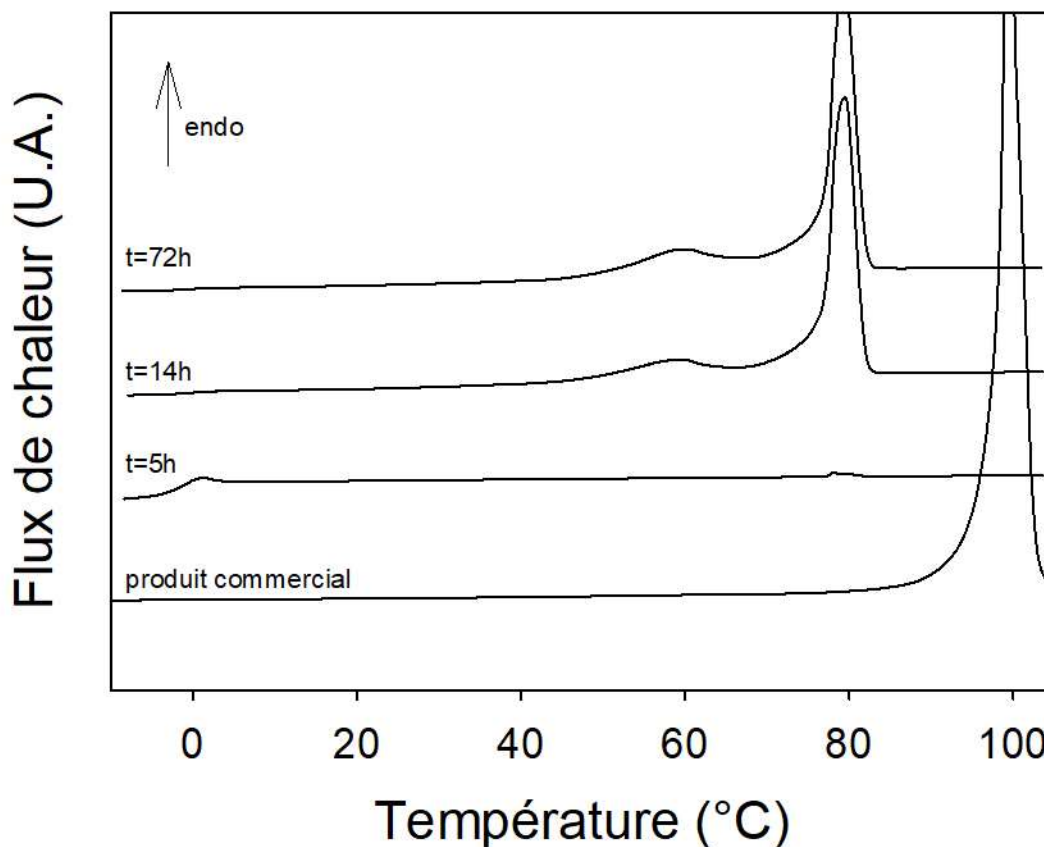


Figure 39: Thermogrammes du sorbitol liquide trempé enregistrés au chauffage (5°C/min) après des vieillissements de 5, 14 et 72 h à 30°C. Le thermogramme du sorbitol commercial est également reporté pour comparaison.

Le liquide trempé vieilli 72h à 30°C a été analysé par DRX. Le diffractogramme obtenu est présenté en Figure 40. Les pics de Bragg sont extrêmement larges et peu discernables, ce qui est caractéristique d'une faible longueur de cohérence dans le réseau cristallin. Cela peut s'expliquer par une très faible taille de cristallite et une densité de défauts structuraux importante. Ce diffractogramme est caractéristique de la forme  $\epsilon$  du sorbitol<sup>6</sup>. La forme  $\epsilon$  fond entre 75 et 80°C<sup>6</sup>, ce qui est compatible avec notre second pic de fusion visible sur les scans DSC du liquide trempé vieilli 14 et 72h, présentés en Figure 39. Le premier pic de fusion visible correspond à celui de la forme  $\epsilon'$  qui coexiste avec la forme  $\epsilon$  lors de la recristallisation du

liquide trempé<sup>6</sup>. Cette forme fond à 60°C ce qui concorde bien avec la température de fusion observée.

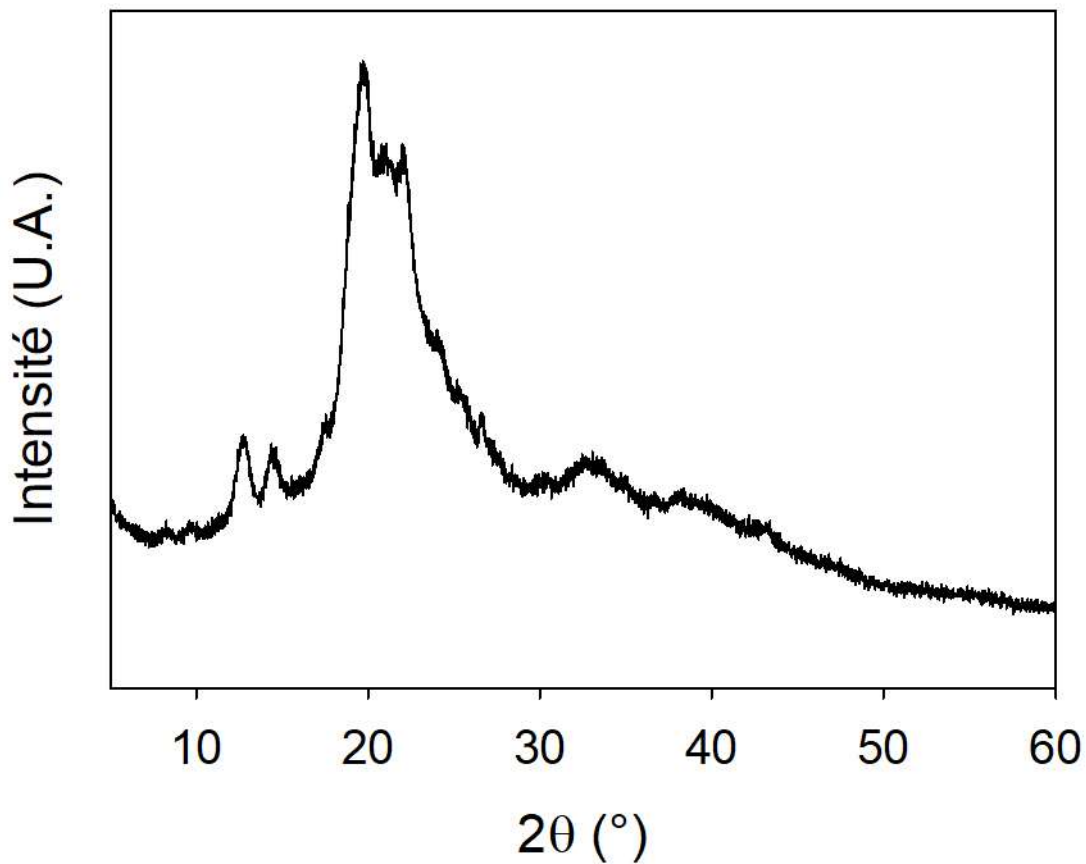


Figure 40: Diffractogramme du sorbitol liquide trempé enregistré après 72h de vieillissement à 30°C

#### IV.2. Transformation du sorbitol sous broyage

Nous examinerons ici les effets d'un broyage sur l'état structural du sorbitol. Nous comparerons en particulier les effets d'un broyage à température ambiante avec ceux d'un cryobroyage.

#### IV.2.1 Broyage à température ambiante

La Figure 41a montre les diagrammes de diffraction d'un échantillon de sorbitol enregistrés avant et après un broyage de 5 heures. Avant broyage, le diagramme présente les raies de Bragg caractéristiques de la forme  $\gamma$ . Après broyage, des raies de Bragg sont toujours présentes mais leurs positions sont clairement différentes. Elles sont maintenant caractéristiques de la forme  $\alpha$ . Ces modifications du diagramme de diffraction indiquent donc clairement que le sorbitol a subi une transformation polymorphique  $\gamma \rightarrow \alpha$  au cours du broyage. Aucune évolution de cette nouvelle forme n'a été observée en DRX une semaine après la fin du broyage. La forme  $\alpha$  ainsi formée est donc stable sur cette période.

Les thermogrammes enregistrés avant et après broyage sont comparés en Figure 41b. Le pic de fusion de la forme  $\gamma$  commerciale visible avant broyage à 100°C disparaît totalement après broyage au profit d'un nouveau pic endothermique situé vers 85°C. Cet endotherme est caractéristique de la fusion de la forme  $\alpha$  du sorbitol<sup>6</sup>. Ces résultats de DSC confirment donc la transformation polymorphique  $\gamma \rightarrow \alpha$  sous broyage détectée précédemment par diffraction des rayons X. La cinétique de cette transformation sous broyage sera étudiée en détail au chapitre IV.3.

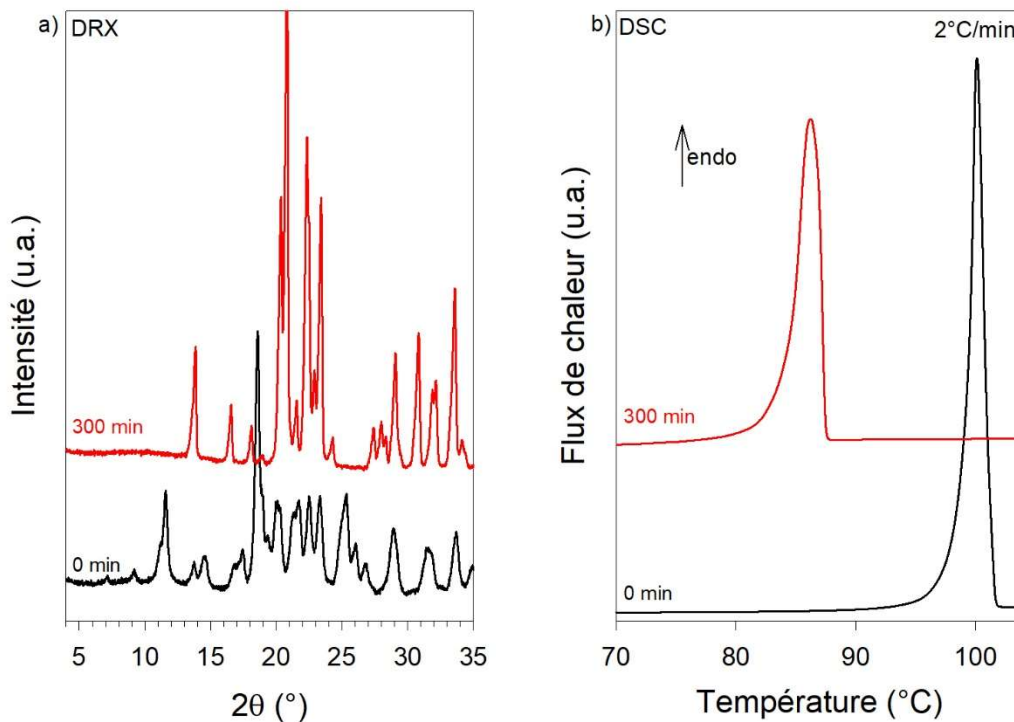


Figure 41: a) Diffractogrammes du sorbitol non broyé et broyé 300min

b) Thermogrammes du sorbitol non broyé et broyé 300 min

#### IV.2.1 Cryo-broyage du sorbitol

Un échantillon de sorbitol commercial cristallin a été cryobroyé pendant 1h, (c'est-à-dire broyé à la température de  $-196^{\circ}\text{C}$ ) à l'aide du cryobroyeur vibrant de chez Retsch (Cryomill - cf section II.1.2)

La Figure 42 permet de comparer les thermogrammes ( $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ) d'un échantillon de sorbitol enregistré avant et immédiatement après l'opération de cryobroyage. Avant cryobroyage, le thermogramme ne montre que l'endotherme de fusion de la forme  $\gamma$  situé à  $99^{\circ}\text{C}$ . Après cryobroyage ce pic de fusion n'est plus détecté. On observe par contre un saut de  $C_p$  à  $-3^{\circ}\text{C}$  caractéristique de la transition vitreuse du sorbitol. Cela suggère que le sorbitol a été amorphisé

lors du cryobroyage. De plus, l'amplitude du saut de  $C_p$  est identique à celle du liquide trempé (Figure 38 run 3) ce qui indique que l'amorphisation est totale. À plus haute température, on observe un exotherme de cristallisation qui s'étale de 50 à 70°C. Cette recristallisation confirme le caractère amorphe de l'échantillon cryobroyé. On observe également deux endothermes de fusion situés à 77°C et 89°C qui semblent correspondre respectivement aux fusions des formes  $\epsilon$  et  $\alpha$  (cf Figure 39  $t=72h$  et Figure 41b  $t=300min$ ). On note également que ces deux endothermes de fusion sont séparés par un léger exotherme. Il correspond très probablement à une recristallisation vers la forme  $\alpha$  du liquide produit par la fusion de la forme  $\epsilon$ .

Les évolutions structurales au chauffage du sorbitol cryobroyé 1 heure ont été analysées plus en détail par diffraction des rayons X. À cet égard, la Figure 43 montre les diagrammes de diffraction de l'échantillon cryobroyé enregistrés à 30°C immédiatement après cryobroyage, puis après chauffage à 60 et 80°C. Les diffractogrammes des formes  $\alpha$ ,  $\gamma$  et  $\epsilon$  sont également reportés pour comparaison. À 30°C, immédiatement après broyage, le diffractogramme apparaît comme la superposition d'un halo de diffusion caractéristique de l'état amorphe et de petits pics de Bragg caractéristiques de la forme  $\epsilon$ . Nous avons vu dans la section IV.1 que la forme  $\epsilon$  apparaît inévitablement lors d'un recuit à 30°C du sorbitol liquide trempé. On peut donc penser que le cryobroyage a induit une amorphisation totale du sorbitol, mais que l'amorphe ainsi obtenu a subi une recristallisation partielle vers la forme  $\epsilon$  entre la fin du broyage et la fin de l'analyse par diffraction des rayons X. On peut en effet estimer à 30 minutes le temps nécessaire à la récupération de l'échantillon cryobroyé, la réalisation du capillaire, et l'analyse elle-même. Ce temps est a priori suffisant pour permettre une recristallisation partielle de l'amorphe vers la forme  $\epsilon$ . De plus, il est reconnu<sup>10</sup> que les amorphes obtenus par broyage sont moins stables et recristallisent plus rapidement que les liquides trempés. Ce comportement est généralement attribué à la grande surface spécifique des matériaux broyés qui favorise les recristallisations. À 60°C, les pics de Bragg caractéristiques de la forme  $\epsilon$  sont toujours présents mais on constate l'apparition de nouveaux pics de Bragg caractéristiques de la forme  $\alpha$ . Cela montre que l'amorphe obtenu par cryobroyage ne recristallise pas vers la forme polymorphique  $\gamma$  de départ. À 80°C, le diffractogramme montre une disparition des raies de Bragg associées à la forme  $\epsilon$  et



un renforcement des raies de Bragg associées à la forme  $\alpha$ . Ce comportement confirme que l'endotherme situé à 78°C et l'exotherme situé à 80°C (voir sur la Figure 42 l'échantillon cryobroyé 1 heure) correspondent respectivement à la fusion de la forme  $\epsilon$  et à la recristallisation immédiate du liquide obtenu vers la forme  $\alpha$ .

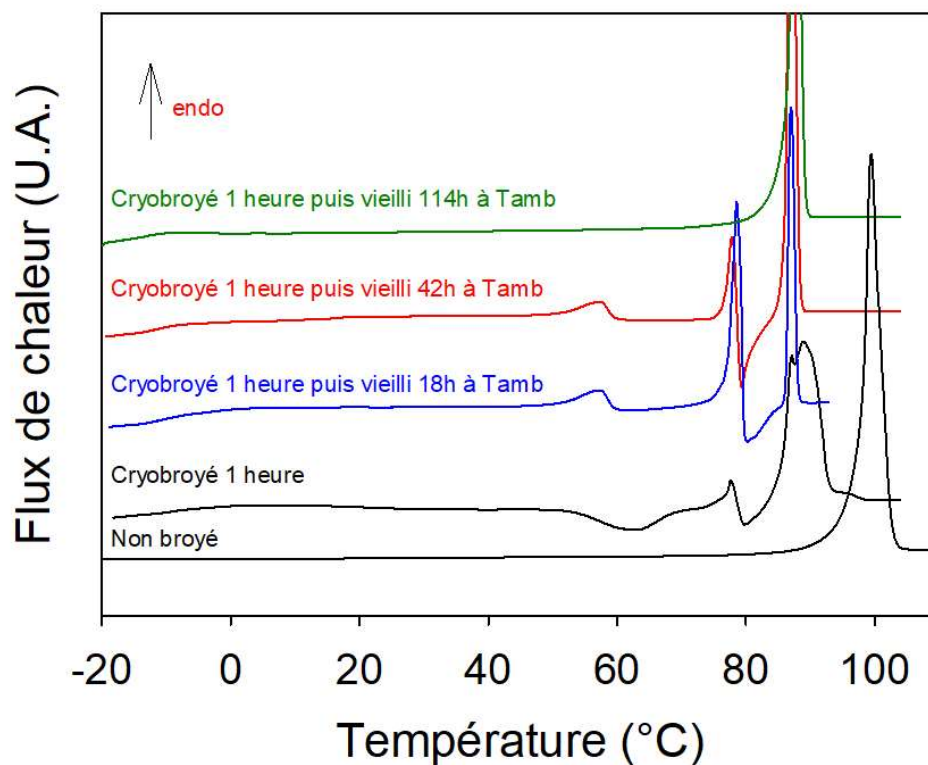


Figure 42: Thermogrammes du sorbitol (5°C/min) ayant subi 1 heure de cryobroyage. Les différents thermogrammes ont été enregistrés après des vieillissements de 0, 18, 42 et 114 heures à température ambiante °C.

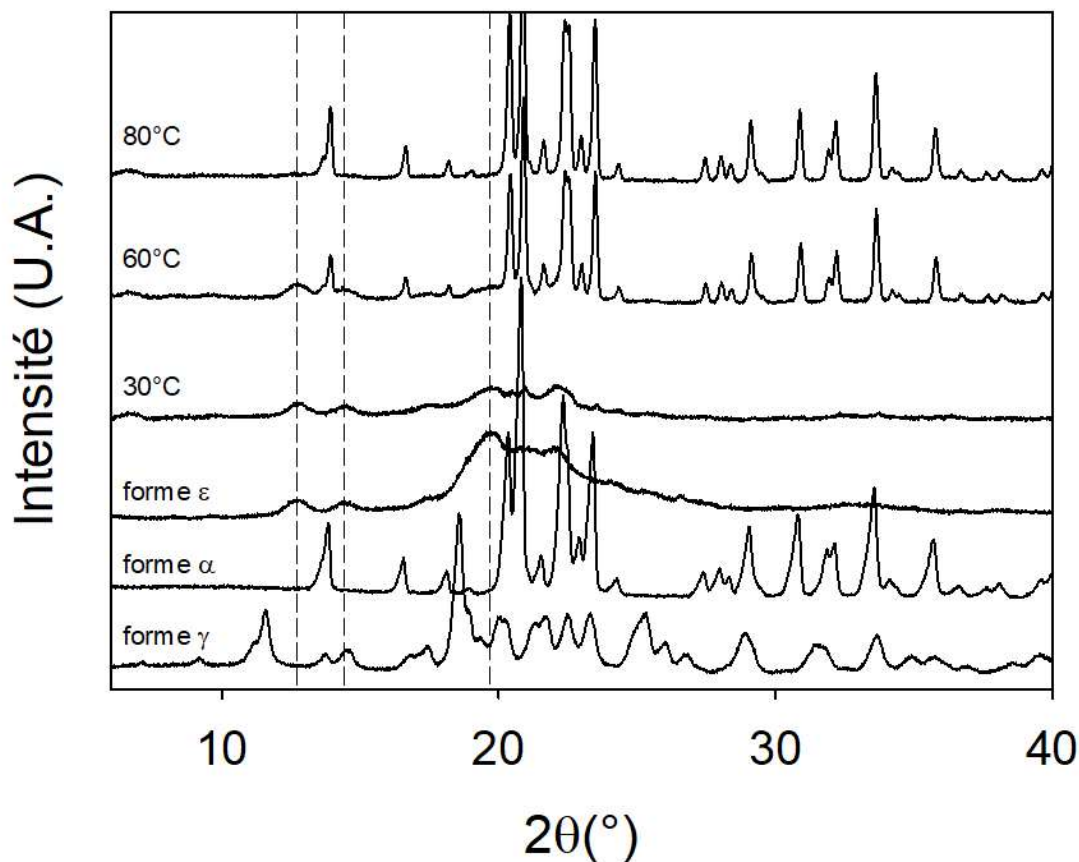


Figure 43: Diffractogrammes du sorbitol cryobroyé une heure enregistrés à 30, 60 et 80°C.

Les diffractogrammes des formes  $\alpha$ ,  $\gamma$  et  $\epsilon$  purs sont également reportés pour comparaison. Les lignes en pointillés mettent en évidence les pics caractéristiques de la forme  $\epsilon$  apparaissant transitoirement lors du chauffage

La stabilité physique du sorbitol amorphe obtenu par cryobroyage a été étudiée par DSC. La Figure 42 montre les thermogrammes enregistrés après 18, 42 et 114 heures de vieillissement à température ambiante. L'échantillon vieilli 18h présente un léger endotherme vers 55°C. Il est caractéristique de la fusion de la forme  $\epsilon'$  qui apparaît lors de recristallisation du liquide trempé. Apparaissent ensuite successivement : le pic de fusion de la forme  $\epsilon$  vers 75°C, un exotherme caractéristique d'une recristallisation et l'endotherme de fusion de la forme  $\alpha$  à 90°C. Le thermogramme du sorbitol vieilli 42h est semblable à celui du sorbitol vieilli 18h, mais présente une enthalpie de fusion de la forme  $\epsilon$  plus faible et une enthalpie de fusion de la forme  $\alpha$  plus

forte. On peut donc en déduire que la forme  $\epsilon$  subit une transformation polymorphique vers la forme  $\alpha$  au cours du vieillissement à température ambiante. Le sorbitol cryobroyé puis vieilli 114h à température ambiante présente seulement la fusion de la forme  $\alpha$ , on en déduit donc que la transformation de la forme  $\epsilon$  vers la forme  $\alpha$  est complète.

En résumé, le cryobroyage entraîne une amorphisation du sorbitol. L'amorphe ainsi obtenu recristallise vers une phase  $\epsilon$  transitoire, (que ce soit au chauffage ou lors d'un vieillissement à température ambiante) qui subit elle-même une transformation polymorphique vers la forme  $\alpha$ . La forme  $\gamma$  la plus stable, n'est par contre jamais observée lors de cette phase de recristallisation. Le système se comporte donc de la manière suivante :

- La forme  $\gamma$  disparaît au profit de la phase amorphe sous cryobroyage.
- La phase amorphe recristallise vers une forme métastable, la forme  $\epsilon$ , habituellement caractéristique de la recristallisation du liquide trempé.
- La forme métastable  $\epsilon$  transite vers la forme métastable  $\alpha$  qui est la forme finale obtenue après broyage.

### IV.3. Cinétique de transformation polymorphique du sorbitol

#### IV.3.1 Détermination et allure de la cinétique de transformation polymorphique

Pour suivre la cinétique de transformation du sorbitol sous broyage, un échantillon de sorbitol commercial (1.1 g) a été broyé à température ambiante pendant 5 heures. Au cours du broyage, le contenu de la jarre a été régulièrement analysé par DRX et DSC. Les analyses par DRX ont été réalisées en plaquettes. Pour cela, 500 mg de matière sont prélevés dans la jarre, analysés par DRX puis replacés dans la jarre pour poursuivre le broyage. Les analyses DSC étant destructives les échantillons correspondants n'ont pas été réintégrés dans la jarre pour la suite du broyage. Cependant les quantités prélevées (environ 2 à 3 mg) sont très faibles en comparaison de la masse totale de matière dans la jarre de broyage (1.1 g). On peut donc

considérer que l'influence de la réduction de masse de l'échantillon broyé sur la cinétique de transformation est négligeable.

La Figure 44a montre les diffractogrammes du sorbitol enregistrés après différents temps de broyage allant de 0 à 5h.

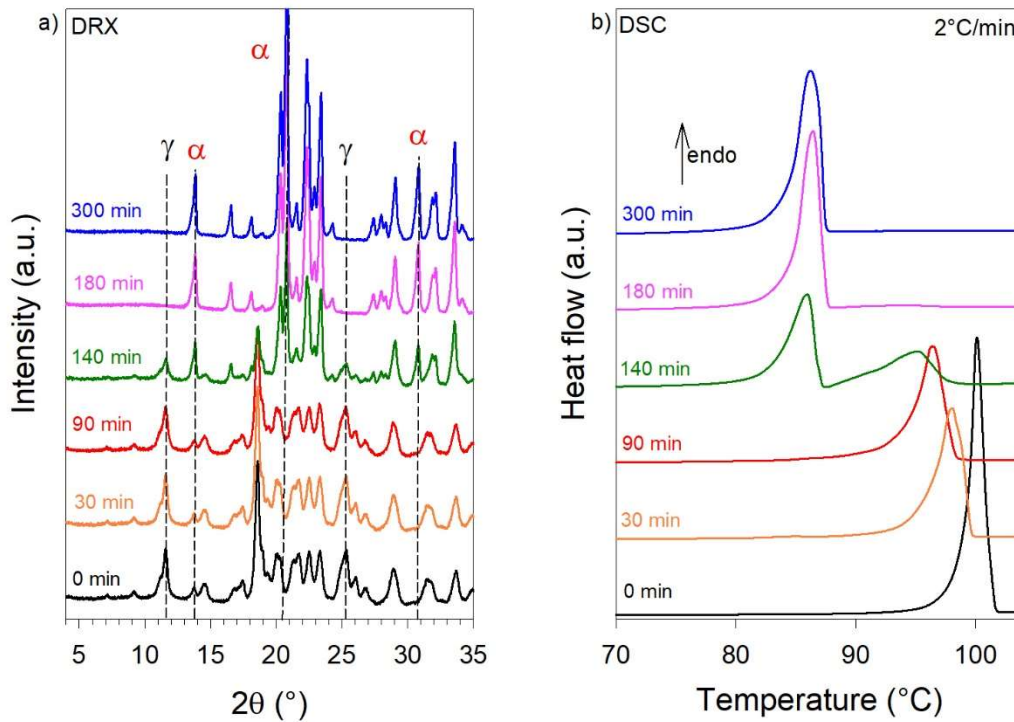


Figure 44: Diffractogrammes enregistrés à TA (a) et scans DSC (2°C/min) (b) du sorbitol enregistrés après différents temps de broyage. Les temps de broyage sont indiqués sur chaque diffractogramme et thermogramme.

Le sorbitol non broyé ne montre que les pics de Bragg caractéristiques de la forme  $\gamma$  du sorbitol (Figure 44a). Jusqu'à 90 min de broyage, aucun nouveau pic ne fait son apparition et aucune modification de la ligne de base n'est observable. On peut donc considérer qu'il n'y a ni transformation polymorphique, ni amorphisation, c'est à dire aucun changement structural pendant cette période. On note cependant que la largeur à mi-hauteur des pics augmente, ce que l'on associe à une diminution de la taille des cristallites induite par les chocs mécaniques. Entre

90 min et 180 min de broyage, on observe une disparition progressive des pics caractéristiques de la forme  $\gamma$  au profit de ceux de la forme  $\alpha$  métastable. Une transformation polymorphique a donc eu lieu au cours de cette période. Après 180 min de broyage, les pics de la forme  $\gamma$  ont tous disparu. On a donc une transformation complète de la forme  $\gamma$  vers  $\alpha$  en 180 min. Des broyages plus longs, réalisés jusqu'à 300min n'ont révélé aucune transformation supplémentaire.

Les scans DSC des échantillons broyés sont reportés sur la Figure 44b. Les chauffe ont été réalisées à 2°C/min. Cette vitesse de chauffe lente a été choisie car elle permet une meilleure dissociation des endothermes de fusion des formes polymorphiques  $\gamma$  et  $\alpha$  qui sont situés à seulement 10°C d'écart, soit à 85°C et 95°C. Le produit non broyé présente un endotherme correspondant à la fusion de la forme  $\gamma$ . Pour des temps de broyage entre 0 et 90 min, aucun nouvel évènement n'est observable sur le thermogramme. On note cependant que la température ainsi que l'enthalpie de fusion diminuent progressivement avec le temps de broyage. La température de fusion a subi une diminution de 5°C et son enthalpie a diminué de 48 J/g, soit près de 25% de diminution par rapport au produit non broyé. Ce comportement est fréquemment observé sur les échantillons broyés. Il est habituellement attribué à la diminution de la taille des cristallites<sup>11</sup> et à la formation de défauts dans le cristal<sup>12</sup> dues aux impacts mécaniques. Après 140 min de broyage, on observe une diminution progressive du pic de fusion de la forme  $\gamma$  au profit de la croissance d'un second endotherme situé vers 85°C. Ce second endotherme correspond au pic de fusion de la forme  $\alpha$ , forme également détectée en DRX. Après 180 min de broyage, le pic de fusion de la forme  $\gamma$  a entièrement disparu ce qui indique que la transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  est totale. Pour ce temps de broyage, la température de fusion de la forme  $\alpha$  se situe à 86.2°C et son enthalpie de fusion est de 168 J/g. Ces valeurs concordent avec celles de la littérature<sup>6</sup> soient une température de fusion de 85.9°C et une enthalpie de fusion de 29.8 kJ/mol soit 164 J/g. La faible différence observée peut être due à la faible taille des cristallites<sup>11</sup> obtenues à l'issue du broyage ainsi qu'à la présence de défauts structuraux<sup>12</sup> dus aux impacts mécaniques.

Les diffractogrammes obtenus par DRX ont été analysés par la méthode de Rietveld pour quantifier à la fois la fraction de chaque forme polymorphique dans l'échantillon et les tailles de cristallites correspondantes. Un critère déterminant de la qualité de l'analyse est le  $R_{wp}$ , indicateur de l'écart de la courbe simulée par rapport à la courbe expérimentale. Si celui-ci est inférieur à 10%, la quantification proposée par cette méthode a été considérée fiable. Il s'est avéré que lors de nos analyses, cet indicateur était bien systématiquement inférieur à 10%. Un exemple de comparaison du signal simulé par rapport au signal expérimental est proposé en Figure 45. Cette analyse permet donc d'avoir directement accès à la fraction de chacune des phases dans le broyat et donc de suivre la transformation de la phase  $\gamma$  vers la phase  $\alpha$  à chaque pas de temps de broyage comme on peut le voir sur la Figure 46.

Les analyses Rietveld nous ont permis de déterminer la cinétique de la transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$ , c'est-à-dire l'évolution temporelle de la fraction de sorbitol dans la forme  $\alpha$  au cours du broyage. Cette cinétique est reportée sur la Figure 46. Elle est caractérisée par un temps d'induction de 100 min suivi d'une transformation rapide vers la forme  $\alpha$  se produisant en moins de 60 minutes de sorte que la transformation est complète après 180 minutes de broyage. Ces étapes de transformations donnent à la cinétique une allure sigmoïdale déjà observée dans le cas de transformations polymorphiques sous broyage<sup>4</sup>.

De nombreuses autres transformations isothermes se caractérisent par une cinétique sigmoïdale. C'est le cas par exemple de la recristallisation des liquides trempés ou des transformations polymorphiques induites par un changement de température. Ces transformations sont alors gouvernées par un mécanisme de nucléation croissance bien connu (cf section I.2.2) impliquant deux étapes : (i) une étape de nucléation caractérisée par une vitesse de nucléation, c'est-à-dire la formation d'un certain nombre de noyaux de la forme finale par unité de temps et par unité de volume, (ii) et une étape de croissance des noyaux précédemment formés. L'étape (i) est à l'origine du temps d'induction et l'étape (ii) est responsable de la transformation rapide qui suit le temps d'induction. C'est finalement la combinaison de ces deux étapes qui donne aux cinétiques de transformation par nucléation croissance leur forme sigmoïdale. Dans le cas des transformations sous broyage, la sollicitation externe consiste en une succession de chocs

mécaniques aléatoires impactant successivement de très faibles quantités de matière. Cette sollicitation est donc extrêmement hétérogène et ne peut, de ce fait, être compatible avec un mécanisme de nucléation croissance.

L'origine du temps d'induction des transformations polymorphiques sous broyage reste donc une question ouverte. Quelques articles<sup>2,13-15</sup> suggèrent que la transformation polymorphique provoquée par broyage s'opère en deux étapes : une amorphisation transitoire lors de l'impact mécanique, suivi d'une recristallisation rapide. De plus, il a été récemment proposé<sup>4</sup> que cette recristallisation de l'amorphe transitoire soit guidée par l'état structural de son voisinage immédiat. La suite de ce chapitre (IV.3.2 et IV.3.3) vise à tester ce scénario.

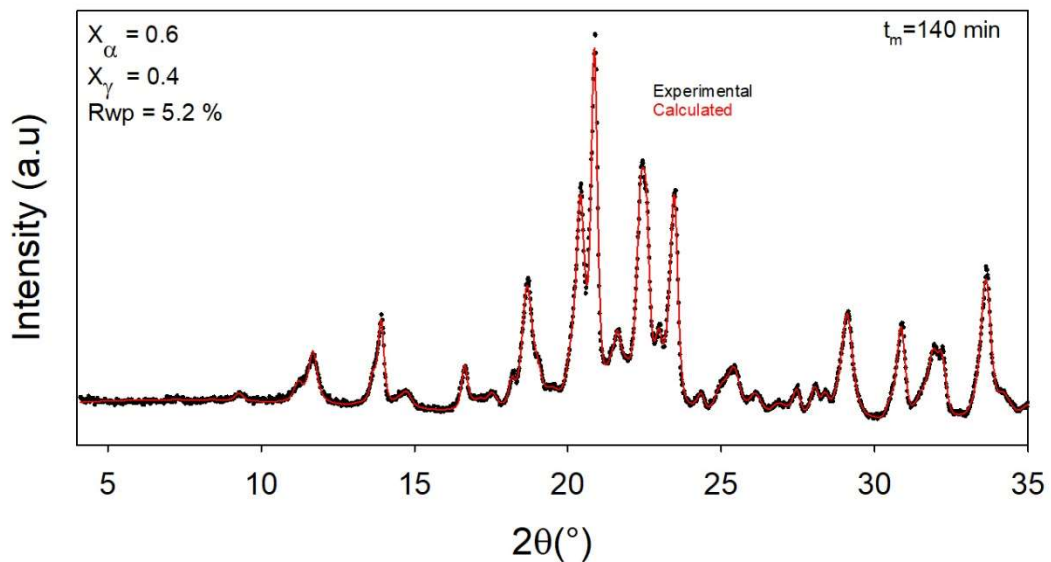


Figure 45: En noir : diffractogramme expérimental d'un échantillon de sorbitol ayant subi 140 minutes de broyage.

En rouge : meilleure simulation du diffractogramme expérimental obtenu par analyse Rietveld.

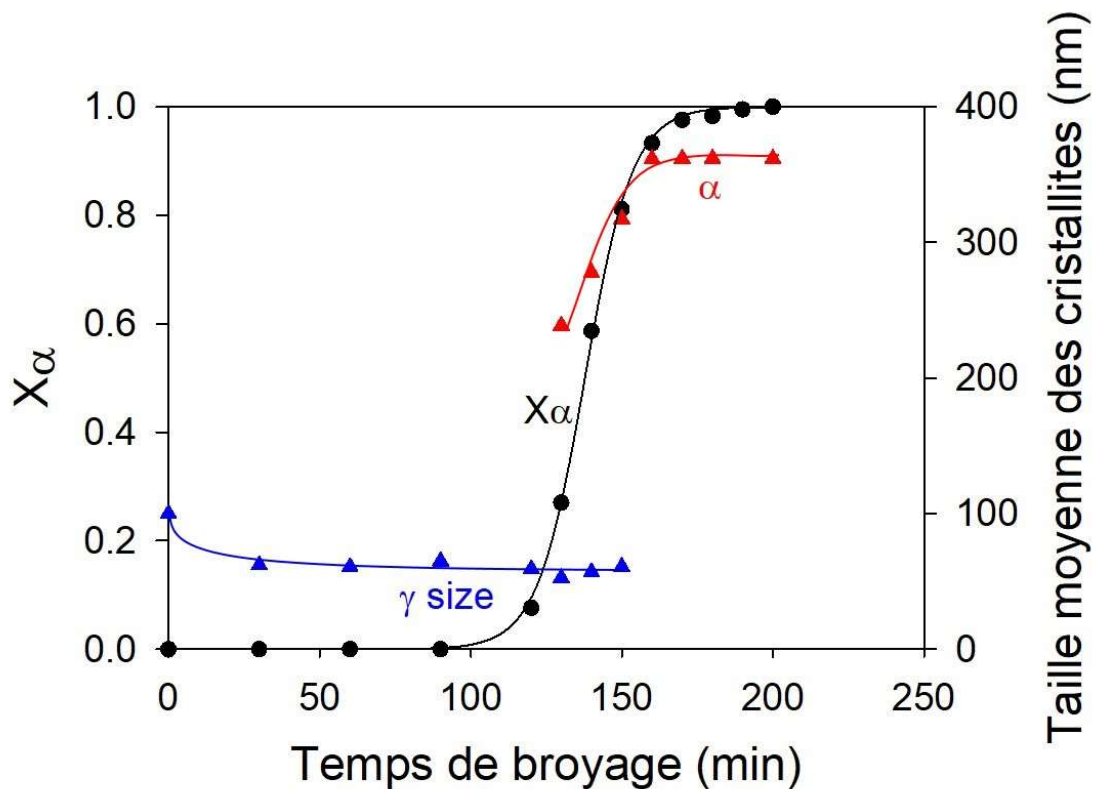


Figure 46: Cinétique de transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  du sorbitol sous broyage (cercles noirs) et évolution de la taille des cristallites des formes  $\gamma$  (bleu) et  $\alpha$  (rouge) au cours du broyage. Les courbes en traits pleins sont des guides pour l'oeil

#### IV.3.2 Évolutions microstructurales du sorbitol sous broyage

L'analyse Rietveld détaillée des diffractogrammes enregistrés après différents temps de broyage nous a permis de caractériser les évolutions microstructurales du sorbitol qui accompagnent sa transformation polymorphique sous broyage. La Figure 46 montre l'évolution de la taille moyenne des cristallites des formes  $\gamma$  (en bleu) et  $\alpha$  (en rouge) au cours du broyage. Ces tailles n'ont pu être déterminées que lorsque les formes cristallines correspondantes apparaissaient en quantité suffisante (en pratique : lorsque  $X_\gamma > 0.2$  et  $X_\alpha > 0.2$ ). La taille moyenne des cristallites de la forme  $\gamma$  est d'environ 100 nm avant broyage puis diminue rapidement au cours des 30 premières minutes de broyage pour atteindre 60 nm. Elle reste ensuite constante pendant le reste



du temps d'induction et l'étape de transformation vers la forme  $\alpha$ . Le fait que la transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  se produise intégralement à taille de cristallite  $\gamma$  constante suggère fortement que 60 nm soit une taille critique en deçà de laquelle les cristallites  $\gamma$  deviennent instables et transitent vers la forme  $\alpha$ , soit directement, soit via une amorphisation transitoire. La taille des premières cristallites de la forme  $\alpha$  déterminée après la période d'induction est d'environ 240 nm. Elle augmente ensuite rapidement lorsque le broyage perdure. En fait, les cristallites  $\alpha$  deviennent si grandes que l'élargissement des pics de Bragg lié à la taille des cristallites est trop petit pour déterminer cette taille avec précision (cf section II.2.6).

Cependant, il est intéressant de constater que la taille des cristallites  $\alpha$  au début de la transformation est déjà de l'ordre de quatre fois supérieure à celles des cristallites de la forme  $\gamma$  à la fin de la période d'induction. Les volumes des mailles cristallines des formes  $\gamma$  (2433 Å<sup>3</sup>) et  $\alpha$  (785 Å<sup>3</sup>) sont très différentes. Cette différence est essentiellement due à la différence du nombre de molécules dans les mailles cristallines correspondantes (respectivement 12 et 4) de sorte que les densités des deux formes sont en fait très proches. L'augmentation de la taille des cristallites lors de la conversion polymorphique révèle donc une augmentation de la quantité de matière impliquée dans chaque cristallite. De ce fait, la formation d'une cristallite de la forme  $\alpha$  ne peut pas résulter de la simple conversion d'une cristallite de la forme  $\gamma$ . La formation de grandes cristallites  $\alpha$  nécessite inévitablement une redistribution de matière qui ne peut s'expliquer que par une amorphisation transitoire induite par des chocs mécaniques. Une telle fraction amorphe pourrait alimenter la croissance de cristallites  $\alpha$  ou permettre la soudure à froid de deux cristallites  $\alpha$  grâce à une recristallisation cohérente à l'interface. Ce dernier mécanisme a déjà été signalé<sup>16</sup> pour le broyage de composés métalliques. De plus, l'amorphisation transitoire lors des transformations polymorphiques induites par le broyage a déjà été détectée dans quelques composés pharmaceutiques (fananserine et indométacine par exemple)<sup>13,17</sup>. L'évolution de la taille des cristallites du sorbitol (Figure 46) suggère donc fortement que les chocs mécaniques induisent une amorphisation transitoire des cristallites impactées immédiatement suivie de recristallisations rapides. Cette hypothèse est par ailleurs renforcée par l'amorphisation du sorbitol  $\gamma$  que nous avons observée sous cryobroyage (cf

section IV 2.1.). En effet, lorsque la température de broyage ( $-196^{\circ}\text{C}$  dans le cas d'un cryobroyage) est très inférieure à la température de transition vitreuse du matériau ( $T_g = -3^{\circ}\text{C}$  dans le cas du sorbitol) la mobilité moléculaire est beaucoup trop faible pour permettre la recristallisation d'éventuelles fractions amorphisées par les chocs mécaniques. La stabilisation cinétique de l'amorphe transitoire permet alors son observation.

### IV.3.3 Modélisation et simulation de la cinétique de transformation polymorphique

Récemment, Martinetto et al.<sup>18</sup> ont proposé un modèle phénoménologique permettant de rendre compte du caractère sigmoïdal des cinétiques des transformations polymorphiques du mannitol sous broyage. Dans ce modèle la transformation d'une cristallite induite par un choc mécanique s'opère en deux étapes : (i) une amorphisation de la cristallite due au choc lui-même, (ii) immédiatement suivie d'une recristallisation rapide du grain amorphe obtenu, soit vers la forme polymorphique de départ, soit vers la forme polymorphique d'arrivée. Le point clé du modèle est que la nature de cette cristallisation est gouvernée par l'état structural des cristallites environnant le grain amorphe. Plus précisément, la recristallisation du grain amorphe se produit préférentiellement vers la forme majoritaire dans son environnement immédiat.

Nous avons repris et adapté le modèle de Martinetto et al. pour simuler et étudier la transformation polymorphique du sorbitol sous broyage.

#### IV.3.3.1 Modélisation de la cinétique de transformation

Dans ce modèle, chaque grain de sorbitol est assimilé à un cube constitué de  $n \times n \times n$  cristallites. La position de chaque cristallite dans le grain est supposée fixe de sorte que chaque cristallite garde les mêmes 6 voisins tout au long de la simulation. Le processus de broyage est simulé en supposant que les cristallites sont impactées aléatoirement les unes après les autres. Les modifications structurales induites par chaque impact sont schématisées sur la Figure 47. Tout d'abord, on considère que chaque impact amorphise une cristallite. Le grain amorphe ainsi

obtenu recristallise immédiatement (i.e. avant l'impact suivant), soit vers la forme  $\gamma$ , soit vers la forme  $\alpha$ . Le point clé du modèle est que la nature de cette recristallisation est étroitement liée à l'état structural ( $\alpha$  ou  $\gamma$ ) des six cristallites premières voisines. Plus précisément, la probabilité  $P_\alpha$  que la recristallisation s'opère vers la forme  $\alpha$  dépend du nombre  $n_\alpha$  de cristallites premières voisines se trouvant dans la forme  $\alpha$ . Si  $n_\alpha \geq 3$ , la probabilité  $P_\alpha$  que la recristallisation s'opère vers la forme  $\alpha$  sera élevée. Au contraire, si  $n_\alpha < 3$ ,  $P_\alpha$  sera faible et la recristallisation s'opérera plutôt vers la forme  $\gamma$ . La Figure 48 schématise les principales étapes de la transformation. L'unité de temps de la simulation (uts) sera définie comme le temps nécessaire à la réalisation de  $n^3$  impacts de manière à ce que chaque cristallite soit impactée en moyenne une fois par unité de temps. La Figure 49 montre l'algorithme utilisé pour la simulation, et le code Matlab correspondant est reporté dans l'annexe 1.

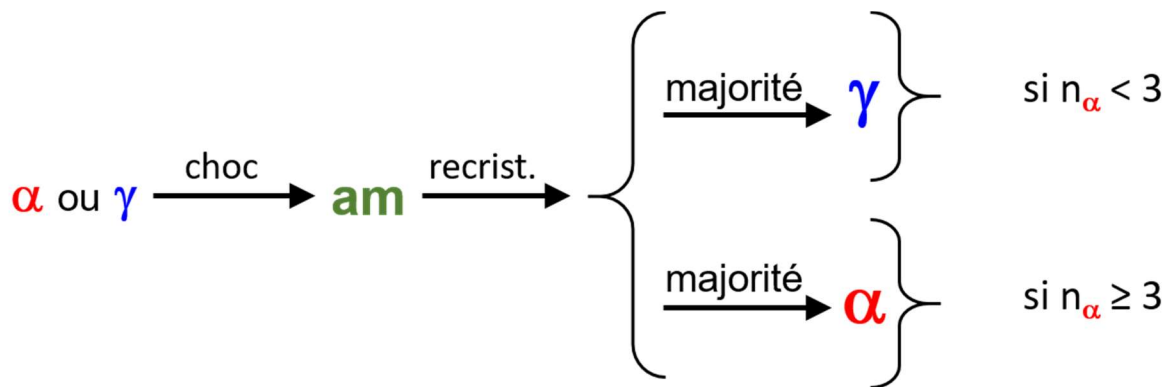


Figure 47: Principe du mécanisme de transformation utilisé pour la simulation

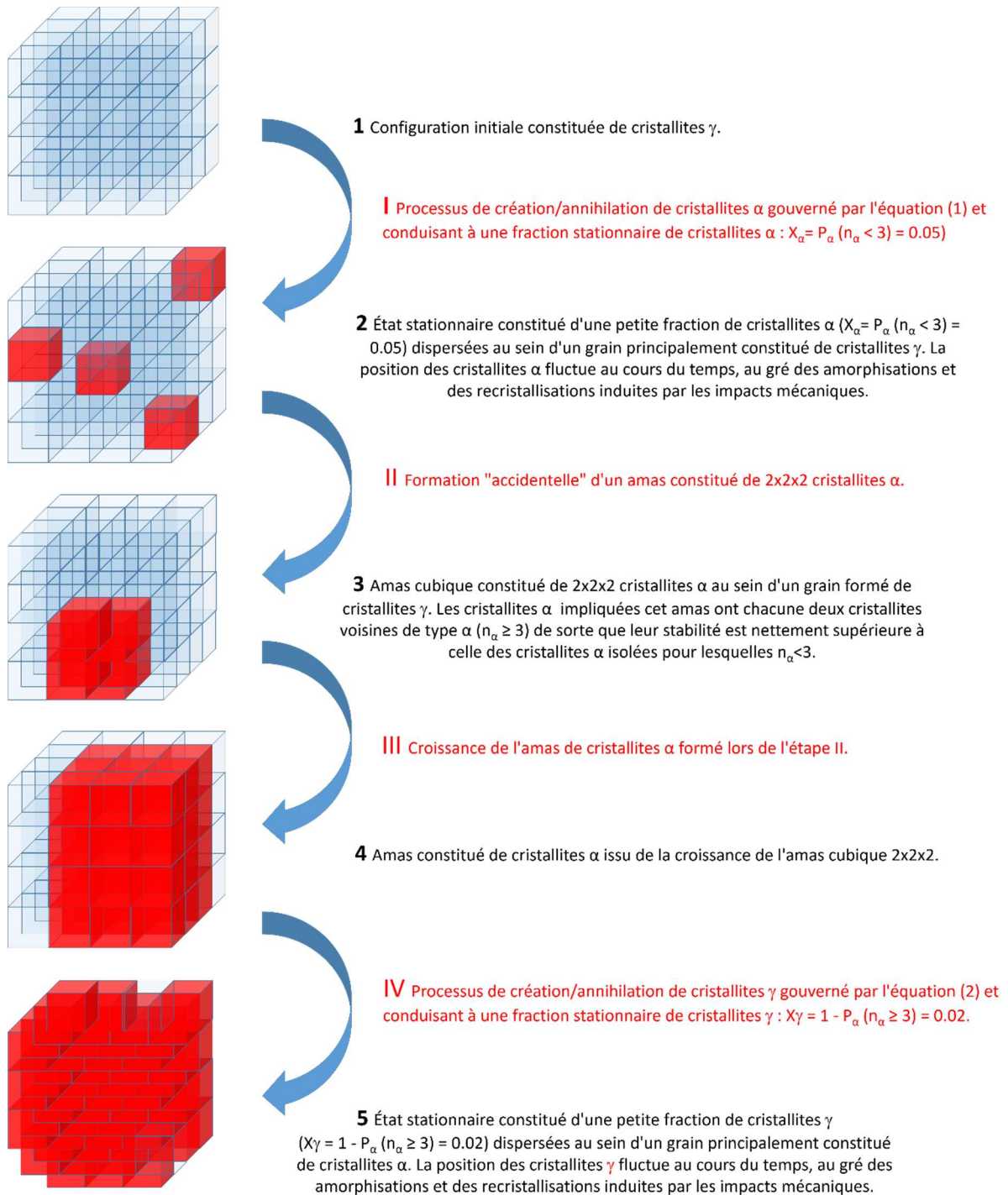


Figure 48: Schématisation des principales étapes de la transformation polymorphique sous broyage générées par le modèle numérique de Martinetto et al.<sup>18</sup> Les cubes rouges correspondent aux cristallites  $\alpha$  et les cubes gris aux cristallites  $\gamma$ . I, II, III et IV représentent les principales étapes de la transformation et les notes de 1 à 5 décrivent des configurations caractéristiques des différentes étapes. Voir le texte pour plus de détail.

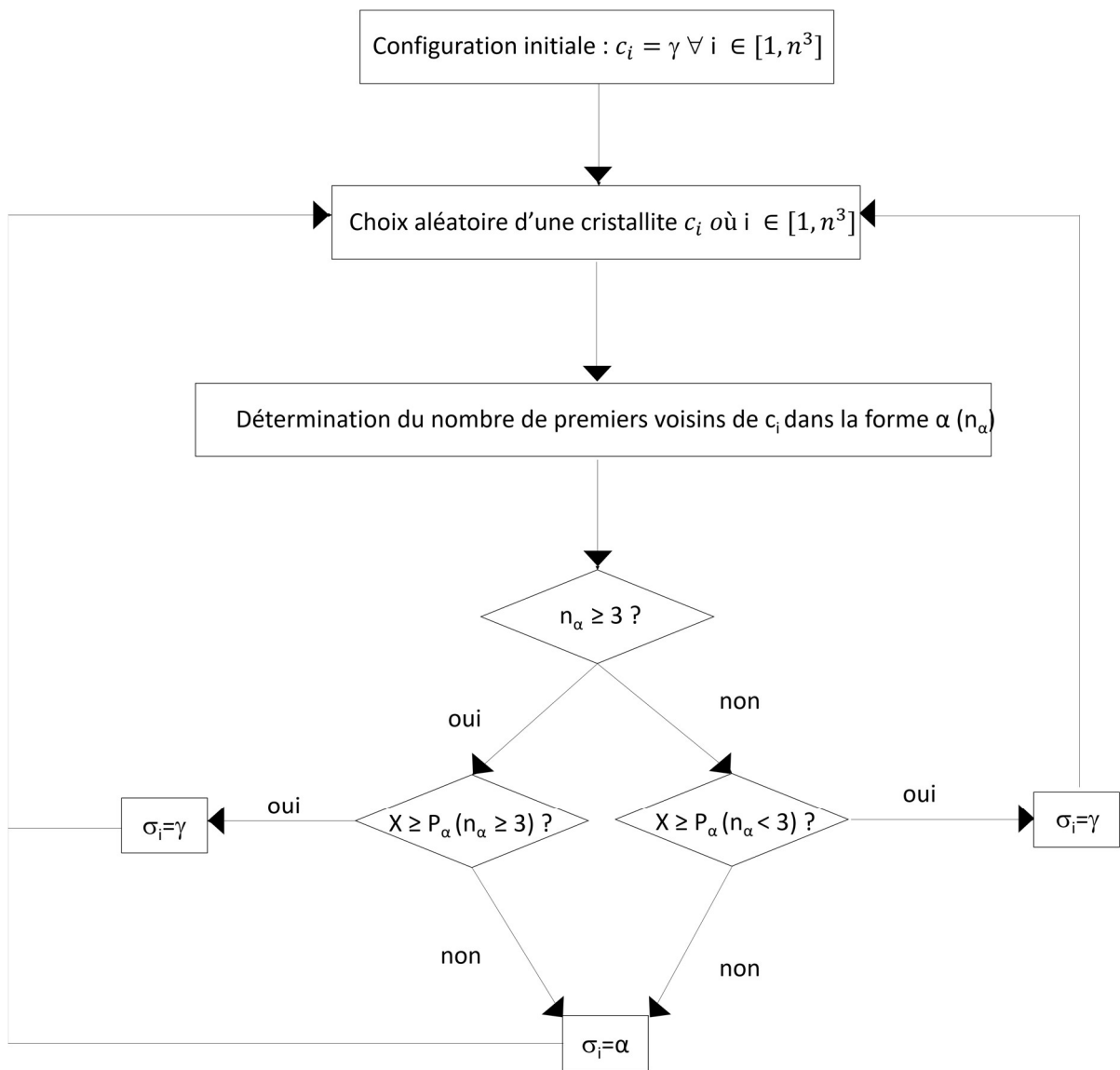


Figure 49: Algorithme utilisé pour simuler la transformation polymorphique sous broyage d'un grain de sorbitol assimilé à un cube constitué de  $n \times n \times n$  cristallites

- $i$  désigne une cristallite ( $i = 1 \rightarrow n^3$ )
- $\sigma_i$  désigne l'état structural ( $\alpha$  ou  $\gamma$ ) de la cristallite  $n^\circ i$ , (à  $t=0$ ,  $\sigma_i = \gamma \forall i = 1 \rightarrow n^3$ )
- $X$  est une nombre aléatoire  $\in [0, 1]$  renouvelé à chaque test
- $n_\alpha$  est le nombre de voisins du site impacté ( $i$ ) dans l'état structural  $\alpha$
- $P_\alpha(n_\alpha < 3)$  et  $P_\alpha(n_\alpha \geq 3)$  sont les probabilités de recristallisation vers la forme  $\alpha$  selon que  $n_\alpha < 3$  ou  $n_\alpha \geq 3$

#### IV.3.3.2 Simulation de la cinétique de transformation

En pratique, les simulations ont été réalisées avec un nombre de cristallite  $n^3 = 20 \times 20 \times 20 = 8000$ . À  $t=0$ , toutes les cristallites sont dans la forme  $\gamma$  et les probabilités de transformation ont été fixées à  $P\alpha (n\alpha < 3) = 0.05$  et  $P\alpha (n\alpha \geq 3) = 0.98$ . Comme nous le verrons par la suite, ces probabilités ont été choisies car elles conduisent au meilleur accord entre la cinétique expérimentale et la cinétique obtenue par simulation du modèle de transformation. La cinétique de transformation obtenue avec tous ces paramètres est reportée sur la Figure 50. On constate que la cinétique de transformation est globalement sigmoïdale est qu'elle peut être divisée en quatre étapes principales :

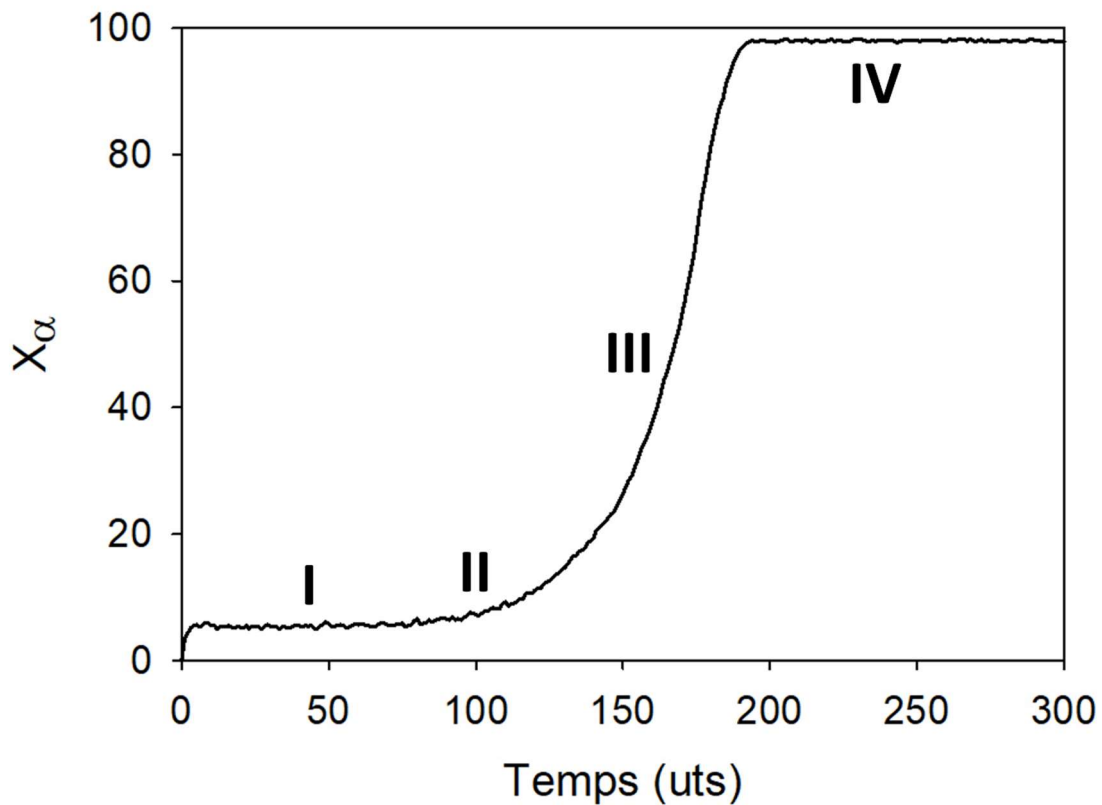


Figure 50: Cinétique de transformation obtenue par simulation. Les chiffres en romains marquent les quatre étapes de la transformation illustrées sur la Figure 48

- L'étape I s'étend de  $t = 0$  à  $t = 100$  uts. Elle correspond au développement rapide d'une faible fraction de forme  $\alpha$  ( $X\alpha \approx 0.05$ ). En début de cinétique, la fraction de forme  $\alpha$  est très faible de sorte que la condition " $n\alpha < 3$ " est quasiment toujours vérifiée. Chaque cristallite ( $\gamma$  ou  $\alpha$ ) amorphisée par impact ne va donc recristalliser vers la forme  $\alpha$  qu'avec une faible probabilité  $P\alpha$  ( $n\alpha < 3$ ) = 0.05. De plus, les quelques cristallites  $\alpha$  ainsi générées ont une probabilité forte de se reconvertir vers la forme  $\gamma$  de départ lors de l'impact suivant. Cela engendre un mécanisme de création / annihilation de cristallites  $\alpha$  qui conduit le système vers un état d'équilibre métastable dont la composition structurale est imposée par l'équation (1) :

$$X\gamma.P\alpha (n\alpha < 3) = X\alpha.(1 - P\alpha (n\alpha < 3)) \quad (1)$$

C'est la raison pour laquelle la fraction de forme  $\alpha$  relaxe rapidement vers la valeur  $X\alpha = P\alpha (n\alpha < 3) = 0.05$  et s'y maintient.

- L'étape II se produit aux environs de  $t = 100$  uts. Elle correspond à une rupture de métastabilité de l'état stationnaire formé lors de l'étape I. Cette rupture se produit lorsque huit des quelques cristallites  $\alpha$  présentes dans le système viennent "accidentellement" former un cube de  $2 \times 2 \times 2$  cristallites. Dans cette superstructure, les 8 cristallites  $\alpha$  comptent chacune trois cristallites  $\alpha$  parmi ses six premiers voisins de sorte qu'elles sont toutes caractérisées par  $n\alpha \geq 3$ . De ce fait, la probabilité que ces cristallites subsistent dans l'état  $\alpha$  lors des prochains impacts est donnée par  $P\alpha (n\alpha \geq 3) = 0.98$  et non par  $P\alpha (n\alpha < 3) = 0.05$  comme c'était le cas lors de l'étape 2. Cette probabilité beaucoup plus grande va fortement augmenter la stabilité et la durée de vie des cristallites  $\alpha$  impliquées dans cette structure cubique.
- L'étape III s'étend de 100 à 180 uts. Dans cette étape, le noyau de forme  $\alpha$  plus stable formé lors de l'étape II va fortement favoriser, de par sa seule présence, les recristallisations vers la forme  $\alpha$  dans sa couche de premiers voisins. Ce mécanisme va

conduire à la croissance du noyau initial et finalement à la transformation massive des cristallites vers la forme  $\alpha$ .

- L'étape IV s'étend au-delà de  $t = 180$  uts. Elle correspond à la formation de l'état final d'équilibre. Après l'étape III de transformation massive vers  $\alpha$ , c'est maintenant la condition " $n\alpha \geq 3$ " qui va être le plus souvent rencontrée, de sorte que le nouvel équilibre  $\alpha / \gamma$  va être imposé par l'équation 2.

$$X\gamma.P\alpha (n\alpha \geq 3) = X\alpha.(1 - P\alpha (n\alpha \geq 3)) \quad (2)$$

Cette équation conduit à un nouvel état stationnaire caractérisé par la présence fluctuante de quelques cristallites  $\gamma$  ( $X\gamma = 1 - P\alpha (n\alpha \geq 3) = 0.02$ ) dispersées parmi une multitude de cristallites  $\alpha$ . Cette situation est donc l'inverse de celle générée au cours de l'étape I.



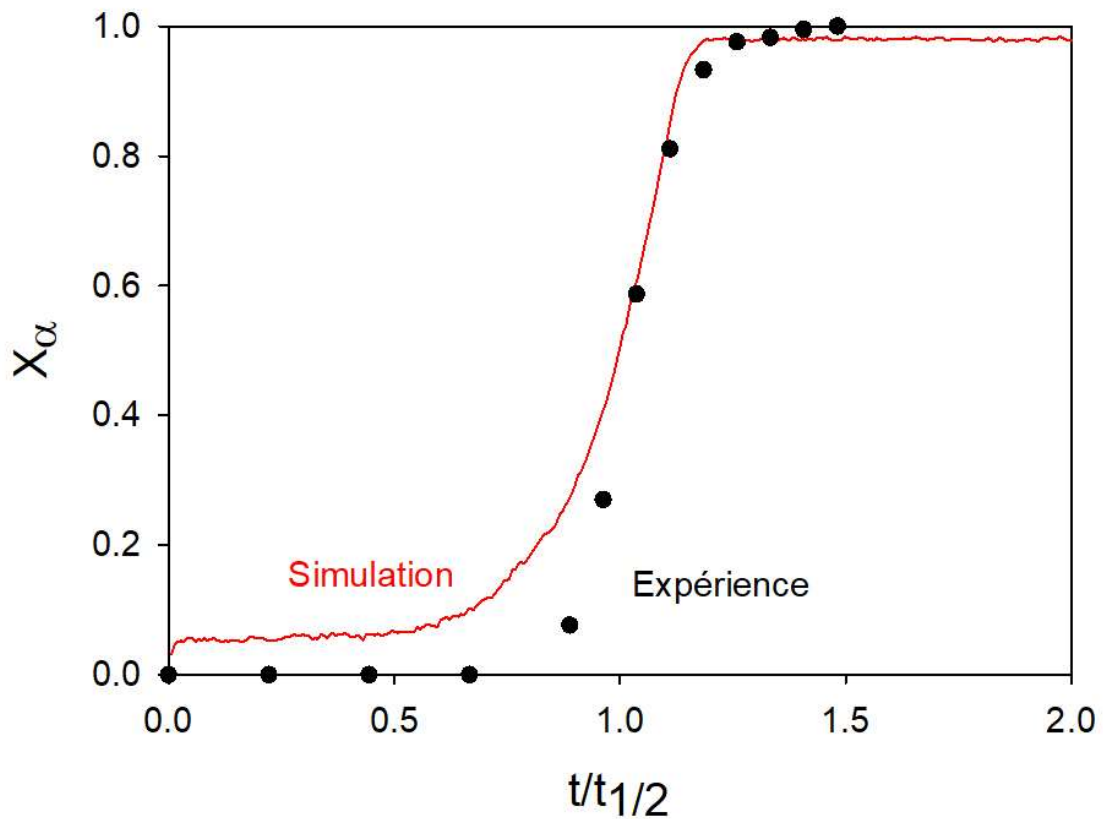


Figure 51: Cinétique de transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  obtenue par simulation (rouge) comparée à la cinétique expérimentale (noire)

La Figure 51 permet de comparer les cinétiques de transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  sous broyage obtenues expérimentalement et par simulation. Les temps de la simulation et de l'expérience ne pouvant être comparés, l'échelle de temps de chacune des cinétiques a été renormalisée par le temps de demi-transformation qui lui correspond pour permettre la comparaison. On constate que la simulation rend parfaitement compte de l'allure sigmoïdale caractéristique de la cinétique de transformation expérimentale. On retrouve en particulier un temps d'induction long au regard de la durée effective de la transformation qui suit la période d'induction. Cette similitude laisse penser que les mécanismes microscopiques qui régissent la transformation simulée sont identiques à ceux qui gouvernent la transformation du système expérimental.

On note cependant quelques différences essentielles entre les deux cinétiques. Par exemple, dans la simulation, la hauteur du plateau correspondant à la période d'induction n'est pas nulle. Elle traduit la présence d'une faible fraction de forme  $\alpha$  ( $X\alpha \approx 0.05$ ) pendant l'induction. De même, une faible fraction stationnaire de forme  $\gamma$  ( $X\gamma \approx 0.02$ ) subsiste après l'étape finale de transformation. Ces comportements n'apparaissent pas dans le système expérimental. Cependant, il ne peut être exclu que de très faibles fractions de forme  $\alpha$  et  $\gamma$  soient respectivement présentes pendant le temps d'induction et après la transformation, mais qu'elles soient trop faibles pour être détectées par le dispositif de diffraction des rayons X utilisé pour suivre la cinétique. Pour éclaircir ce point, nous présentons dans les deux paragraphes suivants (IV.3.3.3 et IV.3.3.4) des expériences d'ensemencement et de spectroscopie Raman destinées à tester la présence de forme  $\alpha$  pendant la période d'induction.

#### IV.3.3.3 Effets d'un ensemencement de la forme $\gamma$ par des cristallites $\alpha$ sur la cinétique de transformation

Les simulations précédentes indiquent la présence stationnaire d'une faible fraction de cristallites  $\alpha$  pendant la période d'induction (étape 2, Figure 50) qui précède la transformation effective  $\gamma \rightarrow \alpha$  (étape III, Figure 50). Elle montre également que la rupture de métastabilité de cet état stationnaire survient lorsque certaines de ces cristallites se regroupent pour former un amas dont la stabilité est supérieure à celle des cristallites individuelles. Ce groupement est a priori un évènement accidentel dont la probabilité d'occurrence dépend fortement du nombre de cristallites  $\alpha$  présentes dans le système. Si ce scénario est exact, une augmentation du nombre de cristallites  $\alpha$  pendant l'étape d'induction devrait augmenter la probabilité de former un noyau stable et, de ce fait, diminuer le temps d'induction. Nous avons donc eu l'idée de réaliser des expériences d'ensemencement pour tester ce comportement et ainsi prouver, de manière indirecte, la présence nécessaire de cristallites  $\alpha$  pendant la période d'induction pour déclencher la transformation. Ces expériences d'ensemencement, réalisées à la fois par simulation et expérimentalement, sont présentées dans les deux paragraphes qui suivent.

(i) Effets d'un ensemencement sur la cinétique de transformation (investigation par simulation)

Nous avons étudié par simulation numérique, l'effet d'un ensemencement de forme  $\gamma$  avec des cristallites de forme  $\alpha$  sur la cinétique de transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  induite par broyage. L'ensemencement a été réalisé en remplaçant aléatoirement une fraction  $X_{\alpha}^0$  des 8000 cristallites  $\gamma$  par des cristallites  $\alpha$  dans la configuration initiale. Deux fractions initiales de cristallites  $\alpha$  ont été considérées :  $X_{\alpha}^0 = 0,15$  et  $0,20$ . Les cinétiques de transformation de ces deux systèmes ensemencés sont reportées sur la Figure 52 et comparées à celle de la forme  $\gamma$  non ensemencée. Deux effets marquants sont à noter :

Premièrement, les cinétiques de transformation sont d'autant plus rapides que la fraction initiale de forme  $\alpha$  est grande. Cette accélération est essentiellement due à une diminution du temps d'induction initial caractéristique de la transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$ . Cela indique clairement que la conversion des cristallites  $\gamma$  est fortement facilitée par la présence de cristallites  $\alpha$  préexistantes dans leur environnement. Ce comportement se comprend facilement dans le cadre du modèle proposé. En effet l'augmentation de la fraction initiale de cristallites  $\alpha$  augmente la probabilité de former un amas de cristallites  $\alpha$  de stabilité supérieure à celle des cristallites  $\alpha$  individuelles entourées de cristallites  $\gamma$  (étape II, Figure 50). Cette probabilité plus grande réduit alors le temps d'induction qui précède le déclenchement de la transformation effective du composé.

Deuxièmement, les cinétiques de transformations (Figure 52) révèlent clairement une forte diminution de la fraction de forme  $\alpha$  initiale au cours des premières minutes de broyage. Par exemple, dans le mélange physique contenant initialement 15 % de forme  $\alpha$ , la fraction de forme  $\alpha$  chute à environ 5% après quelques unités de temps, puis augmente jusqu'à ce que la transformation soit quasi complète. Cette conversion  $\alpha \rightarrow \gamma$  qui précède la transformation inverse  $\gamma \rightarrow \alpha$  peut paraître surprenante au premier abord, mais s'explique aisément dans le cadre du modèle proposé au paragraphe IV.3.3.1. En effet, les cristallites  $\alpha$  initialement présentes ont pour effet de réduire le temps d'induction en augmentant la probabilité de former un amas stable.

Cependant, la plupart des cristallites  $\alpha$  présentes dans la configuration initiale ne sont pas impliquées dans cet amas et ont une probabilité forte de se transformer en cristallite  $\gamma$  après le premier impact, ce qui se traduit par une diminution de la fraction de forme  $\alpha$ .

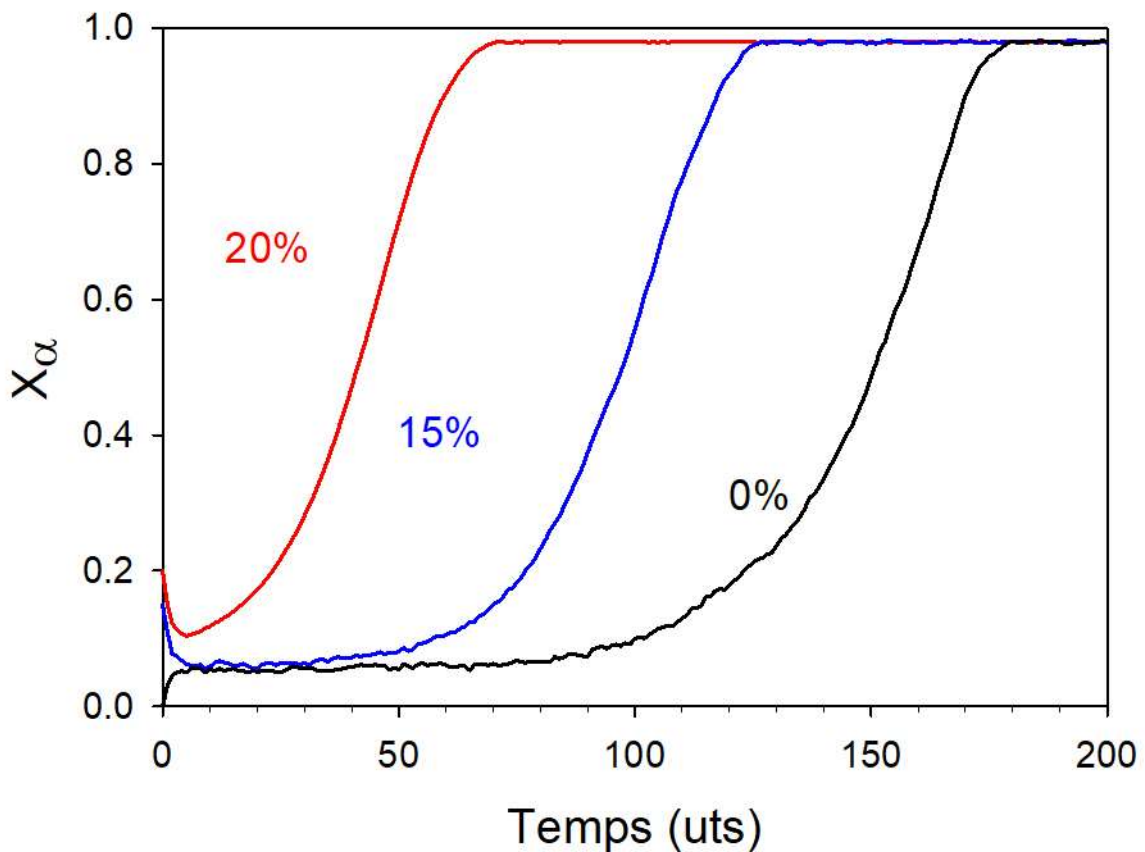


Figure 52: Cinétique de transformation avec des taux d'ensemencement de 0, 15 et 20%

(ii) Effets d'un ensemencement sur la cinétique de transformation (investigation expérimentale)

Nous avons également étudié expérimentalement l'effet d'un ensemencement sur la cinétique de transformation du sorbitol sous broyage. Pour cela, nous avons réalisé deux mélanges physiques des formes  $\gamma$  et  $\alpha$  du sorbitol constitués de 20 et 40% de cristallites  $\alpha$  préalablement obtenus par un broyage de 3 heures du sorbitol commercial  $\gamma$ . Ces mélanges physiques ont

ensuite été broyés dans les mêmes conditions que le sorbitol  $\gamma$  pur. Les évolutions temporelles de la fraction de forme  $\alpha$  dans ces deux mélanges au cours du broyage ont été suivies par diffraction de rayons X. Elles sont reportées sur la Figure 53 et comparées à celle dans la forme  $\gamma$  pure. On retrouve très clairement les deux effets majeurs de l'ensemencement prédit par les simulations :

- L'accélération des cinétiques due à une forte diminution du temps d'induction lorsque l'ensemencement augmente. L'accélération des transformations par ajout de germes de la forme finale est un phénomène assez fréquent. Elle se produit notamment lorsque les transformations sont gouvernées par un processus de nucléation - croissance comme, par exemple, les cristallisations de liquides ou les transformations polymorphiques induites par chauffage. Dans ce cas, l'ajout de germes de l'état final supprime l'étape de nucléation et accélère ainsi la cinétique de transformation. Il est à noter que les transformations induites par broyage ne peuvent être considérées comme gouvernées par un processus de nucléation croissance (cf section I.2.2). De ce fait, la diminution du temps d'induction par adjonction de cristallites de forme  $\alpha$  ne peut être due à la suppression d'une étape de nucléation qui caractérise les transformations par nucléation croissance. Elle doit plutôt être considérée comme un effet microstructural identique à celui identifié dans le modèle phénoménologique présenté au paragraphe IV.3.3.1.

- Une disparition partielle et transitoire de la fraction de forme  $\alpha$  initiale. Cet effet est particulièrement marqué pour une fraction initiale de cristallites  $\alpha$ ,  $X_\alpha = 0.20$ . Dans ce cas, la fraction de forme  $\alpha$  décroît jusqu'à environ  $X_\alpha = 0.05$  au cours des 20 premières minutes de broyage avant de réaugmenter jusqu'à transformation complète vers la forme  $\alpha$ . Bien que ces comportements puissent paraître contre intuitifs ils s'expliquent parfaitement dans le cadre du mécanisme de transformation proposé dans la section IV.3.3.1. Ils indiquent qu'une petite fraction des cristallites  $\alpha$  initiales adopte une microstructure stable (i.e. un amas privilégiant les voisins de même structure  $\alpha$  servant de déclencheur de la transformation). Par contre, il est vraisemblable que la majorité des cristallites  $\alpha$  initiales soit non impliquées dans cette

microstructure stable et, de ce fait, disparaissent rapidement dans les premiers temps du broyage.

En résumé, les deux effets majeurs de l'ensemencement initial (diminution du temps d'induction et la disparition partielle et transitoire de la semence) révélés par les simulations sont également observés expérimentalement. Cette similitude de comportement suggère fortement que le modèle de transformation sous broyage proposé dans la section IV.3.3.1 capture les mécanismes essentiels qui régissent ce type de transformation.

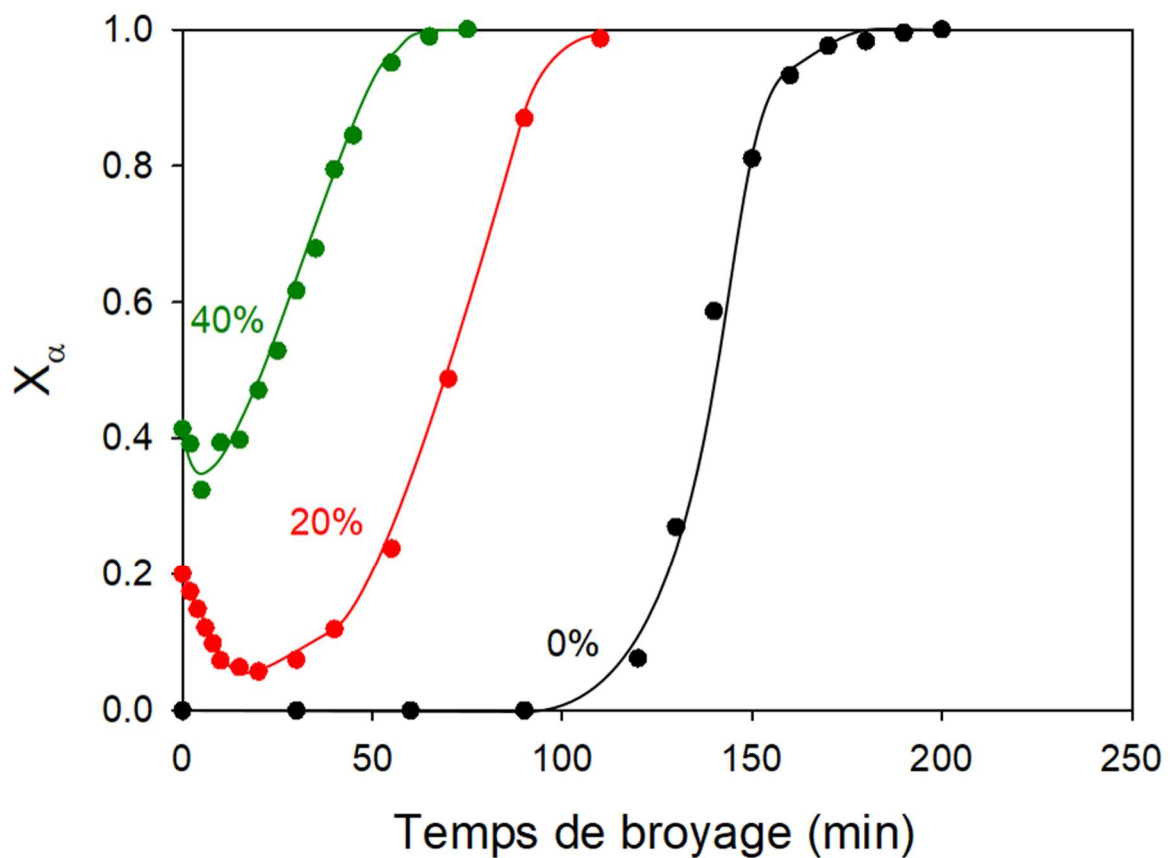


Figure 53: Cinétique de transformation sous broyage du sorbitol  $\gamma$  ensemencé à 0%(noir), 20%(rouge) et 40%(vert) avec du sorbitol  $\alpha$ . Les courbes en traits pleins sont des guides pour l'œil.

#### IV.3.3.4 Recherche par spectroscopie Raman de forme $\alpha$ pendant la période d'induction

Le mécanisme de transformation sous broyage proposé ci-dessus (section IV.3.3.1) suppose la présence fluctuante d'une faible fraction de cristallites de la forme finale pendant la période d'induction. Cette fraction a pu être détectée et quantifiée par Martinetto et al. dans le cas de la transformation polymorphique du mannitol<sup>18</sup>. Cette caractérisation a été obtenue en utilisant la puissance du rayonnement synchrotron au cours d'une expérience de broyage in situ (c'est-à-dire pendant le broyage lui-même).

Dans le cas présent du sorbitol, aucun signe de la forme finale  $\alpha$  n'a pu être détecté pendant la période d'induction. Cependant, il est possible que la fraction de forme  $\alpha$  soit trop petite pour pouvoir être détectée par la diffraction des rayons X classique utilisée au laboratoire. Il est également possible qu'une transformation inverse de la forme  $\alpha$  vers la forme la plus stable  $\gamma$  se produise pendant le laps de temps qui sépare le prélèvement de l'échantillon dans la jarre de broyage et son analyse par PXRD, rendant la forme  $\alpha$  encore plus difficile à détecter.

Pour s'affranchir de ces limites de détection et tenter de révéler la présence d'une faible fraction de cristallites  $\alpha$  pendant le temps d'induction, nous avons étudié la cinétique de transformation polymorphique du sorbitol par spectroscopie Raman. Le spectre Raman d'une forme cristalline dépend à la fois de la symétrie de la conformation moléculaire et de la symétrie cristalline des matériaux moléculaires. En conséquence, la spectroscopie Raman est très sensible pour détecter les changements structuraux dans un échantillon. Elle permet également une caractérisation très rapide du matériau juste après le broyage. En effet, la préparation des échantillons et les analyses peuvent être effectuées en quelques secondes après le broyage, au lieu d'au moins 20 minutes pour les investigations par diffraction des rayons X. Une telle rapidité d'investigation peut considérablement limiter toute transformation inverse potentielle de la forme métastable  $\alpha$  vers la forme stable  $\gamma$  qui pourrait masquer sa formation pendant le temps d'incubation.

La Figure 54 montre les spectres Raman de la bande Raman la plus intense de la région comprise entre 850 et 900  $\text{cm}^{-1}$ . Ils ont été enregistrés immédiatement après différents temps de broyage allant de 0 à 300 min. À 0 min de broyage (forme  $\gamma$ ), la bande est située autour de 880

$\text{cm}^{-1}$  avec un épaulement sur l'aile gauche. Lors du broyage, la composante principale de la bande diminue tandis que l'épaulement gauche se développe, de sorte qu'après 300 min de broyage, la bande semble être centrée autour de  $870 \text{ cm}^{-1}$  avec un épaulement sur l'aile droite. Ce dernier spectre est caractéristique de la forme  $\alpha$  et confirme ainsi la transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  induite par le broyage. Il est intéressant de constater qu'une petite diminution de la composante principale autour de  $880 \text{ cm}^{-1}$  et un léger développement de l'épaulement situé sur l'aile gauche peut déjà être détecté après 90 min de broyage. Ces résultats révèlent le développement d'une faible fraction de forme  $\alpha$  dans l'échantillon pendant le temps d'induction. Ils montrent aussi, au passage, la grande efficacité de la spectroscopie Raman pour la détection rapide de changements structuraux faibles.

Le très faible développement de cristallites  $\alpha$  pendant la période d'incubation est cohérent avec le raccourcissement du temps d'incubation observé lors de l'ensemencement de la forme  $\gamma$  de départ avec des cristallites  $\alpha$  (section IV.3.3.3). Il est également en accord avec ce qui a été observé par diffraction des rayons X (synchrotron) lors de la transformation induite par broyage in situ du mannitol<sup>18</sup>.



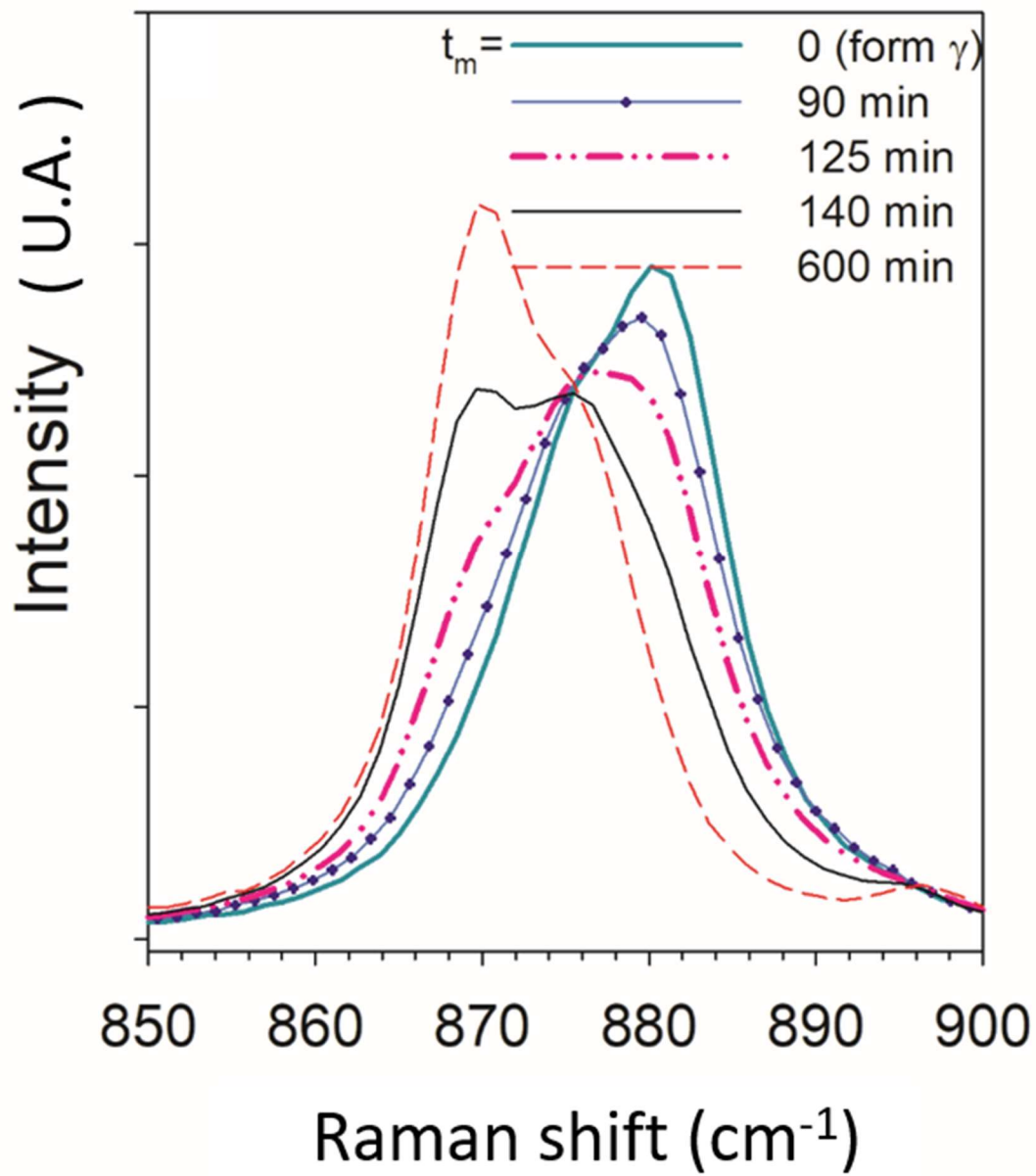


Figure 54: Pic le plus intense du spectre Raman du sorbitol enregistré après différents temps de broyage à température ambiante

## Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons montré que le sorbitol cristallin subit une transformation polymorphique de la forme  $\gamma$  vers la forme  $\alpha$  au cours d'une opération de broyage mécanique à température ambiante. Nous avons par ailleurs étudié en détail la cinétique de cette transformation dans l'objectif d'identifier les mécanismes microscopiques qui gouvernent ce type de transformation sous broyage.

Les résultats montrent une cinétique de forme sigmoïdale caractérisée par une période d'induction longue (100 min) au regard de la période de transformation effective qui la suit (60 min). Ces caractères cinétiques surprenants ont pu être expliqués dans le cadre d'un mécanisme de transformation intervenant en deux étapes : une étape d'amorphisation causée par l'impact lui-même, immédiatement suivie d'une étape de recristallisation. Le point clé du mécanisme, est que la nature de cette recristallisation dépend de l'état structural des cristallites premières voisines. Elle se produit plutôt vers la forme de départ ( $\gamma$ ) si la majorité des cristallites voisines se trouvent dans cette forme, et plutôt vers la forme d'arrivée ( $\alpha$ ) dans le cas contraire. La modélisation de ce mécanisme et sa simulation numérique ont permis de reproduire les caractères les plus marquants de la cinétique expérimentale tels que la période d'induction et l'allure sigmoïdale. Elles ont également permis d'identifier et de comprendre les quatre étapes principales de la transformation qui sont :

- I. Une relaxation vers un état métastable induit par un mécanisme de création / annihilation de cristallites  $\alpha$  au sein de grains majoritairement constitués de cristallite  $\gamma$ . C'est cette étape qui est à l'origine de la période d'induction.
- II. Une rupture de métastabilité provoquée par la formation accidentelle d'un amas de cristallites  $\alpha$ . Les cristallites  $\alpha$  impliquées dans cet amas ont alors plusieurs

cristallites voisines de la même nature de sorte que leur probabilité de retourner dans l'état  $\gamma$  de départ devient quasi nulle.

- III. Une croissance de l'amas stable formé lors de l'étape précédente due à une conversion vers  $\alpha$  plus facile des cristallites  $\gamma$  situées dans sa couche de premiers voisins. Cette facilité est liée à l'amas lui-même qui augmente le nombre de 1<sup>ers</sup> voisins de type  $\alpha$  des cristallites impliquées dans cette couche.
- IV. Une relaxation vers un état stationnaire induit par un mécanisme de création / annihilation d'un petit nombre de cristallites  $\gamma$  au sein de grains majoritairement constitués de cristallites  $\alpha$ . Cette situation correspond à l'inverse de celle générée par l'étape I.

De plus, les points clés du mécanisme précédent ont pu être identifiés dans le système expérimental. Il s'agit notamment :

- de l'étape d'amorphisation transitoire induite par les chocs mécaniques. Cet amorphe a une durée de vie courte et n'implique qu'une faible fraction de l'échantillon. Sa détection directe est donc extrêmement difficile voire impossible. Cependant une analyse microstructurale fine du sorbitol menée par diffraction des rayons X au cours du broyage nous a permis de révéler cette amorphisation de manière indirecte. Cette analyse indique en effet que les cristallites de la forme d'arrivée sont 5 fois plus gros que ceux de la forme de départ. Ce comportement ne peut être expliqué que par une redistribution de matière impliquant la formation d'une fraction amorphe transitoire. Cet amorphe transitoire peut soit alimenter la croissance des cristallites de la forme finale, soit permettre une soudure à froid cohérente de ces cristallites. Par ailleurs, une preuve plus directe de l'amorphisation transitoire a pu être obtenue en montrant que le sorbitol peut

être amorphisé lors d'une opération de broyage réalisée à la température de l'azote liquide. En effet, à cette température très inférieure à  $T_g$ , les fractions amorphisées par choc mécanique ne peuvent recristalliser par manque de mobilité moléculaire. Elles s'accumulent donc pour conduire à une amorphisation totale de l'échantillon.

- du mécanisme de création annihilation de cristallites  $\alpha$ . Le modèle de transformation que nous proposons prévoit la génération d'une très faible fraction stationnaire de cristallites  $\alpha$  pendant la période d'induction. Nous avons pu tirer parti de la grande sensibilité et de la rapidité d'analyse de la spectroscopie Raman pour mettre cette fraction de forme  $\alpha$  en évidence pendant la période d'induction.
- du déclenchement effectif de la transformation dû à la formation accidentelle d'un amas "stable" de cristallites  $\alpha$ . Nos résultats ont montré qu'un ensemencement de la forme  $\gamma$  par la forme  $\alpha$  se traduisait par une forte diminution de la période d'induction et par la disparition d'une grande partie de la semence dans les premiers temps du broyage. Bien qu'a priori surprenant, ces deux comportements sont parfaitement cohérents avec la nécessité de former un amas stable de cristallites  $\alpha$  pour déclencher la transformation massive vers la forme  $\alpha$ . La diminution du temps d'induction reflète l'augmentation de la probabilité de former accidentellement un amas stable de cristallites  $\alpha$  lorsque la fraction de cristallites  $\alpha$  dans l'échantillon croît. La disparition partielle de la semence correspond, quant à elle, à la conversion rapide vers  $\gamma$  des cristallites  $\alpha$  non impliquées dans cet amas stable. De plus, ces effets d'ensemencement sont parfaitement restitués par la simulation du modèle numérique ce qui renforce la cohérence des interprétations et la validité du mécanisme de transformation proposé.

Les résultats présentés dans ce chapitre ont par ailleurs fait l'objet d'une publication dans International Journal of Pharmaceutics en 2020<sup>19</sup>. Cette publication est présentée en annexe 2.

## Références

1. Linol J, Coquerel G. Influence of high energy milling on the kinetics of the polymorphic transition from the monoclinic form to the orthorhombic form of ( $\pm$ )-5-methyl-5-(4'-methylphenyl)hydantoin. *J Therm Anal Calorim*. 2007;90(2):367-370.
2. OTSUKA M, MATSUMOTO T, KANENIWA N. Effect of environmental temperature on polymorphic solid-state transformation of indomethacin during grinding. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1986;34(4):1784-1793. doi:10.1248/cpb.34.1784
3. Willart JF, Descamps N, Caron V, Capet F, Danède F, Descamps M. Formation of lactose-mannitol molecular alloys by solid state vitrification. *Solid State Commun*. 2006;138(4):194-199. doi:10.1016/j.ssc.2006.02.034
4. Martinetto P, Bordet P, Descamps M, Dudognon E, Pagnoux W, Willart J-F. Structural Transformations of d -Mannitol Induced by in Situ Milling Using Real Time Powder Synchrotron Radiation Diffraction. *Cryst Growth Des*. 2017;17(11):6111-6122. doi:10.1021/acs.cgd.7b01283
5. Willart JF, Lefebvre J, Danède F, Comini S, Looten P, Descamps M. Polymorphic transformation of the  $\Gamma$ -form of D-sorbitol upon milling: Structural and nanostructural analyses. *Solid State Commun*. 2005;135(8):519-524. doi:10.1016/j.ssc.2005.04.048
6. Nezzal A, Aerts L, Verspaille M, Henderickx G, Redl A. Polymorphism of sorbitol. *J Cryst Growth*. 2009;311(15):3863-3870. doi:10.1016/j.jcrysgro.2009.06.003
7. Rukiah M, Lefebvre J, Hernandez O, Van Beek W, Serpelloni M. Ab initio structure determination of the  $\Gamma$  form of D-sorbitol (D-glucitol) by powder synchrotron X-ray diffraction. *J Appl Crystallogr*. 2004;37(5):766-772. doi:10.1107/S0021889804016206
8. Park YJ, Jeffrey GA, Hamilton WC. Determination of the crystal structure of the A form of D-glucitol by neutron and X-ray diffraction. *Acta Crystallogr Sect B Struct Crystallogr Cryst Chem*. 1971;27(12):2393-2401. doi:10.1107/s0567740871005934
9. Yu L. Growth Rings in D-Sorbitol Spherulites: Connection to Concomitant Polymorphs and Growth Kinetics. 2003. doi:10.1021/cg034062n
10. Karmwar P, Graeser K, Gordon KC, Strachan CJ, Rades T. Investigation of properties and recrystallisation behaviour of amorphous indomethacin samples prepared by different methods. *Int J Pharm*. 2011;417:94-100. doi:10.1016/j.ijpharm.2010.12.019
11. Jackson CL, McKenna GB. The melting behavior of organic materials confined in porous solids. *J Chem Phys*. 1990;93(12):9002. doi:10.1063/1.459240
12. Fecht HJ. Defect-induced melting and solid-state amorphization. *Nature*. 1992;356(6365):133-135. doi:10.1038/356133a0
13. De Gusseme A, Neves C, Willart JF, Rameau A, Descamps M. Ordering and disordering of molecular solids upon mechanical milling: The case of fananserine. *J Pharm Sci*. 2008;97(11):5000-5012. doi:10.1002/jps.21472

14. Descamps M, Willart JF, Dudognon E, Lefort R, Desprez S, Caron V. Phase transformations induced by grinding: What is revealed by molecular materials. In: *Materials Research Society Symposium Proceedings*. Vol 979. Cambridge University Press; 2006:116-131. doi:10.1557/proc-979-0979-hh06-06
15. MacFhionnhaile P, Hu Y, Gniado K, Curran S, McArdle P, Erxleben A. Effects of ball-milling and cryomilling on sulfamerazine polymorphs: A quantitative study. *J Pharm Sci*. 2014;103(6):1766-1778. doi:10.1002/jps.23978
16. Fan GJ, Guo FQ, Hu ZQ, Quan MX, Lu K. Amorphization of selenium induced by high-energy ball milling. *Phys Rev B*. 1997;55(17):11010-11013. doi:10.1103/PhysRevB.55.11010
17. Chieng N, Zujovic Z, Bowmaker G, Rades T, Saville D. Effect of milling conditions on the solid-state conversion of ranitidine hydrochloride form 1. *Int J Pharm*. 2006;327(1-2):36-44. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.07.032
18. Martinetto P, Bordet P, Descamps M, Dudognon E, Pagnoux W, Willart J-FO. Structural Transformations of D-Mannitol Induced by in Situ Milling Using Real Time Powder Synchrotron Radiation Diffraction. 2017. doi:10.1021/acs.cgd.7b01283
19. Dupont, A., Guerain, M., Danède, F., Paccou, L., Guinet, Y., Hédoux, A., & Willart, J.-F. (2020). Kinetics and mechanism of polymorphic transformation of sorbitol under mechanical milling. *International Journal of Pharmaceutics*, 590, 119902. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119902>



Chapitre V : Cinétique de transformation  
polymorphique sous broyage d'un  
système énantiotrope : la glycine





Si la littérature fait mention de nombreux composés présentant une loi cinétique de forme sigmoïdale lors de leur transformation polymorphique sous broyage, certaines transformations polymorphiques présentent une loi cinétique en forme de relaxation exponentielle. Un exemple de ce type de transformation est celui de la glycine<sup>1</sup> où l'équipe de Matusoka décrit une loi cinétique suivie :

$$X = 1 - e^{-(kt)^2}$$

Où X est la part de produit transformé au cours du temps t et k est une constante évoluant comme la masse des billes à la puissance 1,5.

Cette différence de loi cinétique suppose une différence importante dans les mécanismes physiques mis en jeu par rapport à la transformation polymorphique du sorbitol présentée dans le chapitre IV.

L'objectif de ce chapitre sera donc de mieux comprendre les mécanismes gouvernant ce type de transformation polymorphique à travers l'étude de la cinétique de transformation polymorphique de la glycine. À nouveau, on cherchera à savoir si la transformation polymorphique est directe ou si un amorphe transitoire rentre en jeu. Dans le cadre de cette étude la glycine sera utilisée car il a déjà été montré qu'elle subissait une transformation polymorphique sous broyage à l'ambiante qui suit la loi cinétique d'intérêt de ce chapitre.

## V.1 Caractéristiques physico-chimiques de la glycine

La glycine est le plus petit des acides aminés. Elle ne possède aucun carbone asymétrique. En tant qu'acide aminé, elle est précurseur de nombreuses protéines tels que la créatine, l'acide urique ou encore l'acétylcholine. La glycine dispose d'un goût sucré, ce qui lui vaut d'être utilisé dans l'industrie agroalimentaire comme édulcorant (E640) ou exhausteur de goût.

La glycine (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>) a une masse molaire de 75 g/mol. La structure de la molécule est présentée en Figure 55. La glycine possède trois formes polymorphiques connues :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . La

forme  $\gamma$  est la plus stable à température ambiante. Les symétries, les groupes d'espace et les paramètres de mailles de ces trois formes figurent dans le

Tableau 3<sup>2</sup>.

La glycine utilisée pour l'étude est fournie par SIGMA. Le produit est pur à plus de 99% et se trouve dans la forme  $\gamma$  d'après le fournisseur.

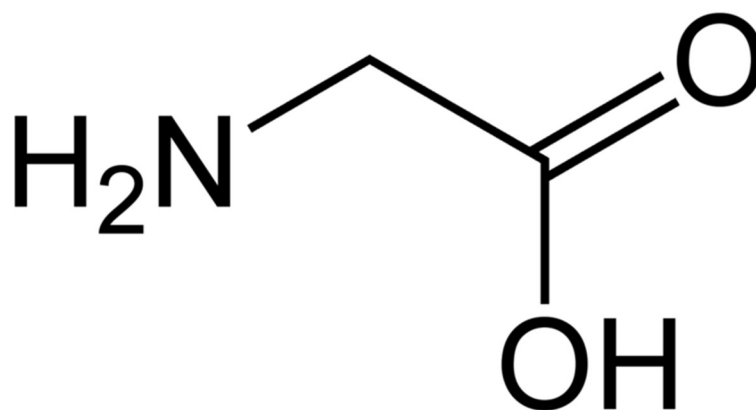


Figure 55: Structure de la molécule de glycine

Tableau 3: Symétries, groupes d'espace et paramètres de maille des formes  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  de la glycine<sup>2</sup>

Glycine	Symétrie et groupe d'espace	a (Å)	b (Å)	c (Å)	$\alpha$ (°)	$\beta$ (°)	$\gamma$ (°)	v (Å <sup>3</sup> )	Z
Phase $\alpha$	Monoclinique P2 <sub>1</sub> /n	5.107	12.040	5.460	90	111.82	90	311.67	4
Phase $\beta$	Monoclinique P2 <sub>1</sub>	5.094	6.286	5.383	90	113.21	90	158.44	2
Phase $\gamma$	Trigonal P3 <sub>2</sub>	7.035	7.035	5.481	90	90	120	234.91	3

Une analyse thermogravimétrique de la glycine réalisée à 5°C/min est présentée en Figure 56. De 20°C à 190°C aucune perte de masse n'est constatée. Cela indique que ce composé ne contient a priori aucun solvant résiduel et qu'il ne présente pas de dégradations thermiques ni de sublimation notable dans cette gamme de températures. Par contre, on observe une très forte perte de masse (60%) entre 190 et 270°C caractéristique d'une forte dégradation chimique du matériau. Pour éviter cette dégradation, nous avons donc pris la précaution de ne jamais dépasser cette température au cours de nos investigations.

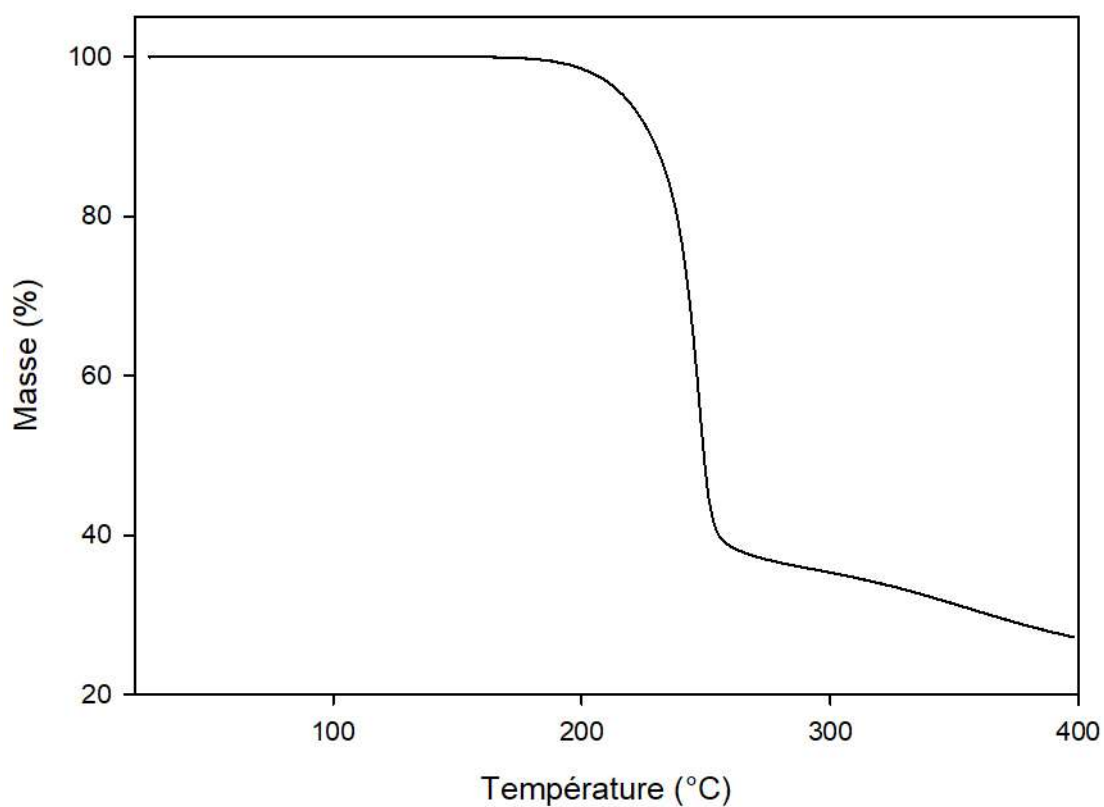


Figure 56: Analyse thermogravimétrique de la glycine réalisée à 5°C/min

Au chauffage, la dégradation chimique de la glycine se produit bien avant la fusion du composé. De ce fait, il n'est pas possible de déterminer les caractères de cette fusion par les techniques classiques de calorimétrie (DSC et calorimétrie adiabatique). Par contre, des estimations de la température de fusion ont pu être obtenues par des approches théoriques<sup>3-7</sup> ou des approches expérimentales indirectes<sup>3,8,9</sup>. Les différentes valeurs obtenues par les différentes techniques sont reportées dans le tableau 4. On constate que ces estimations varient de 160°C à 423°C selon la technique utilisée de sorte que la température de fusion de la glycine reste très mal définie. Très récemment, Y.Z. Chua et al.<sup>3</sup> ont analysé la glycine par hyper-DSC en utilisant des vitesses de chauffage élevées (allant jusqu'à 20000°C/sec) dans l'espoir d'atteindre le point de fusion avant le déclenchement de la dégradation. Ces expériences directes ont permis de situer la fusion de la glycine vers  $T_m = 296 \pm 7^\circ\text{C}$  et d'estimer l'enthalpie à  $\Delta H = 21 \pm 4 \text{ kJ/mol}$  soit  $280 \pm 53 \text{ J/g}$ .

*Tableau 4: Température de fusion et de transition vitreuse estimées de la glycine*

Auteur des travaux	Température de fusion (K)	Tg estimée associée (K)
Zen Chua <sup>3</sup>	569	379
Gupta <sup>7</sup>	433	289
Suzuki <sup>9</sup>	535	357
Held <sup>6</sup>	714	476
Park <sup>8</sup>	696	464
Feng <sup>4</sup>	688	459
Ferreira <sup>5</sup>	489	326

Comme l'état liquide ne peut être atteint sans une forte dégradation chimique il est impossible de produire le liquide trempé. De ce fait la transition vitreuse n'a jamais pu être observée ni

caractérisée par calorimétrie. Cependant, la loi empirique qui stipule que la température de transition vitreuse est généralement proche des 2/3 de la température de fusion (en K) laisse penser que  $T_g$  varie de 289 à 476 K soit de 16°C à 191°C (cf tableau 4).

## V.2. Transformation de la glycine sous broyage

Nous examinerons ici les effets d'un broyage sur l'état structural de la glycine.

La Figure 57 montre les diffractogrammes d'un échantillon de glycine enregistrés avant et après un broyage planétaire de 20h à température ambiante. Avant broyage, le diffractogramme présente les raies de Bragg de la forme  $\gamma$  de la glycine. On ne distingue pas de halo de diffusion signalant une fraction amorphe. L'échantillon est donc totalement cristallin. Après broyage, des raies de Bragg sont toujours présentes mais leurs positions sont très différentes. Elles sont maintenant caractéristiques de la forme  $\alpha$  de la glycine<sup>10</sup>. Ces modifications indiquent donc que la glycine subit une transformation polymorphique de la forme stable  $\gamma$  vers la forme métastable  $\alpha$  sous broyage mécanique. Il est à noter ici que l'on observe bien une transformation polymorphique et non pas une amorphisation comme l'estimation de la température de transition vitreuse aurait pu le suggérer.

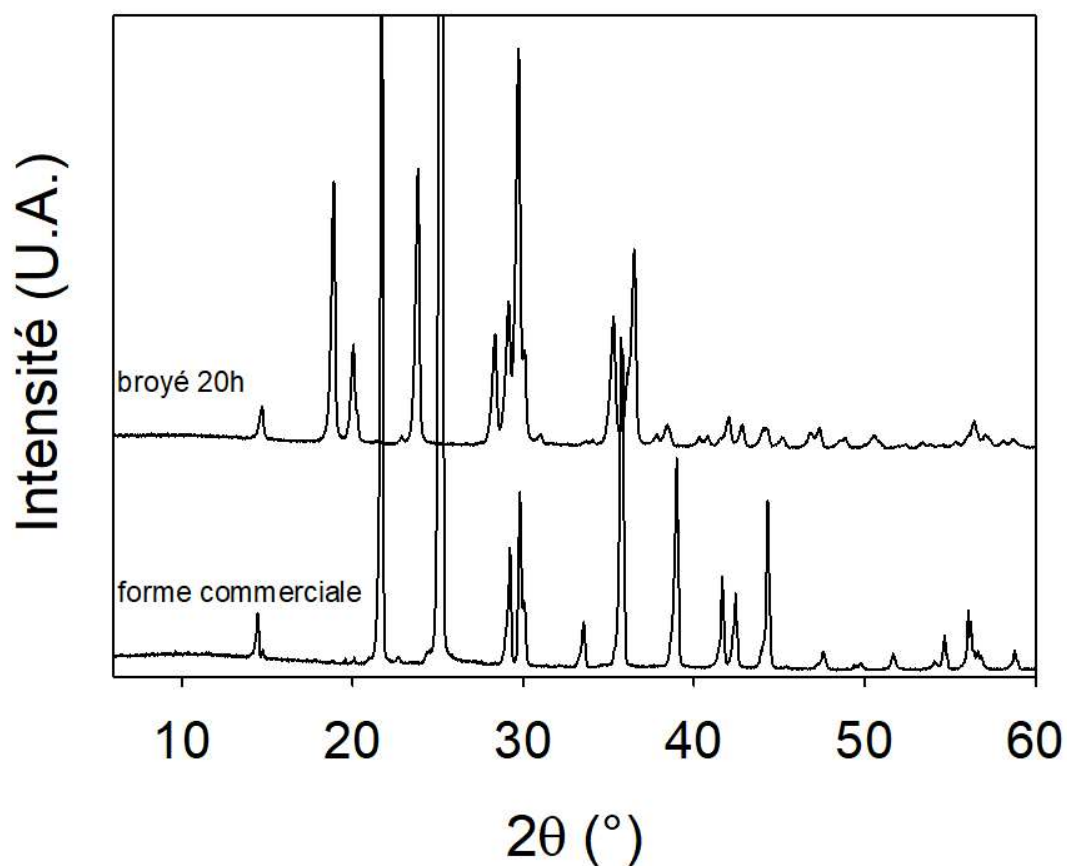


Figure 57: Diffractogrammes de la glycine non broyée et broyée 20h

### V.3 Cinétique de transformation de la glycine sous broyage

Nous avons suivi en détails la cinétique de transformation polymorphique de la glycine sous broyage. Pour cela, un échantillon de glycine commerciale (1.1 g) a été broyé à température ambiante pendant 20 heures dans un broyeur planétaire. Au cours du broyage, le contenu de la jarre a été régulièrement analysé par DRX. Les analyses par DRX ont été réalisées en plaquettes. Pour cela, 500 mg de matière sont prélevés dans la jarre, analysés par DRX puis replacés dans

la jarre pour poursuivre le broyage. Ce protocole permet de maintenir constante la quantité de glycine dans la jarre au cours du broyage.

L'évolution des diffractogrammes pour des temps de broyage allant de 0 à 1200 minutes est représentée en Figure 58.

La glycine non broyée ne présente que les pics de Bragg de la forme  $\gamma$  de la glycine. Au fur et à mesure du broyage, on observe une modification profonde du diagramme de diffraction. On note en particulier l'apparition progressive des pics de Bragg caractéristiques de la forme  $\alpha$  (par ex à  $2\theta = 19^\circ$  et  $24^\circ$ ) en parallèle avec une disparition des pics de la forme  $\gamma$  de départ (par ex à  $2\theta = 22$  et  $25^\circ$ ). Les pics de la forme  $\alpha$  sont détectables dès 5 minutes de broyage. Ces pics caractéristiques de la forme  $\alpha$ , continuent à croître en intensité lorsque le temps de broyage augmente à contrario des pics de la forme  $\gamma$  dont l'intensité décroît avec le temps de broyage. Les pics de la forme  $\gamma$  ont totalement disparu après 1200 minutes indiquant une transformation polymorphique totale.

Les diffractogrammes enregistrés au cours du broyage ont été analysés par la méthode de Rietveld afin de quantifier la fraction de chaque forme polymorphique dans l'échantillon. De la même façon que pour la quantification du sorbitol (IV.3), la quantification a été jugée fiable si l'indicateur d'écart à la courbe simulée est inférieur à 10 %. L'évolution temporelle de la fraction de forme  $\alpha$  au cours du broyage est reportée sur la Figure 59.



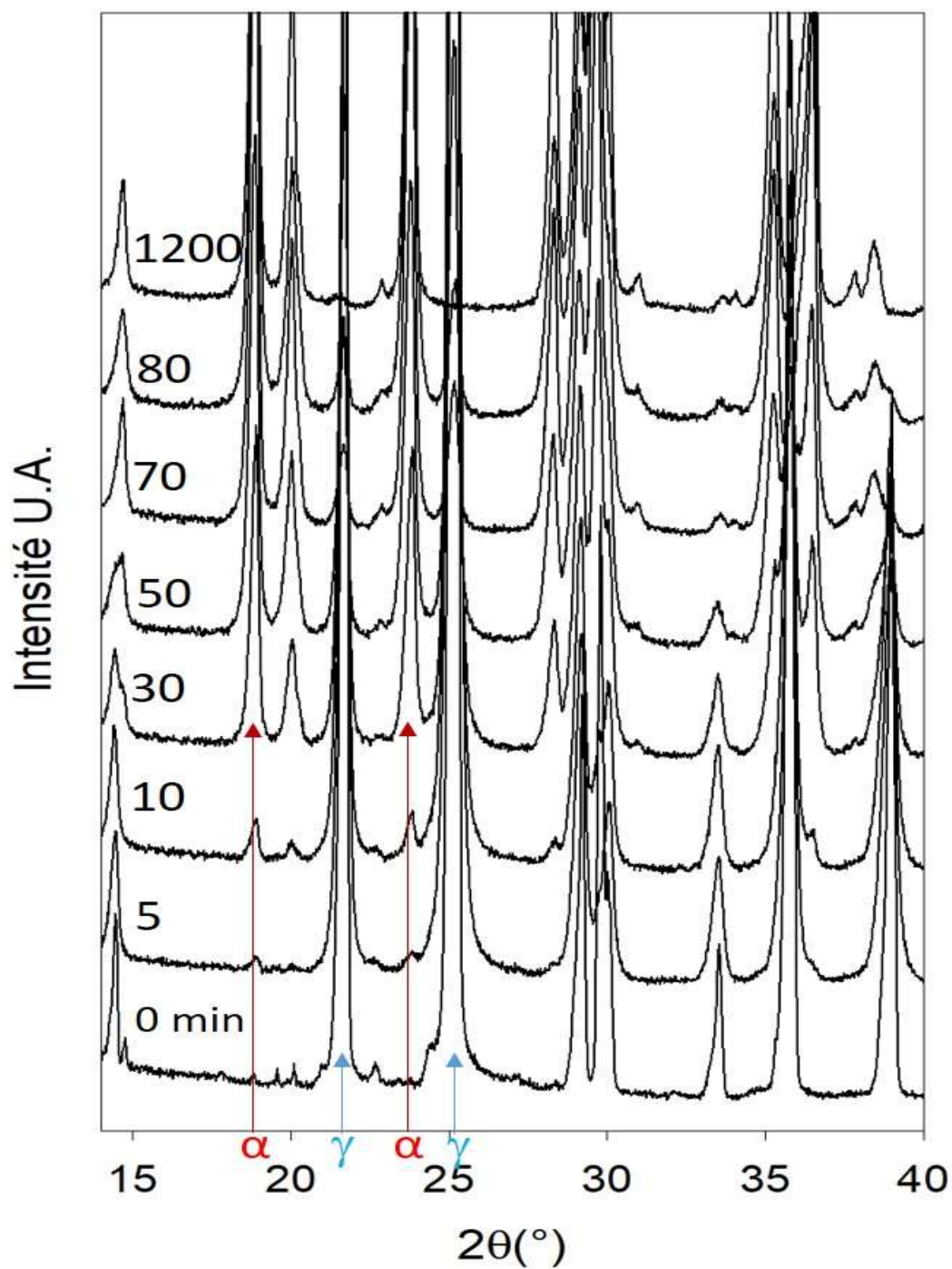


Figure 58 : Diffractogrammes de la glycine enregistrés à température ambiante après différents temps de broyage. Les temps de broyage sont indiqués sur chaque diffractogramme en minutes. Les flèches marquent les principaux pics caractéristiques de la forme  $\alpha$  qui se développent et ceux de la forme  $\gamma$  qui disparaissent.

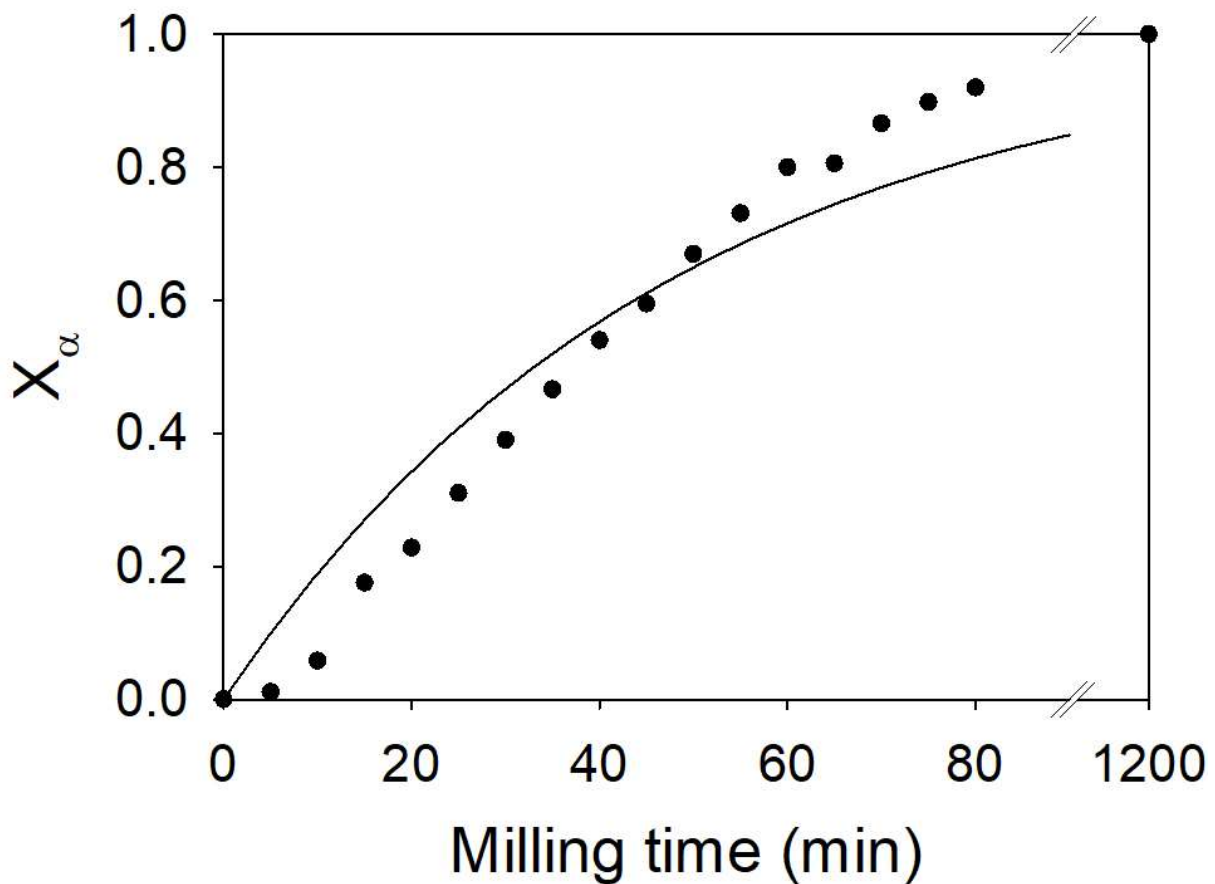


Figure 59: Cinétique de transformation de la phase  $\gamma$  vers la phase  $\alpha$  de la glycine sous broyage.

Le meilleur ajustement avec une loi de type relaxation exponentielle est affiché en trait plein.

La cinétique de transformation a une forme globale légèrement sigmoïdale avec une faible accélération de la cinétique au cours des 10 premières minutes de broyage. On ne note aucune période d'induction notable ce qui constitue une différence essentielle avec les cinétiques de transformation du sorbitol (cf section IV) et du mannitol<sup>11</sup>. La loi suivie ne correspond pas non plus avec une loi en relaxation exponentielle comme celle suivie dans le cas d'une amorphisation comme le montre la tentative d'ajustement présentée sur la Figure 59 en trait plein.

## V.4 Évolution microstructurale de la glycine sous broyage

La taille moyenne des cristallites de chacune des deux formes polymorphiques de la glycine a été quantifiée en utilisant la méthode Rietveld. Les tailles de cristallites pour chaque temps de broyage sont reportées en Figure 60.

On constate une diminution forte et rapide de la taille des cristallites de la forme  $\gamma$  au cours des premières minutes du broyage. En particulier, cette taille passe de 2000 nm à 100 nm en moins de 10 minutes. Elle reste ensuite stationnaire jusqu'à la fin de la transformation de sorte que la majeure partie de la transformation a lieu à taille de cristallite constante. La taille moyenne des cristallites de la forme  $\alpha$  apparaît, elle aussi, stationnaire au cours de la transformation. Par contre, cette taille est environ 5 fois supérieure à la taille stationnaire des cristallites de la forme  $\gamma$ . Cela implique que les cristallites de forme  $\alpha$  ne peuvent provenir de la simple conversion de cristallites de la forme  $\gamma$ . La formation de cristallites de forme  $\alpha$  notablement plus gros que les cristallites de forme  $\gamma$  nécessite une redistribution de matière qui ne peut s'expliquer que par une amorphisation transitoire du matériau au cours du broyage. Comme dans le cas du sorbitol, la recristallisation de cette fraction amorphe transitoire doit permettre la soudure cohérente des cristallites de forme  $\alpha$ .

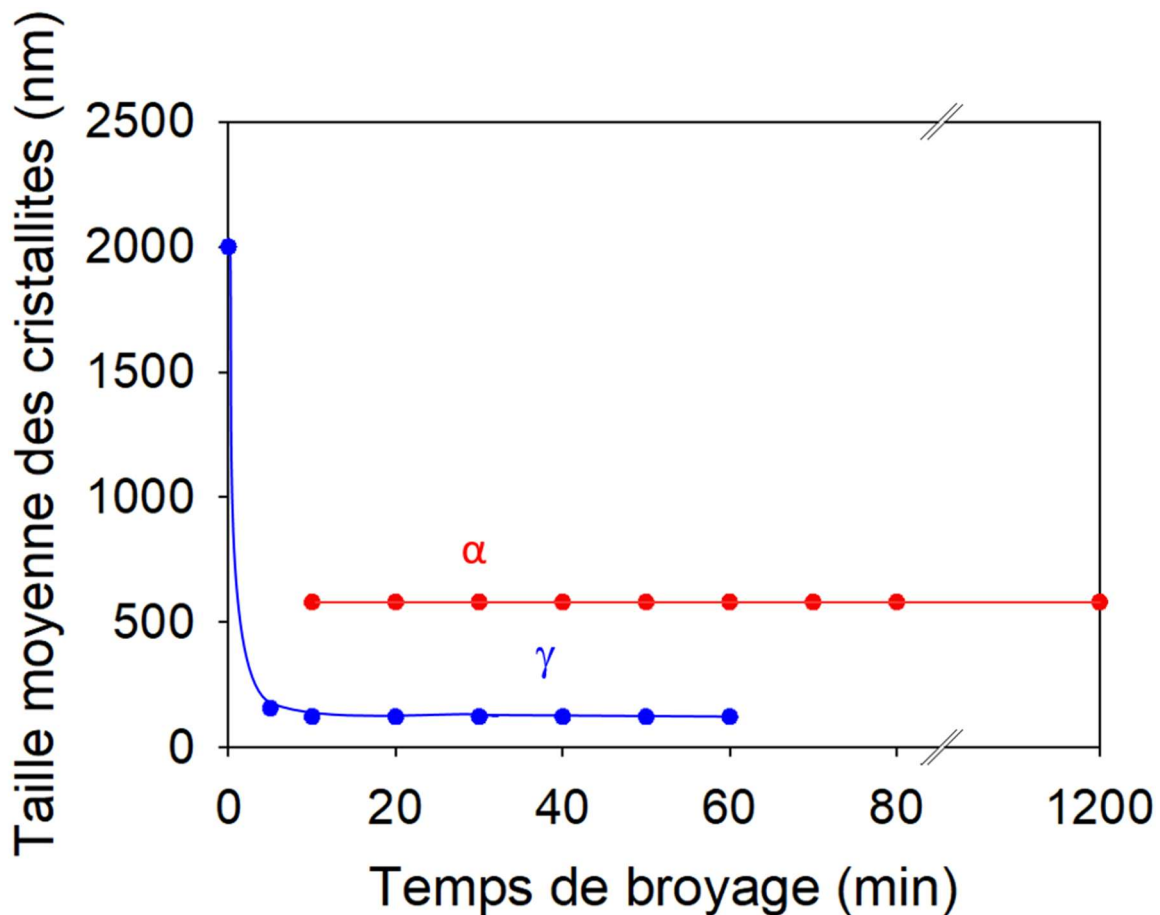


Figure 60: Évolution de la taille des cristallites des formes  $\gamma$  et  $\alpha$  au cours du broyage.

## V.5 Simulation de la cinétique de transformation de la glycine

La cinétique de transformation a été simulée à partir du modèle établi par Martinetto et al.<sup>12</sup> décrit en partie IV.3.3. Le changement d'allure par rapport à la cinétique de transformation du sorbitol peut être interprété de deux manières, du point de vue de la simulation. La première est une différence dans la valeur de la probabilité de transformation vers l'état cristallin  $\alpha$  d'une cristallite en l'absence de voisins  $\alpha$  dans son voisinage :  $P_\alpha$  ( $n_\alpha < 3$ ). La seconde est que le nombre de voisin  $\alpha$  nécessaire pour stabiliser une cristallite  $\alpha$  dans cette forme serait plus faible

dans le cas de la glycine que dans le cas du sorbitol. Ces deux possibilités ont été étudiées en simulation.

#### V.5.1 Modification de l'influence des cristallites voisines

Différentes valeurs de  $P\alpha$  ( $n\alpha < 3$ ) ont été testées en simulation en Figure 61. On observe avec l'augmentation de la valeur de ce paramètre une disparition progressive du temps d'induction au profit d'une transformation rapide apparaissant dès les premiers temps de simulation. Cette disparition du temps d'induction s'explique ici par la présence d'un amas de cristallites  $\alpha$  obtenu avant d'atteindre le plateau d'induction. Si l'on reprend le modèle détaillé dans le chapitre dédié au sorbitol (cf section IV.3.3.1), cela signifie que l'on passe de l'état initial à la phase de croissance avant d'avoir atteint l'état stationnaire où la quantité de cristallite  $\alpha$  apparaissant aléatoirement est compensée par leur disparition, ce qui est à l'origine du temps d'induction.

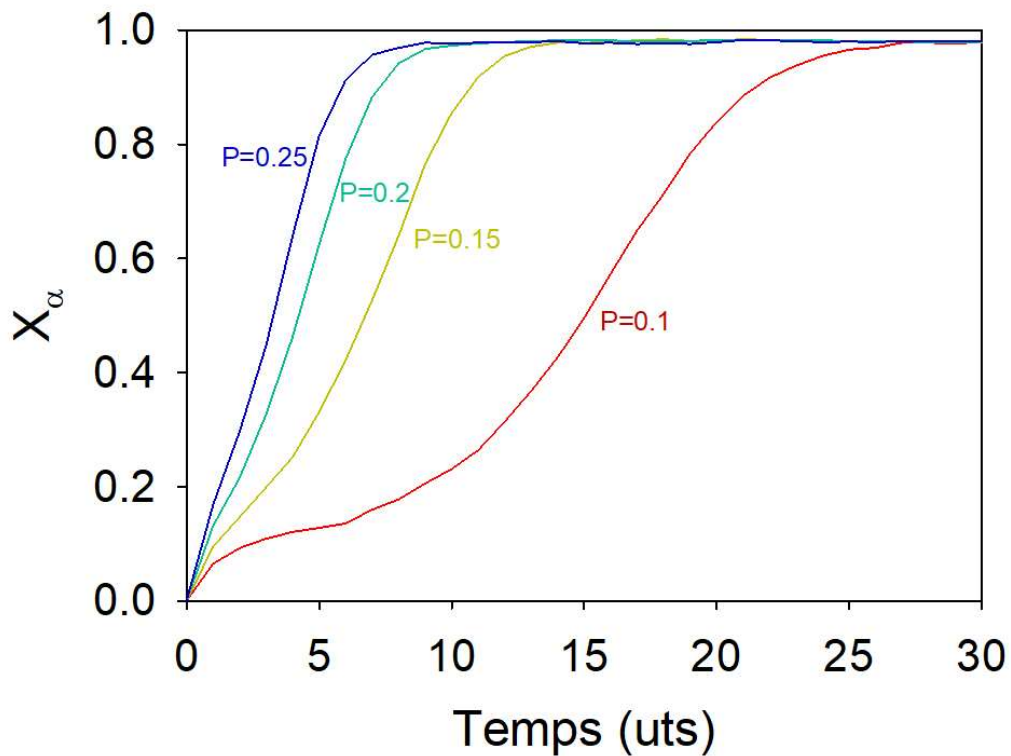


Figure 61: Cinétiques de transformation obtenues par simulation pour plusieurs valeurs de  $Pa$  ( $na < 3$ )

Les cinétiques obtenues par simulation ne sont pas directement comparables aux données expérimentales car les temps de simulation ne reflètent pas un temps réel mais un nombre d'itération, sans rapport avec un temps expérimental. On comparera donc les cinétiques par rapport à leur temps de demi-transformation, soit le temps où 50% du produit est transformé. Cette approche permet de comparer l'allure générale de ces cinétiques simulées et expérimentale et est présentée en Figure 62.

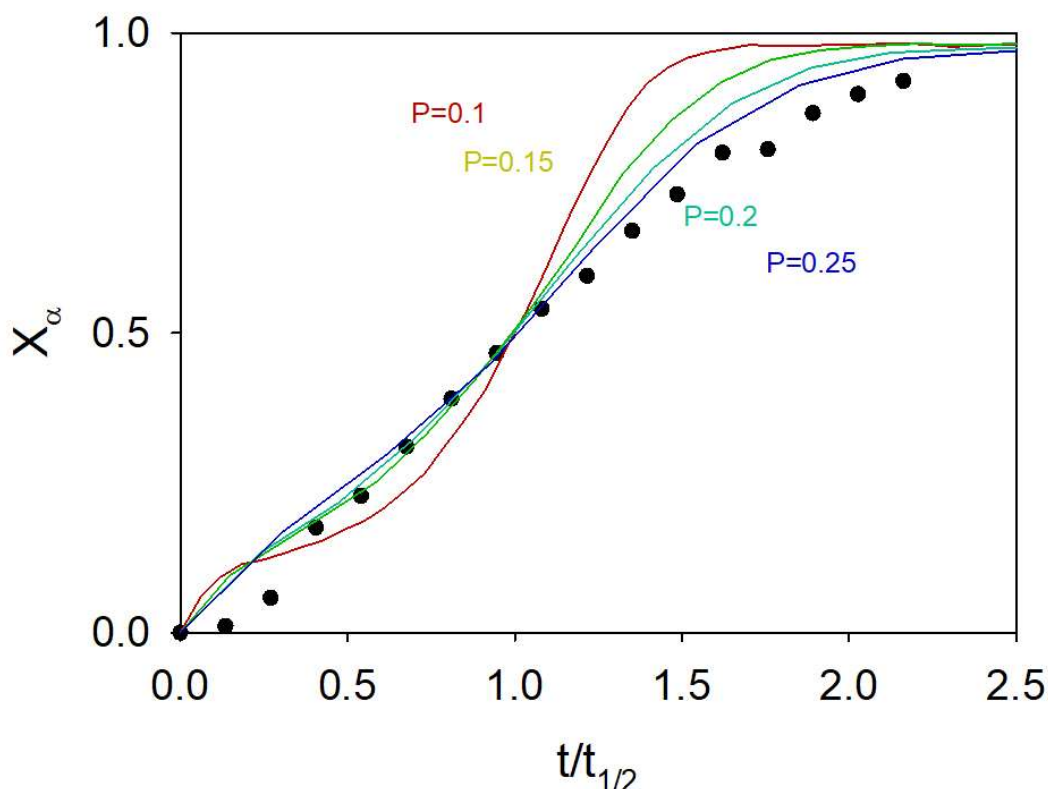


Figure 62: Cinétiques de transformation obtenues par simulation rapportées sur le temps de demi-transformation, comparées à la cinétique expérimentale dans les mêmes conditions

On observe que l'on obtient une allure générale proche entre la simulation et l'expérience pour un paramètre  $P\alpha$  ( $n\alpha < 3$ ) = 0.25. Cependant, on observe une différence notable sur le début de la cinétique quel que soit le paramètre  $P\alpha$  ( $n\alpha < 3$ ). La cinétique expérimentale met un peu plus de temps à démarrer que les cinétiques simulées. On peut expliquer cette différence par le fait que d'un point de vue expérimental, un temps est nécessaire pour réduire la taille des cristallites, comme la Figure 60 le montre, ce qui explique ce retard par rapport à la simulation qui ne prend pas en compte cet aspect. Le fait que les cinétiques simulées aient une allure similaire à la cinétique expérimentale nous permet d'en conclure que les mécanismes de transformation polymorphique de la glycine peuvent être décrits par notre modèle. La différence importante de notre paramètre  $P\alpha$  ( $n\alpha < 3$ ), environ 0.25 pour la glycine, 0.05 pour le sorbitol, peut s'expliquer

par la différence de relation entre les deux formes cristallines intervenant dans la transformation polymorphique. Dans le cas du sorbitol, les deux formes cristallines ont une relation monotrope entre elles. C'est-à-dire qu'il n'y a pas d'inversion de domaine de stabilité entre les deux formes en température. Dans le cas de la glycine, les deux formes cristallines ont une relation énantiotrope. C'est-à-dire que l'on a une inversion des domaines de stabilité en température. D'après la théorie de Martin Bellon évoquée au chapitre I.2.3, le broyage augmente la température effective du matériau, on atteint donc possiblement une température effective supérieure à la température de transition de phase  $\gamma \rightarrow \alpha$ . On a donc un passage plus aisé de la forme  $\gamma$  vers  $\alpha$  dans le cas de la glycine, d'où le paramètre  $P\alpha$  ( $n\alpha < 3$ ) plus élevé.

#### V.5.2 Stabilité des cristallites $\alpha$ avec moins de voisin stabilisant

L'autre possibilité pour expliquer la différence d'allure de la courbe cinétique de transformation entre la glycine et le sorbitol serait qu'un nombre de voisin de forme  $\alpha$  plus faible soit suffisant pour stabiliser une cristallite  $\alpha$  dans cette forme. La simulation a donc été réalisée à partir du même modèle que le sorbitol, en conservant la valeur du paramètre  $P\alpha$  ( $n\alpha < 3$ ) utilisé pour le sorbitol, soit 0.05, sauf que dans ce cas-ci notre paramètre devient  $P\alpha$  ( $n\alpha < 2$ ). La simulation a été ramenée à une échelle  $t/t_{1/2}$ , où  $t_{1/2}$  représente le temps de demi-transformation, pour les mêmes raisons que celles évoquées précédemment. Elle est présentée en Figure 63.



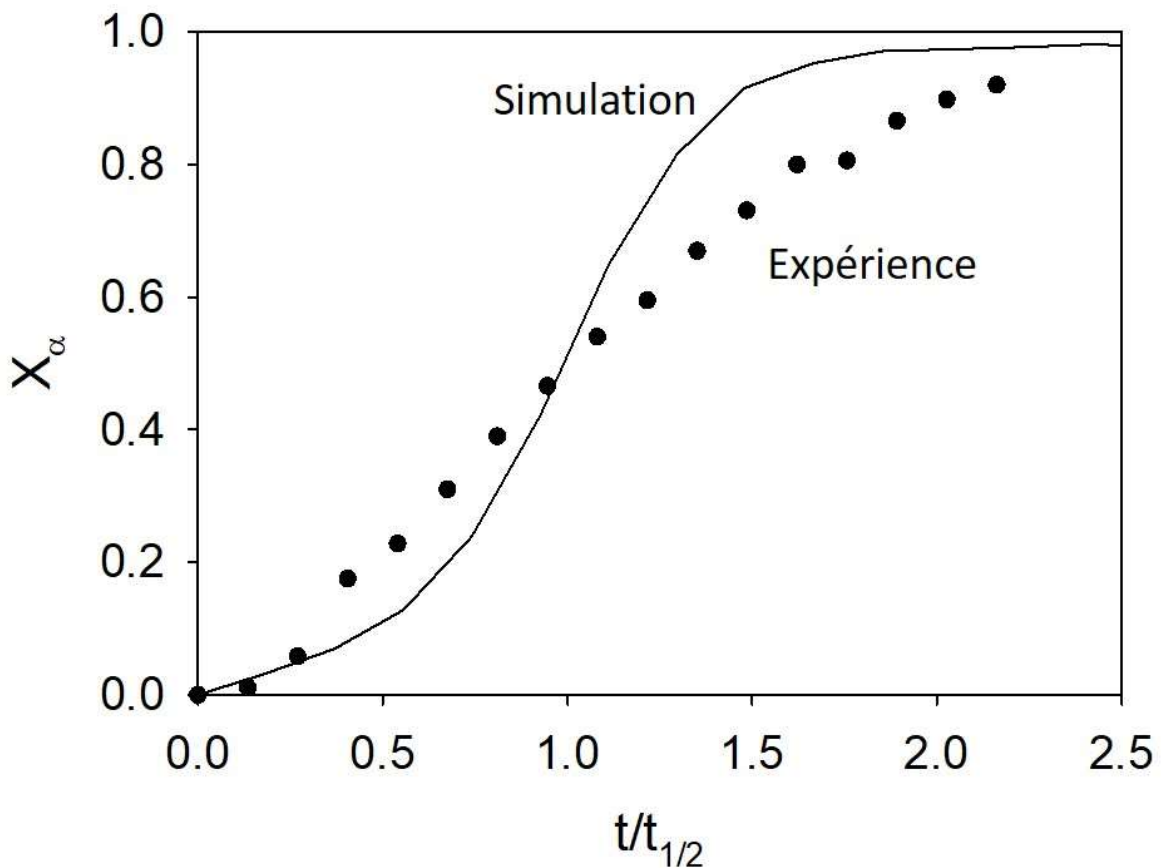


Figure 63: Cinétique de transformation obtenue par simulation avec un paramètre  $Pa$  ( $na < 2$ ) comparée à la cinétique expérimentale avec une échelle de temps en  $t/t_{1/2}$ .

On constate cette fois ci que la cinétique obtenue par la simulation conserve une forme sigmoïdale et ne concorde pas avec l'allure de la cinétique obtenue expérimentalement. Ainsi, l'allure de la cinétique expérimentale ne peut pas s'expliquer seulement par un changement du nombre de voisins nécessaires pour être stable.

On peut donc en conclure que si le modèle présenté pour le sorbitol peut expliquer la cinétique de transformation polymorphique de la glycine, la différence d'allure entre les cinétiques des deux composés est liée à un passage plus aisé de la forme  $\gamma$  vers la forme  $\alpha$  dans le cas de la glycine plutôt que par une stabilisation plus aisée de la forme  $\alpha$  par les cristallites voisines.

## Conclusion

L'augmentation de la taille des cristallites qui accompagne la transformation polymorphique  $\gamma \rightarrow \alpha$  sous broyage peut être considérée comme la preuve indirecte de l'existence d'une étape d'amorphisation transitoire dans le mécanisme de transformation. Cela signifie que les cristallites s'amorphisent lors des chocs mécaniques puis recristallisent vers la forme finale  $\alpha$ . Cependant, les analyses DSC des échantillons de glycine broyés n'ont jamais révélé de trace de transition vitreuse pouvant fournir une preuve directe de l'existence de cet amorphe transitoire. De même, aucune trace de halo diffus caractéristique d'une fraction amorphe n'a pu être observé en diffraction des rayons X. Cette non-détection de l'amorphe intermédiaire est probablement due au fait que le broyage est réalisé à une température très supérieure à la température de transition vitreuse de la glycine. Dans ces conditions, la mobilité moléculaire au sein de l'amorphe est inévitablement élevée et sa recristallisation est extrêmement rapide. La fraction instantanée d'amorphe transitoire attendue dans l'échantillon est donc très faible. De plus, cette très faible fraction peut facilement recristalliser au cours de l'analyse de l'échantillon après broyage. C'est pour toutes ces raisons que la détection directe de l'amorphe transitoire est a priori très difficilement envisageable. Toutefois, étant donné la difficulté de stabiliser un amorphe dans le cas de la glycine, impossible à obtenir par trempe du liquide, l'absence d'observation directe de cet amorphe transitoire n'exclut pas la possibilité de son existence.

Dans notre cas, l'approche par simulation numérique tend à montrer que la cinétique de transformation suit une loi cinétique régie par les mêmes mécanismes que le sorbitol (cf section IV) ou que le mannitol<sup>11</sup>. Bien que l'allure de la cinétique de transformation polymorphique de la glycine soit différente de celle du mannitol et du sorbitol, ces différences s'expliquent par un passage plus aisé de la forme de départ vers la forme d'arrivée dans le cas de la glycine. Ce passage plus aisé serait expliqué par la relation énantiotrope qu'entretiennent les formes  $\alpha$  et  $\gamma$  de la glycine. L'approche par simulation numérique tend donc également à confirmer la

présence d'une phase amorphe intermédiaire dans le cas de la transformation polymorphique  $\gamma \rightarrow \alpha$  de la glycine.

## Références

1. Matsuoka M, Hirata J, Yoshizawa S. Kinetics of solid-state polymorphic transition of glycine in mechano-chemical processing. *Chem Eng Res Des.* 2010;88(9):1169-1173. doi:10.1016/j.cherd.2010.01.011
2. Perlovich GL, Hansen LK, Bauer-Brandl A. The Polymorphism of Glycine. Thermochemical and structural aspects. *J Therm Anal Calorim.* 2001;66(3):699-715. doi:10.1023/A:1013179702730
3. Zen Chua Y, Hoang A, Do T, Schick C, Zaitsau D, Held C. New experimental melting properties as access for predicting amino-acid solubility †. 2018. doi:10.1039/c8ra00334c
4. Jit P, Feng W. Solubility of amino acids in water and aqueous solutions by the statistical associating fluid theory. *Ind Eng Chem Res.* 2008;47(16):6275-6279. doi:10.1021/IE800313H
5. Ferreira LA, Breil MP, Pinho SP, Macedo EA, Mollerup JM. Thermodynamic modeling of several aqueous alkanol solutions containing amino acids with the perturbed-chain statistical associated fluid theory equation of state. *Ind Eng Chem Res.* 2009;48(11):5498-5505. doi:10.1021/IE801567W
6. Held C, Cameretti LF, Sadowski G. Measuring and Modeling Activity Coefficients in Aqueous Amino-Acid Solutions. *Ind Eng Chem Res.* 2010;50(1):131-141. doi:10.1021/IE100088C
7. Gupta RB, Heidemann RA. Solubility models for amino acids and antibiotics. *AIChE J.* 1990;36(3):333-341. doi:10.1002/AIC.690360303
8. Park BH, Yoo KP, Lee CS. Phase equilibria and properties of amino acids + water mixtures by hydrogen-bonding lattice fluid equation of state. *Fluid Phase Equilib.* 2003;212(1-2):175-182. doi:10.1016/S0378-3812(03)00281-4
9. Suzuki T, Franks F. Solid-liquid phase transitions and amorphous states in ternary sucrose-glycine-water systems. *J Chem Soc Faraday Trans.* 1993;89(17):3283-3288. doi:10.1039/FT9938903283
10. Nezzal A, Aerts L, Verspaille M, Henderickx G, Redl A. Polymorphism of sorbitol. *J Cryst Growth.* 2009;311(15):3863-3870. doi:10.1016/j.jcrysgro.2009.06.003
11. Martinetto P, Bordet P, Descamps M, Dudognon E, Pagnoux W, Willart J-F. Structural Transformations of d -Mannitol Induced by in Situ Milling Using Real Time Powder Synchrotron Radiation Diffraction. *Cryst Growth Des.* 2017;17(11):6111-6122. doi:10.1021/acs.cgd.7b01283

12. Martinetto P, Bordet P, Descamps M, Dudognon E, Pagnoux W, Willart J-FO. Structural Transformations of D-Mannitol Induced by in Situ Milling Using Real Time Powder Synchrotron Radiation Diffraction. 2017. doi:10.1021/acs.cgd.7b01283

Chapitre VI : Cinétiques de changements  
d'états physiques des mélanges sorbitol-  
HCT et sorbitol-PVP



L'objectif des chapitres IV et V était de déterminer les mécanismes entrant en jeu lors de la transformation polymorphique sous broyage de composés tels que le sorbitol ou la glycine. Cela a conduit au développement d'un modèle impliquant un amorphe transitoire lors de cette transformation. Bien que les caractéristiques clés des cinétiques de transformation obtenues de manière expérimentale concordent avec celles obtenues par simulation de ce modèle, aucune preuve directe de la présence de cet amorphe transitoire n'a pu être mise en évidence. Cela s'explique notamment par le fait que si cet amorphe transitoire existe bel et bien, sa durée de vie est extrêmement courte. On suppose en effet que cet amorphe est très instable et recristallise presque immédiatement après l'impact. Ainsi l'étude du broyat par des techniques qui demandent un temps d'acquisition non négligeable ne permet pas de le mettre en évidence. Une manière de l'observer serait d'analyser le broyat *in situ*, c'est-à-dire, pendant le broyage mais l'option qui a été choisie pour ce chapitre a été de chercher à augmenter la durée de vie de l'amorphe afin de pouvoir l'observer par les techniques d'analyse disponibles au laboratoire.

L'objectif de ce chapitre est donc de mettre en évidence cette amorphisation transitoire lors d'une transformation polymorphique sous broyage. La stratégie sera de stabiliser les fractions amorphisées lors du broyage pour augmenter leur durée de vie et ainsi favoriser leur détection. Pour cela nous allons cobroyer un principe actif présentant une transformation polymorphique avec un excipient amorphe de haut Tg. Les fractions de principe actif amorphisées, si elles existent, vont alors se combiner avec l'excipient amorphe pour former un alliage amorphe homogène ce qui devrait fortement ralentir, voir supprimer, leur propension à recristalliser. L'étude cinétique de la composition de l'alliage et des fractions des différentes formes polymorphiques lors du broyage devrait permettre de révéler l'amorphisation transitoire du principe actif subissant la transformation polymorphique. Le principe actif étudié ici sera le sorbitol, qui présente une transformation polymorphique sous broyage déjà étudiée en détail au chapitre IV. Il sera associé à deux excipients amorphes :

- Le HCT (hydrochlorothiazide). Ce composé est naturellement cristallin, mais s'amorphise facilement sous broyage mécanique comme cela a été montré au chapitre III.



- Le PVP (poly vinyl pyrrolidone). Ce polymère est amorphe et ne présente pas de cristallisation au chauffage.

Enfin, nous déterminerons si les cinétiques de transformation de ces mélanges peuvent être décrites par le modèle développé dans le chapitre consacré à la cinétique de transformation polymorphique du sorbitol.

## VI.1 Le mélange sorbitol/HCT

Nous présentons ici une étude des effets du broyage sur l'état structural du mélange physique sorbitol / HCT en fonction de la composition du mélange. L'objectif est d'identifier la composition la plus adaptée qui permette d'observer à la fois la transformation polymorphique d'une partie du sorbitol ainsi que la coamorphisation de l'autre partie avec le HCT. L'étude cinétique de ces deux types de transformations devrait ensuite permettre de montrer que l'amorphisation précède la transformation polymorphique.

### VI.1.1 Effets du broyage sur l'état structural des mélanges sorbitol / HCT

Des mélanges physiques (1.1 g) constitués de sorbitol cristallin (forme  $\gamma$ ) et de HCT amorphe ont été broyés pendant 10h à l'aide d'un broyeur planétaire. Il est à noter que le HCT amorphe a été préalablement obtenu par broyage (10 h) du HCT cristallin comme indiqué au chapitre III.

La Figure 64 montre les diagrammes de diffraction des rayons X des mélanges cobroyés contenant 20, 40, 50 et 75% de sorbitol. Pour **20%** de sorbitol, le diagramme ne présente aucun pic de Bragg. Seul un halo de diffusion important est clairement observable. Cela indique que la totalité du sorbitol a été amorphisée. Pour **40 %** de sorbitol, le halo de diffusion est moins important et l'on observe quelques pics de Bragg résiduels de très faible intensité correspondant

à la forme  $\gamma$  du sorbitol. Cela indique que, pour cette composition, le sorbitol ne s'amorphise que partiellement et que la fraction non amorphisée reste dans la forme cristalline de départ. Pour **50%** de sorbitol, le diagramme de diffraction montre des pics de Bragg de la forme  $\gamma$  plus développés, ainsi que des pics de Bragg de la forme  $\alpha$ . Cela montre qu'une partie de la fraction non amorphisée du sorbitol subit une transformation polymorphique. Pour **75 %** de sorbitol, on observe un fort développement des pics de Bragg caractéristiques de la forme  $\alpha$  et la disparition totale de ceux caractéristiques de la forme  $\gamma$ . L'ensemble des résultats suggère que d'une part, la fraction de sorbitol amorphisé sous broyage diminue lorsque la proportion de sorbitol dans le mélange augmente, et que d'autre part, la fraction de sorbitol non amorphisé subissant une transformation polymorphique vers la forme  $\alpha$  augmente.

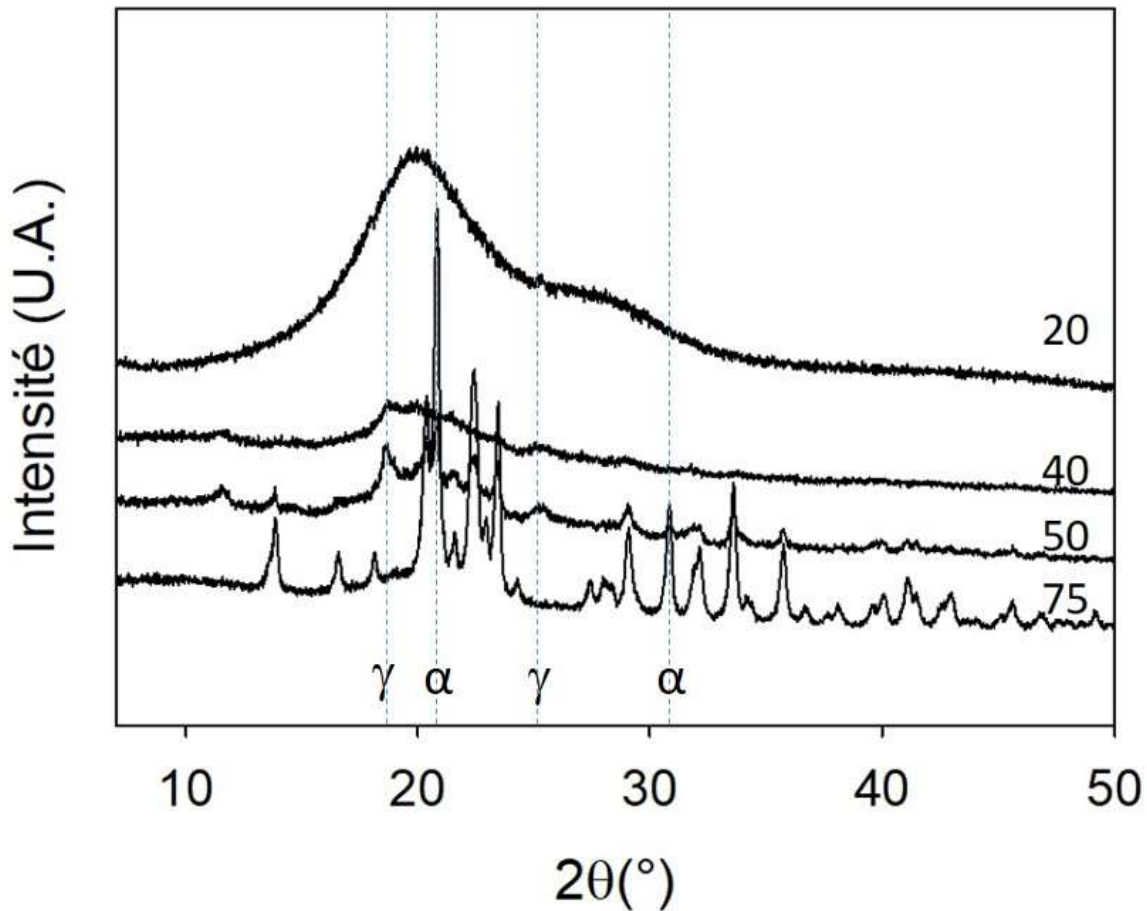


Figure 64: Diffractogrammes enregistrés après dix heures de broyage de différents mélanges Sorbitol/HCT. La proportion de sorbitol dans les mélanges varie entre 20 et 75% et est affichée sur chaque diffractogramme.

La Figure 65 montre les scans DSC enregistrés au chauffage ( $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ) des mélanges cobroyés contenant des fractions de sorbitol ( $X_{\text{sorb}}$ ) variant de 0 à 75 %. La plage de température choisie ne s'élève pas au-dessus de  $110^{\circ}\text{C}$  pour éviter toute dégradation du sorbitol. Pour  $X_{\text{sorb}} = 0\%$ , le thermogramme présente un saut de chaleur spécifique situé à  $110^{\circ}\text{C}$  caractéristique de la transition vitreuse du HCT pur et, à plus haute température, un exotherme de recristallisation. Ces événements indiquent que le HCT a subi une transformation cristal  $\rightarrow$  verre au cours du broyage, en cohérence avec l'étude détaillée des effets du broyage sur le HCT présentée au

chapitre III. Pour  $X_{\text{sorb}}$  variant de 0 à 25 %, on observe un décalage de la transition vitreuse et de l'exotherme vers les basses températures ( $T_g = 45^\circ\text{C}$  pour  $X_{\text{sorb}} = 25\%$ ). Ce décalage d'une transition vitreuse unique indique que le broyage entraîne une coamorphisation du sorbitol et de l'HCT c'est-à-dire la formation d'un alliage amorphe homogène caractérisé par un temps de relaxation unique. Il indique également que le sorbitol a un effet plastifiant sur l'HCT, en cohérence avec sa température de transition vitreuse ( $T_g = -3^\circ\text{C}$ ) nettement inférieure à celle de l'HCT. L'exotherme au-dessus de  $T_g$  ne peut correspondre qu'à la recristallisation du HCT puisqu'il se produit au-dessus de la température de fusion du sorbitol ( $T_f = 95^\circ\text{C}$ ). Il présente un décalage vers les basses températures lorsque  $X_{\text{sorb}}$  augmente qui est parallèle à celui de la transition vitreuse. Ce décalage résulte de l'augmentation de la mobilité moléculaire de l'alliage due à l'effet plastifiant du sorbitol. Pour  $X_{\text{sorb}} > 30\%$ , la transition vitreuse cesse de se décaler et son amplitude diminue rapidement ce qui la rend difficilement discernable. Ces deux faits indiquent respectivement que la composition de l'alliage amorphe devient stationnaire et que sa proportion dans l'échantillon global diminue. Ce comportement laisse penser que les fractions de sorbitol supérieures à 30 % ne se coamorphisent pas avec le HCT et restent à l'état cristallin dans l'échantillon qui s'apparente alors à un mélange physique constitué d'un alliage amorphe homogène HCT / sorbitol composé à 30% de sorbitol et du reste de sorbitol cristallin qui ne s'est pas coamorphisé. Ce résultat est cohérent avec l'analyse par diffraction des rayons X des mélanges cobroyés (cf Figure 64) qui montre la persistance croissante d'une fraction cristalline pour des fractions de sorbitol supérieures à  $X_{\text{sorb}} = 40\%$ , cette fraction cristalline pouvant être un mélange des formes  $\alpha$  et  $\gamma$ . Au-dessus de  $T_g$ , les thermogrammes présentent une superposition partielle de plusieurs évènements enthalpiques révélant la complexité structurale de l'échantillon broyé. On distingue en particulier l'exotherme de recristallisation de l'HCT et deux composantes endothermiques correspondant aux fusions des formes  $\alpha$  et  $\gamma$  du sorbitol.

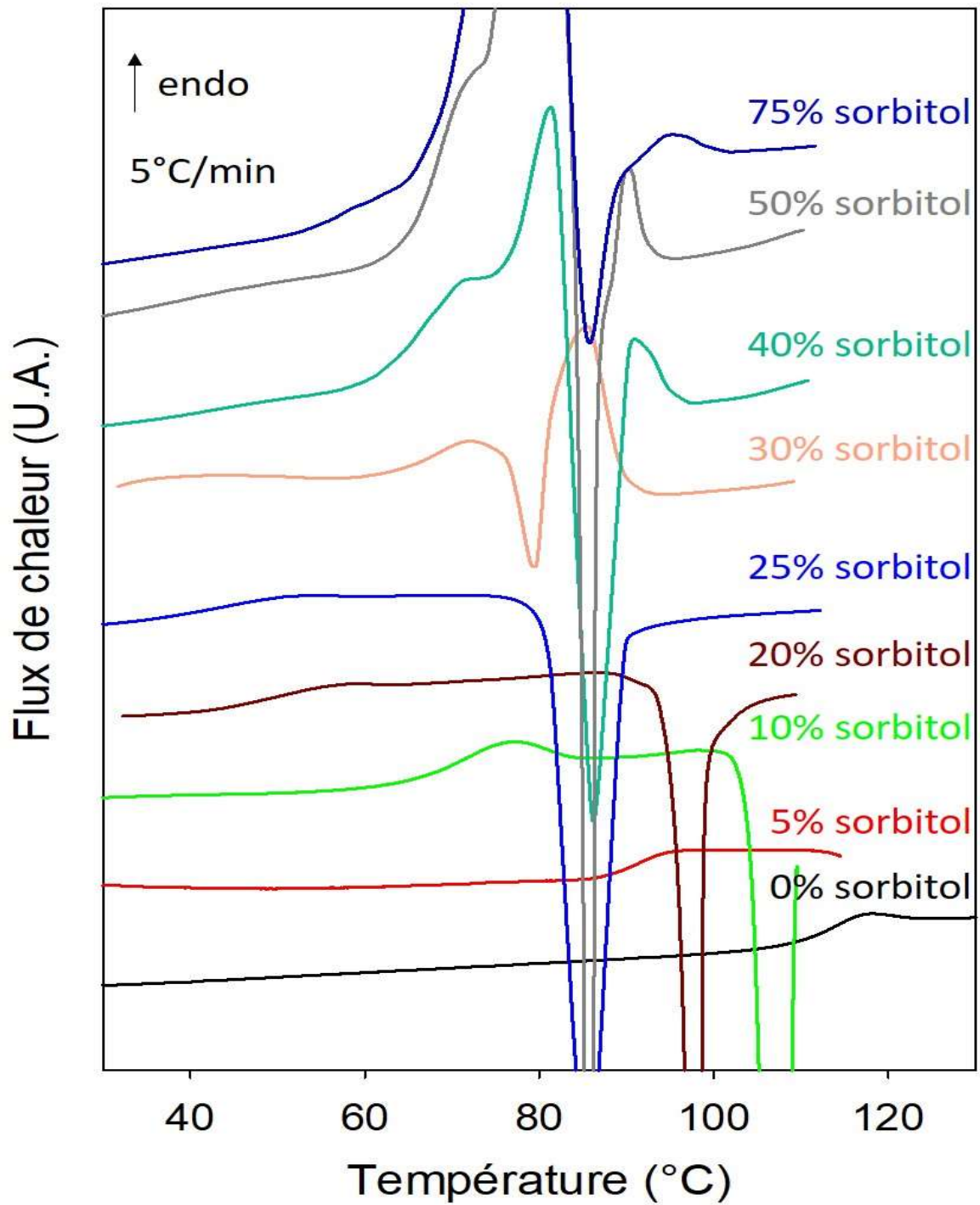


Figure 65: Thermogrammes de mélanges sorbitol/HCT enregistré au chauffage (5°C/min) après 6h de broyage. La fraction de sorbitol ( $X_{sorb}$ ) de chaque mélange est précisée sur la droite de chaque thermogramme

En résumé, le cobroyage des mélanges sorbitol/HCT conduit à :

(i) Un alliage amorphe homogène pour les fractions de sorbitol inférieures à  $X_{\text{sorb}}=30\%$ . L'obtention de ce type d'alliage par simple fusion-trempe du mélange physique cristallin est impossible puisque le sorbitol se dégrade au chauffage bien avant d'atteindre la température de fusion du HCT ( $T_m = 267^\circ\text{C}$ ). Nous allons donc tirer parti de la possibilité de coamorphiser les deux composés directement à l'état solide pour tenter d'esquisser la courbe de Gordon Taylor du mélange HCT / sorbitol, c'est-à-dire l'évolution du  $T_g$  du mélange amorphe en fonction de sa composition. Cette étude sera menée au paragraphe VI.1.2.

(ii) Un mélange physique constitué d'un alliage amorphe homogène (sorbitol/HCT) composé à 30% de sorbitol et d'une partie cristalline constituée de sorbitol dans les formes  $\alpha$  et  $\gamma$  pour les fractions de sorbitol supérieures à  $X_{\text{sorb}}=30\%$ . De plus, la proportion de forme  $\alpha$  augmente à la fois avec la fraction de sorbitol dans l'échantillon et avec le temps de broyage de sorte qu'un broyage très long conduit systématiquement à une disparition de la forme  $\gamma$  au profit de la forme  $\alpha$ . Cette situation fournit une situation particulièrement intéressante pour tester l'existence d'une amorphisation transitoire lors des transformations polymorphiques sous broyage. L'étude cinétique de l'évolution des différentes composantes structurales (alliage amorphe, forme  $\alpha$  et forme  $\gamma$ ) devrait permettre de déterminer, en particulier, si amorphisation et transformations polymorphiques se produisent en parallèle ou à la suite l'une de l'autre. Cette étude sera menée au paragraphe VI.1.3.

### VI.1.2 Courbe Gordon Taylor des mélanges sorbitol / HCT

La Figure 66 montre l'évolution de la température de transition vitreuse des mélanges sorbitol/HCT coamorphisés par cobroyage pour des concentrations en sorbitol variant de 0 à 25%. Les valeurs de  $T_g$  sont déduites des thermogrammes présentés sur la Figure 65. La température de transition vitreuse du sorbitol pur obtenue par trempe du liquide est également reportée. La courbe noire correspond au meilleur ajustement des données expérimentales sur la courbe de Gordon Taylor (Équation 19) généralement utilisée pour décrire ce type d'évolution :

*Équation 19: Equation de Gordon-Taylor*

$$T_g = \frac{X_{sorb}T_{gsorb} + K(1 - X_{sorb})T_{gHCT}}{X_{sorb} + (1 - X_{sorb})}$$

Dans cette équation,  $T_{gsorb}$  et  $T_{gHCT}$  sont les températures de transition vitreuse des composés purs,  $X_{sorb}$  est la fraction de sorbitol dans le mélange et  $K$  est un paramètre d'ajustement décrivant la courbure de l'évolution. Le meilleur ajustement a été obtenu pour  $K=0.22$  et décrit parfaitement l'évolution expérimentale de  $T_g$  avec la composition. Dans le cadre d'un mélange idéal, c'est-à-dire sans interactions entre les deux espèces chimiques, la théorie de Gordon Taylor prédit que la constante de courbure  $K_{idéal}$  doit être égale au rapport des amplitudes des sauts de  $C_p$  de chacun de composés soit :

$K_{idéal} = \Delta C_p(HCT) / \Delta C_p(sorbitol) = 0.4 / 1 = 0.40 \text{ J/g/}^\circ\text{C}$ . La courbe de Gordon Taylor correspondant à cette valeur de  $K$  est également reportée sur la Figure 66 (courbe rouge). On constate un écart notable à celle correspondant au meilleur ajustement de l'Équation 19. Cette différence suggère l'existence d'interactions non négligeables entre les molécules de HCT et de sorbitol au sein de l'alliage amorphe.

La courbe de Gordon Taylor, indique que le cobroyage des mélanges physiques sorbitol/HCT ne conduit à un alliage amorphe homogène que pour les concentrations en sorbitol inférieures à 25%, c'est-à-dire lorsque la température de transition vitreuse de l'alliage attendu est supérieure à  $40^\circ\text{C}$ . Il est intéressant de remarquer que cette température est proche de la

température effective à laquelle s'effectue le broyage. En effet, des autocollants thermosensibles collés à l'extérieure de la jarre ont montré que la température de la jarre au cours du broyage varie entre 30 et 35°C en raison de l'échauffement mécanique dû aux chocs des billes. On peut donc penser que la transformation du mélange sous broyage est gouvernée par une compétition entre un mécanisme de coamorphisation mécanique et un mécanisme de recristallisation classique, thermiquement activée. Pour les faibles concentrations en sorbitol, le Tg de l'alliage reste très supérieur à la température de broyage de sorte que le mécanisme de recristallisation est quasiment inactif en raison de la faible mobilité moléculaire sous Tg. Dans ce cas, une coamorphisation totale du mélange est atteinte. À l'inverse, pour des concentrations de sorbitol plus élevées, le Tg de l'alliage formé approche la température de broyage de sorte que la mobilité moléculaire devient suffisante pour permettre la recristallisation du sorbitol et ainsi contrebalancer l'amorphisation mécanique. Dans ce cas, l'échantillon broyé atteint un état stationnaire hétérogène constitué d'un alliage amorphe dont le Tg est proche de la température effective de broyage, et d'une fraction cristalline provenant de la recristallisation de l'alliage sursaturé. Cette recristallisation pourrait expliquer que la fraction cristalline présente en fin de broyage soit dans la forme  $\alpha$ . Cependant, il est aussi possible que la forme  $\alpha$  provienne directement du broyage de la forme  $\gamma$  n'ayant pas pu être amorphisée ou ayant recristallisé. Pour clarifier ce point, nous présentons au paragraphe suivant une étude cinétique de la transformation structurale d'un mélange HCT / sorbitol lors d'un cobroyage.



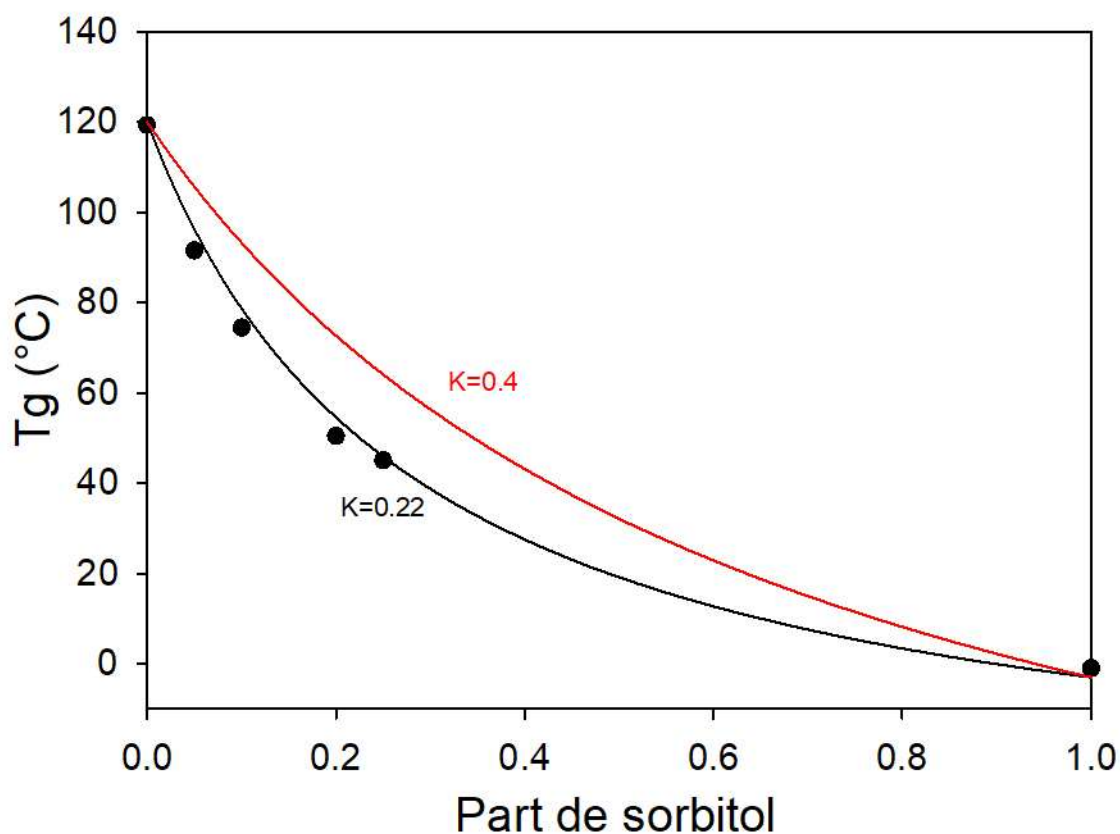


Figure 66: Evolution de la température de transition vitreuse en fonction de la fraction sorbitol. La courbe en trait noir correspond au meilleur ajustement ( $K=0.22$ ) de la loi de Gordon Taylor (éq.1) sur les données. La courbe en trait rouge correspond à la loi de Gordon Taylor attendu dans le cadre d'un mélange idéal ( $K_{idéal}=0.40$ )

### VI.1.3 Validation de la méthode de quantification par diffraction des rayons X des différentes fractions amorphes et cristallines dans le mélange

La quantification des formes amorphe,  $\alpha$  et  $\gamma$  du sorbitol a été obtenue par diffraction des rayons X, en utilisant la méthode de quantification faisant intervenir un étalon externe, décrite au chapitre II. Pour valider cette méthode dans le cas de phases multiples (deux formes cristallines différentes plus une forme amorphe) et prouver sa capacité à déterminer la composition structurale du mélange avec précision, nous l'avons tout d'abord appliquée à un échantillon test de composition parfaitement connue. Cet échantillon est un mélange physique composé de 25%

de sorbitol  $\gamma$  (forme commerciale), 25% de sorbitol  $\alpha$  (préalablement obtenu par un broyage de 10 heures du sorbitol  $\gamma$ ) et 50% de HCT amorphe (préalablement obtenu par un broyage de 2 heures du HCT cristallin).

**La première quantification** se fait sans prendre en compte l'amorphe, on considère que celui-ci fait partie de la ligne de base. On réalise alors une quantification standard avec deux phases cristallines par méthode Rietveld sans utiliser la méthode de l'étalon externe. Le meilleur ajustement Rietveld comparé aux données expérimentales est présenté en Figure 67 avec un indicateur d'écart à la valeur expérimentale Rwp de 3.5%. Il indique que les fractions sorbitol dans les formes  $\alpha$  et  $\gamma$  sont respectivement de 49.9 et 50.1 %. Ces fractions sont très proches de celles utilisées pour "construire" l'échantillon test (respectivement 50 et 50 %). On peut donc considérer que la méthode utilisée ici pour déterminer les fractions cristallines des formes  $\alpha$  et  $\gamma$  dans un mélange amorphe/cristal est fiable.

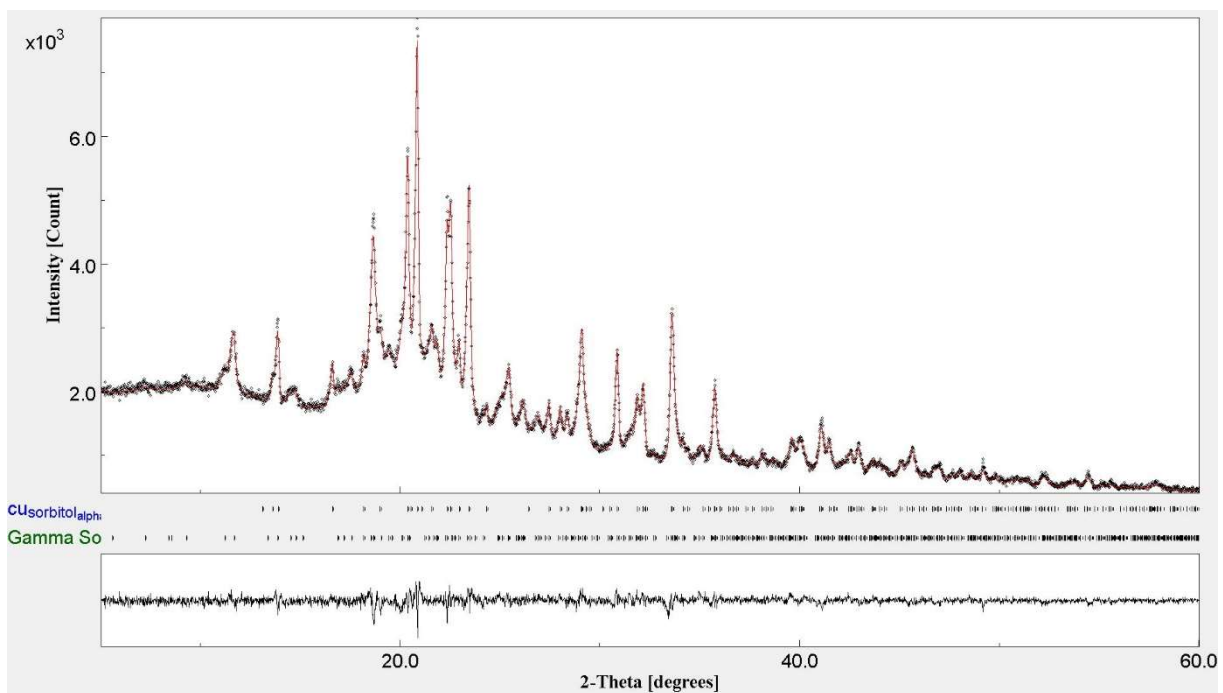


Figure 67: Diagramme de diffraction des rayons X d'un mélange physique sorbitol/HCT constitué de 50% de HCT amorphe, 25% de sorbitol  $\alpha$  et 25 % de sorbitol  $\gamma$ . La courbe en trait plein correspond au meilleur ajustement Rietveld sur les données expérimentales

**La seconde quantification** a pour objectif de quantifier la fraction amorphe. Elle s'effectue grâce à l'ajout, dans le mélange, de 5% de silicium qui servira d'étalon externe. Le mélange réalisé est maintenant constitué de 47.5% de HCT amorphe, 23.75 % de sorbitol alpha, 23.75 % de sorbitol gamma et de 5% de silicium. La nouvelle composition de la composante cristalline est donc : 52.5%. Le diagramme de diffraction des rayons X correspondant est reporté sur la Figure 68. Le meilleur ajustement Rietveld comparé aux données expérimentales est également présenté. Il indique que la fraction cristalline de l'échantillon est composée de 45.78% de sorbitol gamma, 44.13% de sorbitol alpha et 10.09 % de silicium.

On définit la part cristalline  $W_{crist}$  dans notre mélange comme étant  $W_{crist} = W_e / W_{e, calc}$  avec  $W_e$  la part réelle de silicium étalon et  $W_{e, calc}$  la part déterminée par le calcul. On a donc ici 49.6% de cristal d'après notre simulation. Ce qui nous donne une estimation de notre valeur réelle à 3% près. De ce résultat, on en déduit la part amorphe  $W_a$  comme étant :

$$W_a = 1 - W_{crist}$$

Les quantifications présentées dans la suite de ce chapitre seront toutes effectuées de cette manière.

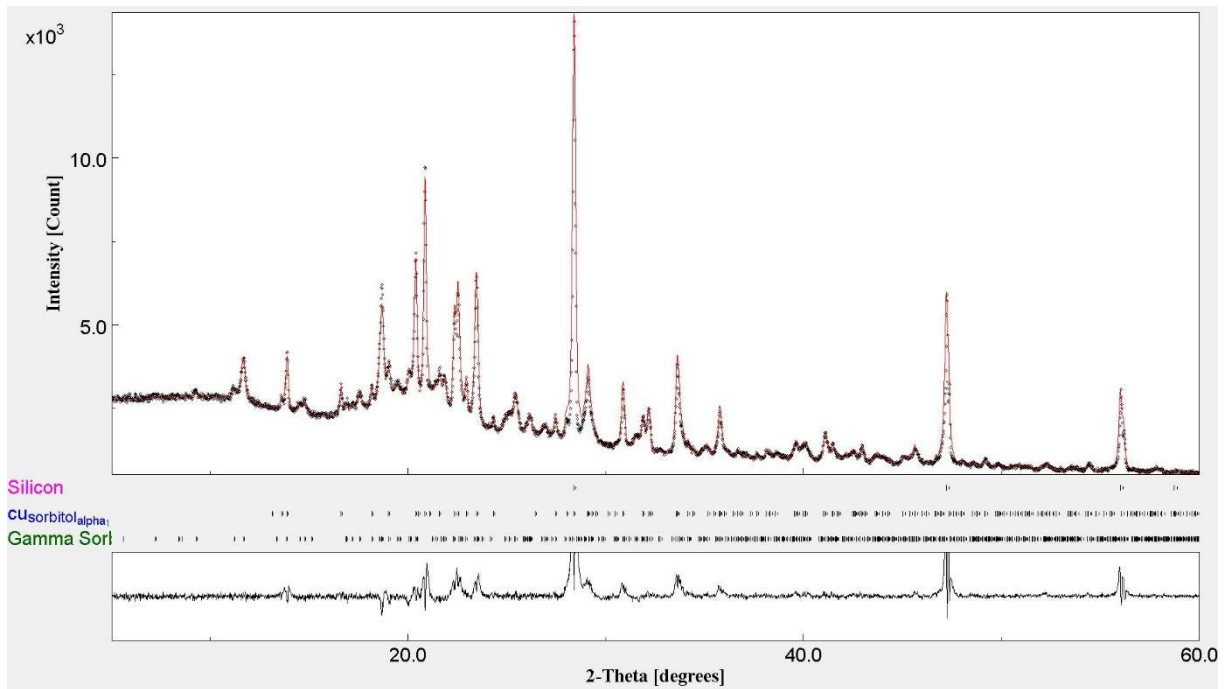


Figure 68: Diagramme de diffraction des rayons X d'un mélange physique sorbitol/HCT constitué de 50% de HCT amorphe, 25% de sorbitol  $\alpha$  et 25 % de sorbitol  $\gamma$  auquel 5% de silicium ont été ajoutés. La courbe en trait plein correspond au meilleur ajustement Rietveld sur les données expérimentales

#### VI.1.4. Cinétique de transformation du mélange sorbitol/HCT 50:50

Pour étudier la cinétique de transformation du sorbitol au cours du broyage d'un mélange sorbitol/HCT, des mélanges physiques HCT amorphe / sorbitol  $\gamma$  en proportion [50 :50] ont été soumis à des broyages de durée variant de 0 à 50h. Ils ont ensuite été analysés par diffraction des rayons X pour en déterminer la composition structurale.

##### VI.1.4.a Étude de l'étape initiale de transformation (de 0 à 60 min de broyage)

La Figure 69 montre les diagrammes de diffraction des mélanges broyés 0, 10, 30 et 60 min avec 5% de silicium étalon ajoutés après broyage pour permettre la quantification d'une éventuelle fraction de sorbitol amorphe. Sur le diffractogramme de l'échantillon non broyé, on retrouve les pics de diffraction caractéristiques du sorbitol  $\gamma$ , les pics caractéristiques du silicium et un halo de diffusion correspondant à la fraction de HCT amorphe présente dans le mélange.

Après 10 minutes de broyage, on note un élargissement des raies de Bragg du sorbitol traduisant une diminution de la taille des cristallites. On observe également une légère augmentation du halo amorphe ainsi qu'une légère diminution de l'intensité des raies de diffraction du sorbitol. Ces évolutions traduisent respectivement une augmentation de la fraction amorphe et une légère diminution de la fraction de sorbitol  $\gamma$  dans le mélange. Cela laisse penser qu'une petite fraction de sorbitol  $\gamma$  s'est coamorphisée avec le HCT. Après 30 et 60 min de broyage aucune évolution supplémentaire notable des diagrammes de diffraction n'est observée ce qui indique que l'état structural de l'échantillon est stationnaire entre 10 et 60 min de broyage.

L'analyse des diagrammes de diffraction par la méthode de Rietveld en utilisant le silicium étalon a permis de quantifier l'évolution temporelle de la fraction d'amorphe dans l'échantillon ainsi que la fraction de sorbitol incorporé dans cet amorphe. Ces évolutions sont reportées sur la Figure 70. Elles indiquent que le cobroyage du mélange conduit rapidement (en moins de 10 min) à la formation d'un alliage amorphe (représentant 75% de l'échantillon et contenant environ 25 % de sorbitol) dans lequel sont dispersées des cristallites de sorbitol  $\gamma$ . Ce système hétérogène reste ensuite dans un état structural stationnaire jusqu'à 60 min de broyage. Deux remarques supplémentaires importantes peuvent être faites :

- (i) Au cours de la première heure de broyage, aucune transformation vers la forme  $\alpha$  n'a été détectée. Cela montre déjà clairement qu'une amorphisation du sorbitol précède l'apparition de la forme  $\alpha$  que l'on attend pour un broyage plus long (cf chapitre VI.1.1). Dans le cas présent, cette amorphisation a pu être détectée grâce au HCT qui forme avec le sorbitol amorphe un alliage homogène. Cet alliage prévient en effet toute recristallisation du sorbitol tant que la fraction de sorbitol reste inférieure à sa limite de solubilité dans le HCT et/ou que la température de transition vitreuse de l'alliage reste élevée par rapport à la température du broyage. La quantité d'amorphe présente dans l'échantillon est donc très nettement supérieure à celle attendue lors du broyage du sorbitol pur, et sa durée de vie est bien plus longue. Ces caractéristiques facilitent la détection directe du sorbitol amorphe

généralisé par le broyage, ce qui n'avait pas pu être observé lors du broyage du sorbitol pur.

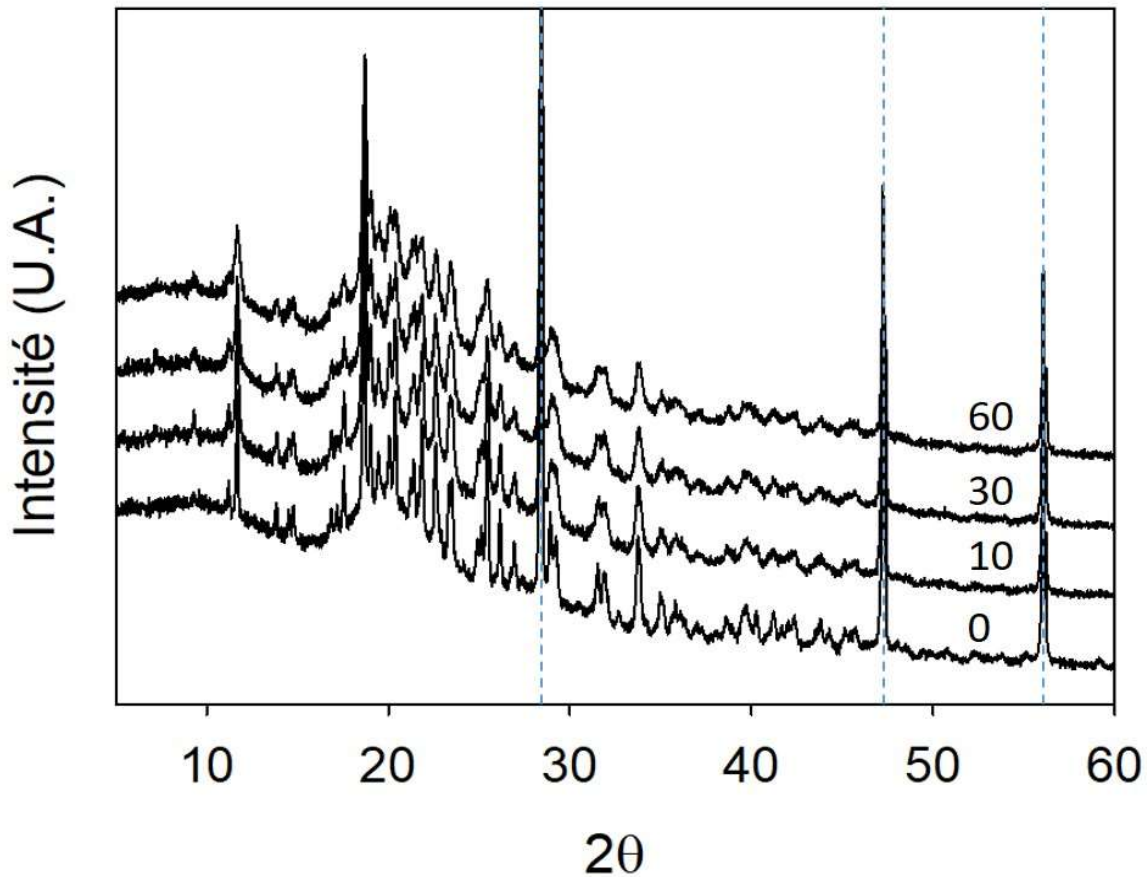


Figure 69: Diffractogrammes du mélange sorbitol-HCT 50/50 enregistrés après différents temps de broyage variant de 0 à 60 min. 5% de silicium étalon ont été ajoutés à l'échantillon analysé.

*Les pics de diffraction caractéristiques du silicium sont indiqués par les traits en pointillé.*

- (ii) La concentration en sorbitol de l'alliage formé au cours de la première heure de broyage est d'environ 25%. Cette valeur est cohérente avec la fraction maximale de sorbitol pouvant être dissoute dans le HCT par broyage à température ambiante (cf paragraphe VI.1.2). L'impossibilité de dépasser cette fraction a été attribuée au fait

qu'elle confère à l'alliage un  $T_g$  proche de l'ambiante. Dans ces conditions, la mobilité moléculaire devient suffisante pour permettre la recristallisation thermiquement activée du sorbitol amorphe. Cette recristallisation vient contrebalancer l'amorphisation mécanique et conduit à un taux d'amorphe stationnaire. Le fait qu'aucune trace de sorbitol  $\alpha$  n'ait été détectée pendant la durée de vie de cet état stationnaire indique que la recristallisation des fractions de sorbitol amorphisées s'opère, à ce stade, vers la forme  $\gamma$  de départ.

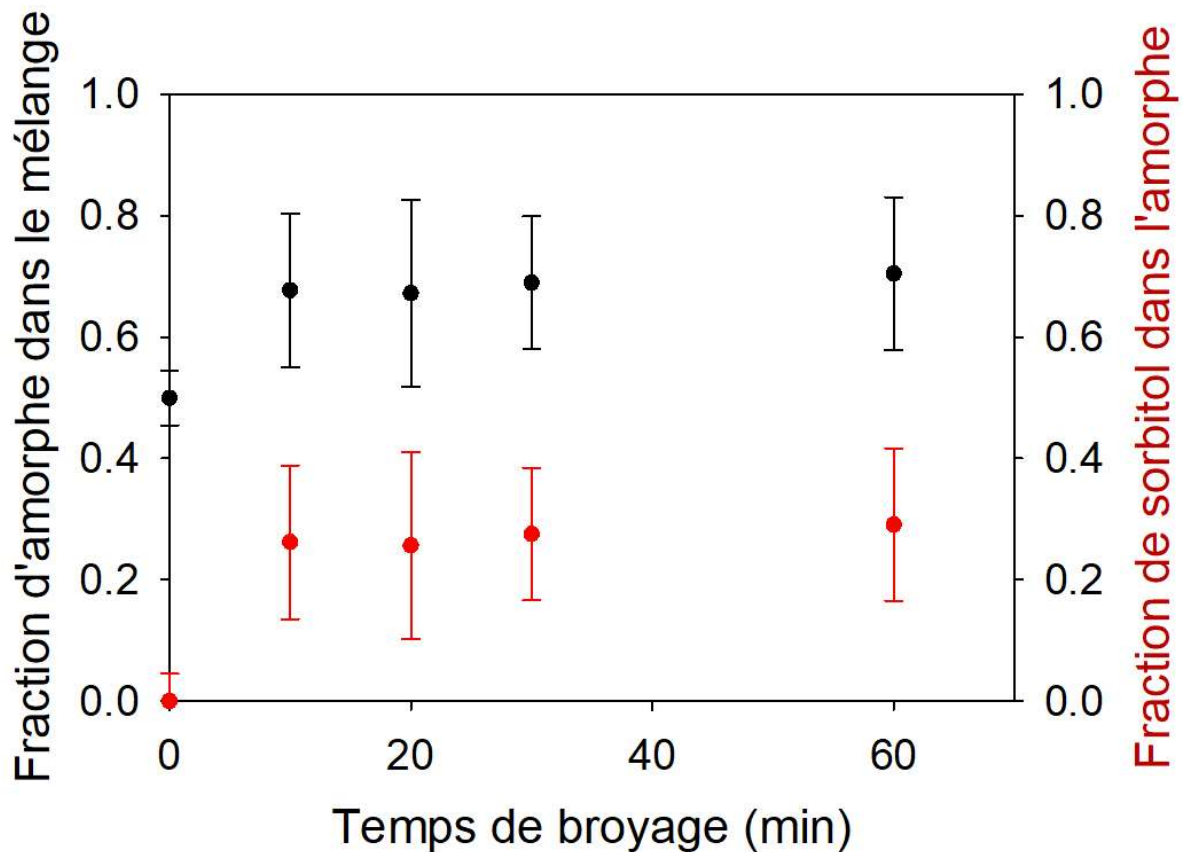


Figure 70: Évolution de la part d'amorphe dans le mélange sorbitol/HCT 50/50 au cours des premiers temps de broyage (noir) et évolution de la part de sorbitol dans la composition de de cet amorphe au cours du broyage (rouge). Les barres d'erreurs représentent l'écart-type obtenu sur 5 quantifications indépendantes des mêmes diffractogrammes.

#### VI.1.4.b Étude de l'étape finale de transformation (de 1h à 50 h de broyage)

La Figure 71 présente les diffractogrammes de mélanges sorbitol/HCT [50/50] enregistrés après différents temps de broyage variant de 1 à 50 heures. Entre 1 et 7 heures de broyage, on n'observe aucune modification notable du diagramme de diffraction et seules les raies de Bragg de la forme  $\gamma$  du sorbitol sont présentes. Cela signifie que l'état stationnaire atteint au cours de la première heure de broyage, constitué d'un alliage amorphe HCT/sorbitol et de cristallites  $\gamma$ , perdure jusqu'à 7 heures de broyage. A partir de 8h de broyage on observe la disparition progressive des pics de la forme  $\gamma$  et le développement parallèle des pics de la forme  $\alpha$ . Ces évolutions révèlent une transformation apparente de la forme  $\gamma$  vers la forme  $\alpha$ . Après 35 heures de broyage, les pics de la forme  $\gamma$  ont totalement disparu et le diagramme de diffraction ne montre aucune évolution supplémentaire pour les temps de broyage plus longs (e.g. 50h). Cela indique que la transformation vers la forme  $\alpha$  est terminée et totale après 35h de broyage.



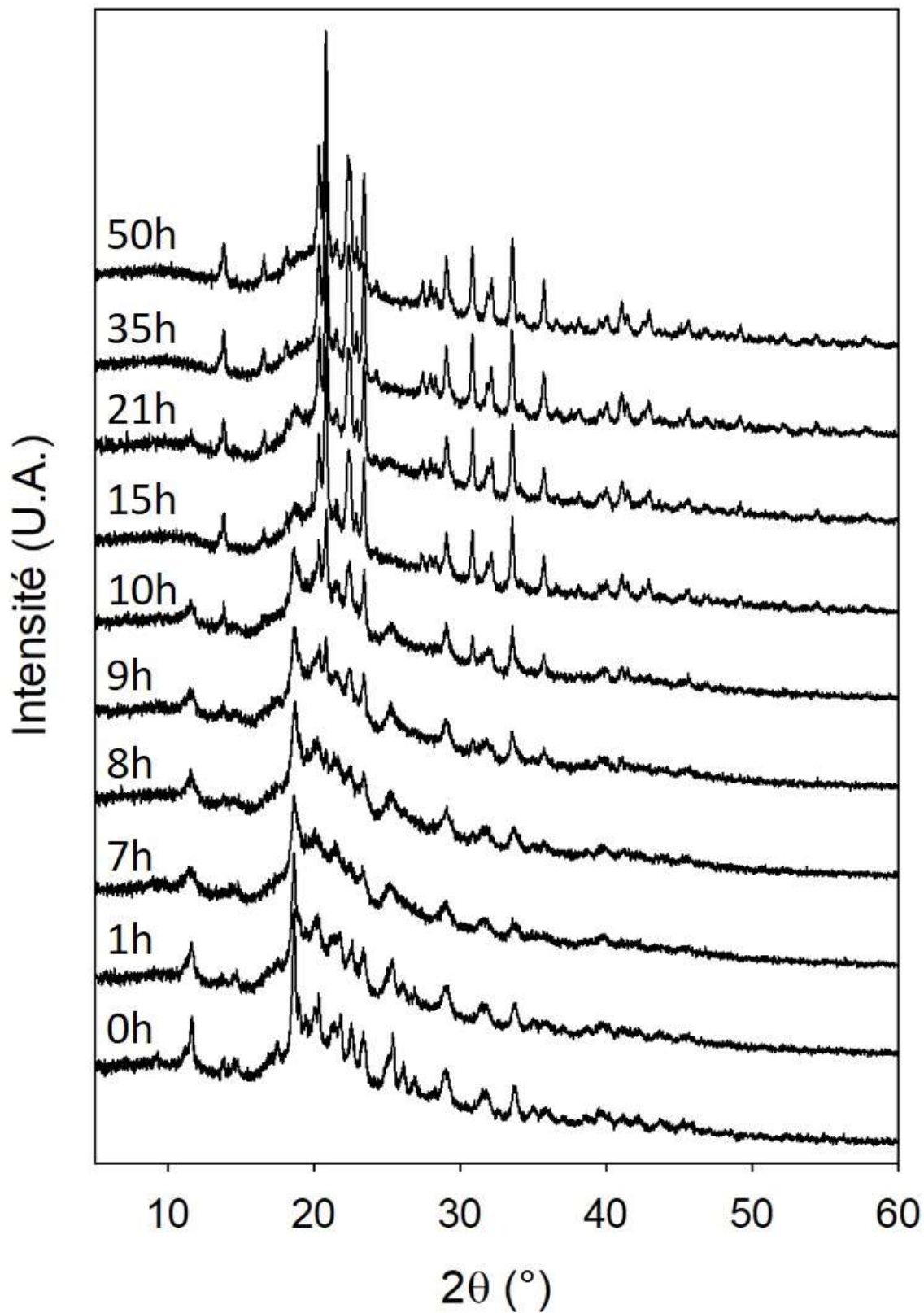


Figure 71: Diffractogrammes du mélange sorbitol HCT 50/50 enregistrés après différents temps de broyage variant de 0 à 50h. Ces temps sont indiqués au-dessus de chaque thermogramme.

L'analyse de ces diffractogrammes par la méthode de Rietveld nous a permis de déterminer l'évolution temporelle de la fraction de forme  $\alpha$  au cours du cobroyage. Cette évolution est représentée en noir sur la Figure 72. Elle se caractérise par un temps d'induction long, d'environ 8h, suivi d'une étape de transformation effective durant environ 15h. Ces éléments confèrent à la cinétique une forme sigmoïdale similaire à celle observée lors de la transformation sous broyage  $\gamma \rightarrow \alpha$  du sorbitol pur, également reportée sur la Figure 72 pour comparaison. On constate cependant, que la transformation du sorbitol se produit sur une échelle de temps beaucoup plus longue dans le cas du mélange que dans le cas du composé pur. Cet allongement est dû à la fois à la période d'induction qui est plus beaucoup plus longue (8h au lieu de 2h), et à l'étape de transformation qui la suit, qui est beaucoup plus lente (cette étape s'étend sur 12h au lieu d'une heure). Comme dans le cas du sorbitol seul, (cf IV.3), la taille des cristallites a été quantifiée à partir des diffractogrammes. La taille des cristallites du sorbitol de forme  $\gamma$  atteint très vite un niveau stationnaire, dès la première heure de broyage, bien avant la fin du temps d'induction et n'évolue plus par la suite. Cette taille de cristallite est la même que celle obtenue pour du sorbitol broyé seul, soit environ 60 nm, ce qui confirme que ce n'est pas son évolution (extrêmement rapide et qui atteint une valeur constante bien avant le déclenchement de la transformation) qui est responsable du temps d'induction.

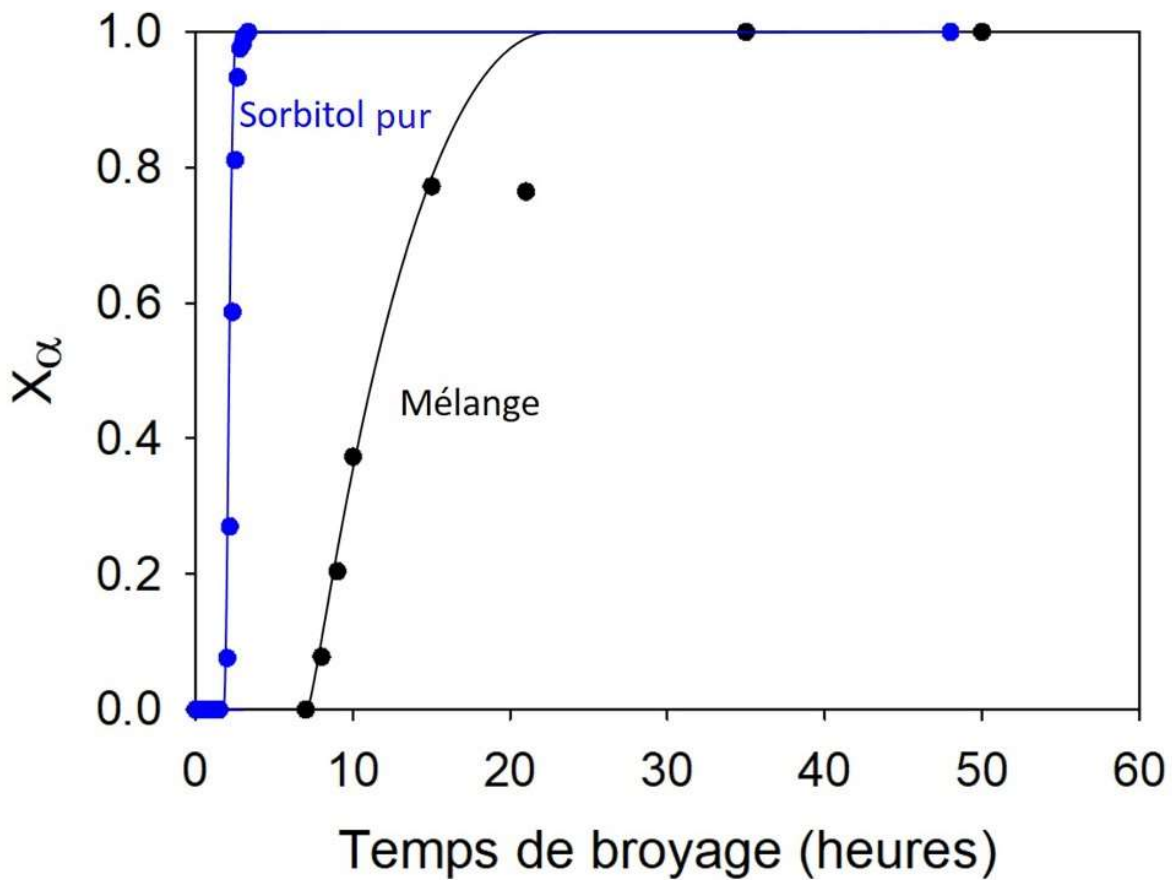


Figure 72: Cinétique de transformation de la phase  $\gamma$  vers la phase  $\alpha$  du sorbitol dans le mélange quantifiée par méthode de Rietveld comparée à celle du sorbitol pur sous broyage (en bleu).

La Figure 73 résume l'évolution temporelle des fractions de sorbitol dans les formes  $\alpha$ ,  $\gamma$  et amorphe au cours du broyage. On constate que le processus de coamorphisation détecté au cours de la première heure de broyage atteint son maximum bien avant la fin de la période d'induction (8h). Comme aucune transformation vers la forme  $\alpha$  n'a été détectée au cours de la période d'induction, cela indique qu'entre 1 et 8 heures de broyage l'amorphisation du sorbitol est contrebalancée par une recristallisation rapide vers la forme  $\gamma$ . Au-delà de 8h de broyage, on note le développement de la forme  $\alpha$  au détriment de la forme  $\gamma$ . Cela indique que l'amorphisation du sorbitol est maintenant contrebalancée par une recristallisation rapide vers la forme  $\alpha$ . Le déclenchement spontané de la transformation vers la forme  $\alpha$  est similaire à celui

qui a été observé lors de la transformation sous broyage du sorbitol pur. Son origine est donc vraisemblablement de même nature et peut être expliqué à l'aide du modèle microscopique présenté au chapitre IV. C'est ce point que nous présentons au paragraphe suivant.

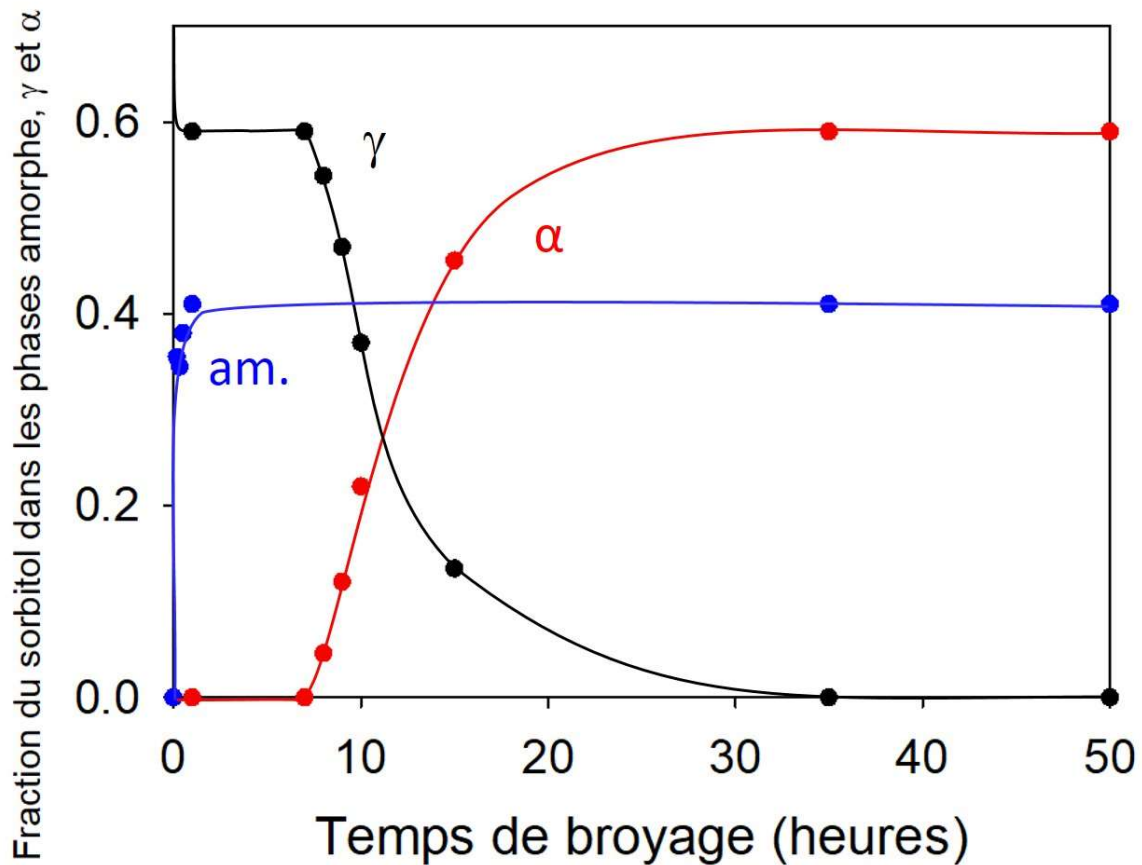


Figure 73: Évolution de la composition du sorbitol entre les formes  $\alpha$  (rouge),  $\gamma$  (noir) et amorphe (bleu) au cours du broyage. Les traits pleins sont des guides pour l'œil.

#### VI.1.4.c Interprétation de la cinétique de transformation dans le cadre du modèle

Pour rappel, nous avons montré au chapitre IV que la transformation polymorphique  $\gamma \rightarrow \alpha$  du sorbitol sous broyage pouvait être modélisée par deux changements structuraux successifs induits par chaque impact mécanique : une amorphisation de la cristallite immédiatement suivie

d'une recristallisation du grain amorphe correspondant. De plus, la nature de cette recristallisation (vers la forme  $\alpha$  ou vers la forme  $\gamma$ ) dépend de l'état structural des cristallites adjacentes. Elle est notamment fortement dirigée vers la forme cristalline prépondérante dans le voisinage. Nous avons déjà montré au chapitre IV que cette recristallisation conditionnelle conduit, dans les premiers temps du broyage, à un état stationnaire constitué d'une faible fraction des cristallites  $\alpha$  dispersées parmi une multitude de cristallites  $\gamma$ . Cette situation perdure jusqu'à ce qu'un amas de cristallites  $\alpha$  se forme par hasard. Les cristallites  $\alpha$  impliquées dans cet amas sont beaucoup plus stables que les cristallites  $\alpha$  isolées car chacune d'elles est en contact avec plusieurs cristallites  $\alpha$ . De plus, cet amas stable va se développer, car il favorise la recristallisation vers  $\alpha$  des grains amorphes qui sont à son contact. Cela conduit à la transformation massive  $\gamma \rightarrow \alpha$ .

Dans le cadre du mélange HCT amorphe / sorbitol  $\gamma$ , la situation est légèrement différente. En raison de la formation partielle d'un alliage amorphe HCT/sorbitol dans les tout premiers temps du cobroyage, les cristallites  $\alpha$  sont dispersées à la fois parmi des cristallites  $\gamma$  et des grains d'alliage amorphes. Cette plus grande dispersion diminue notablement la probabilité de former un amas stable de cristallites  $\alpha$ , ce qui se traduit inévitablement par une augmentation du temps d'induction nécessaire à sa formation et explique que l'on passe de 2 heures dans le cadre du sorbitol seul à 8 heures dans le cadre du mélange sorbitol/HCT comme on peut le voir sur la Figure 72. De même, la présence de grains amorphes à la périphérie de l'amas stable diminue la vitesse de croissance de l'amas stable, ce qui explique que la vitesse de transformation s'étende sur 12 heures pour le mélange sorbitol/HCT au lieu de 1 heure pour le sorbitol seul. La présence d'une fraction permanente de grains amorphes dans le système est donc à l'origine d'un isolement plus grand des cristallites  $\alpha$  qui, à la fois, retarde la formation d'un amas stable de cristallites  $\alpha$  et ralentit la transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  qui la suit.

## VI.2 Le mélange Sorbitol/PVP

Nous présenterons ici une étude cinétique des effets du broyage sur l'état structural du mélange physique sorbitol / PVP en fonction de la composition du mélange. L'étude de ce second mélange a pour objectif de tester et confirmer la généralité des conclusions tirées de l'étude du mélange précédent (Sorbitol / HCT). Il s'agira en particulier de vérifier si la cinétique de transformation permet également de montrer qu'une amorphisation précède la transformation polymorphique avec un autre composé amorphe que l'HCT. Le choix du composé s'est porté sur le PVP K12 (poly vinyl pyrrolidone), qui est intrinsèquement amorphe et présente une température de transition vitreuse proche de celle de l'HCT soit  $T_g = 105^\circ\text{C}$ .

### VI.2.1 Effets du broyage sur l'état structural des mélanges sorbitol / PVP

Des mélanges physiques de 1.1g constitués de sorbitol cristallin  $\gamma$  et de PVP ont été broyés 48 heures à l'aide d'un broyeur planétaire.

La Figure 74 montre les diffractogrammes des mélanges cobroyés contenant 20 et 70% de sorbitol. Pour 20% de sorbitol, le diagramme ne présente pas de pic de Bragg. Seul un halo de diffusion important est observable. Cela indique que la totalité du sorbitol a été amorphisé. Pour 70% de sorbitol, le halo amorphe est bien plus faible et les pics de Bragg visibles sont ceux de la forme  $\alpha$ . On constate donc que le sorbitol cristallin dans notre mélange a subi une transformation polymorphique de la forme  $\gamma$  vers la forme  $\alpha$ . Tout comme dans le mélange sorbitol/HCT, le mélange sorbitol/PVP se coamorphise lorsqu'il n'est composé que d'une faible part de sorbitol et le sorbitol cristallin restant subit une transformation polymorphique lorsque la part en sorbitol dans le mélange augmente. On conservera le mélange constitué de 70% de sorbitol pour le reste de cette étude car il permet facilement la quantification des phases cristallines grâce à l'intensité des raies de Bragg et permet également d'observer le halo de diffusion caractéristique de l'amorphe. L'objectif ici est le même que pour le mélange sorbitol/HCT, soit l'étude de la cinétique de coamorphisation du sorbitol avec le PVP et l'étude

de la cinétique de transformation polymorphique du sorbitol cristallin dans le but de montrer que l'amorphisation précède la transformation polymorphique.

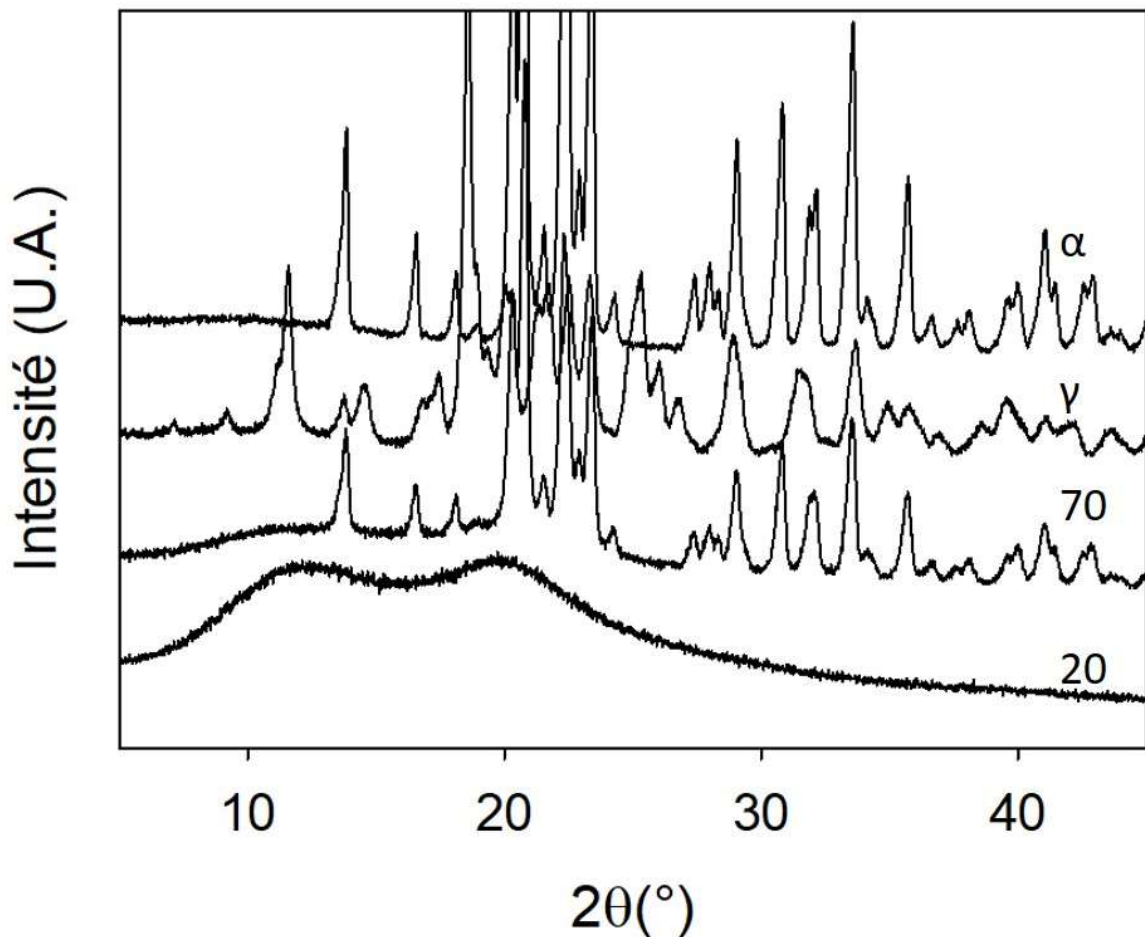


Figure 74: Diffractogrammes de mélanges PVP-Sorbitol de différentes compositions enregistrés après 48 heures de broyage. La part de sorbitol dans le mélange correspondant à chaque diffractogramme est indiquée sur la figure.

*Les diffractogrammes des formes  $\gamma$  et  $\alpha$  ont été ajoutés afin de mettre en évidence la phase présente.*

### VI.2.2. Cinétique de transformation du mélange sorbitol/PVP 70:30

Pour étudier la cinétique de transformation du sorbitol au cours du broyage d'un mélange sorbitol/PVP, des mélanges physiques sorbitol  $\gamma$  /PVP, 70 :30, ont été soumis à des broyages

de durée variant de 0 à 48h. Ils ont ensuite été analysés par diffraction des rayons X pour en déterminer la composition structurale, c'est-à-dire les fractions de sorbitol dans les formes  $\alpha$ ,  $\gamma$  et amorphe. Les diffractogrammes correspondants sont présentés en Figure 75. De 0 à 7 heures de broyage, le diagramme de diffraction ne subit aucune évolution majeure. Les seuls pics de Bragg observables sont ceux de la forme  $\gamma$ . On note simplement un léger élargissement des raies de Bragg signalant une réduction de la taille des cristallites. Après 13 heures de broyage, des pics de Bragg caractéristiques de la forme  $\alpha$  commencent à apparaître tandis que ceux de la forme  $\gamma$  diminuent en intensité. Cela est signe du début de la transformation polymorphique  $\gamma \rightarrow \alpha$ . Après 31 heures de broyage les pics de Bragg caractéristiques de la forme  $\gamma$  ont disparu et il ne reste que les pics de Bragg caractéristiques de la forme  $\alpha$ . Cela indique que la transformation est totale. Aucune évolution supplémentaire n'est détectée au-delà de 31 heures de broyage.



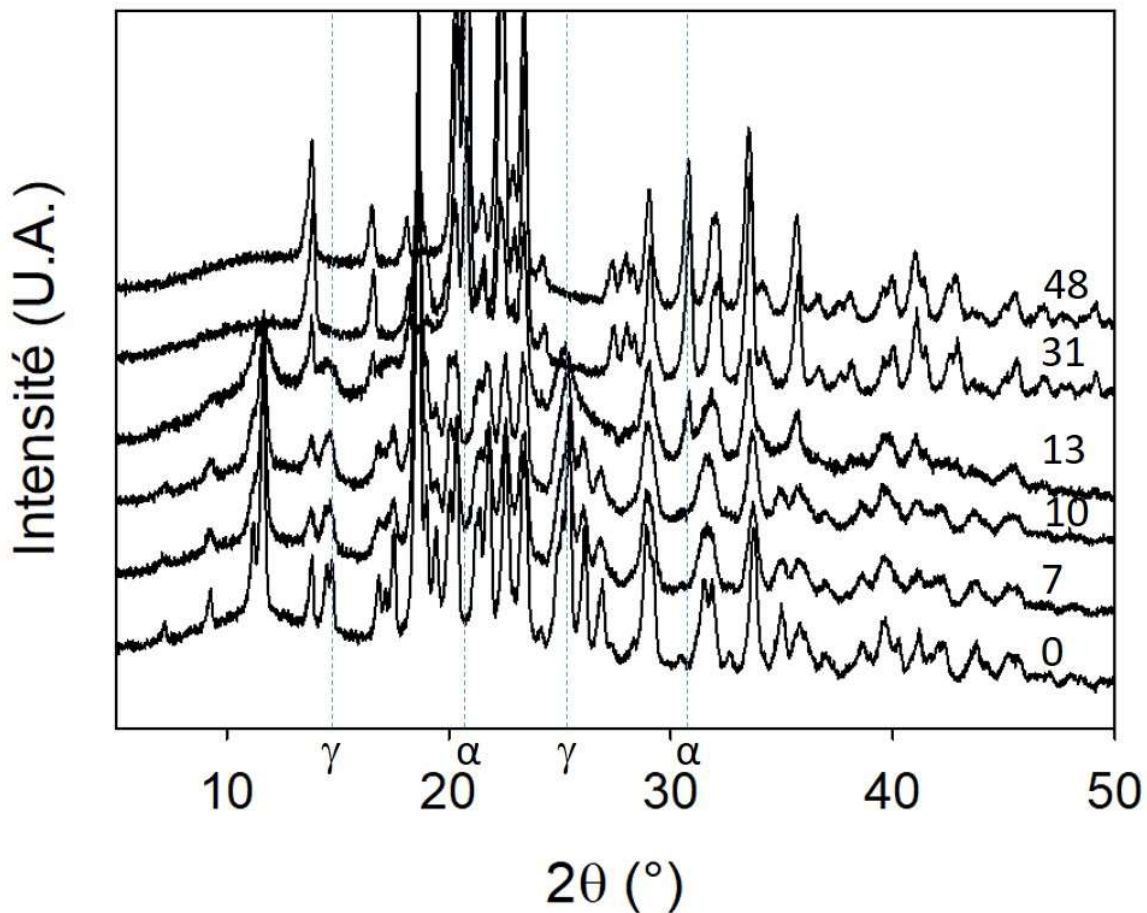


Figure 75: Diffractogrammes du mélange sorbitol PVP 70/30 enregistrés après différents temps de broyage allant de 0 à 48 heures.

L'analyse de ces diffractogrammes par la méthode de Rietveld a permis la quantification de l'évolution temporelle des différentes phases du sorbitol au cours du broyage. Cette quantification a été réalisée de la même façon que dans la partie précédente avec le mélange sorbitol/HCT. L'évolution temporelle de la fraction de sorbitol amorphe au cours du cobroyage est représentée en Figure 76. On constate ici que le processus de coamorphisation intervient très tôt dans le broyage, dès la première heure, suite à quoi la part de sorbitol amorphe n'évolue plus. Cette amorphisation se termine donc bien avant la fin de la période d'induction précédant la transformation polymorphique du sorbitol. Aucune transformation polymorphique n'a été

détectée avant la fin du temps d'induction (10h). Cela indique que durant ce temps d'induction, l'amorphisation du sorbitol sous broyage est contrebalancée par une recristallisation rapide vers la forme  $\gamma$ . Au-delà du temps d'induction, l'apparition de la forme  $\alpha$  se fait au détriment de la forme  $\gamma$ . Le déclenchement spontané de la transformation vers la forme  $\alpha$  est similaire à celui observé lors de la transformation sous broyage du sorbitol pur, mais également du mélange sorbitol/HCT. On peut donc supposer que son origine est de même nature et expliquée à l'aide du modèle présenté au chapitre IV.

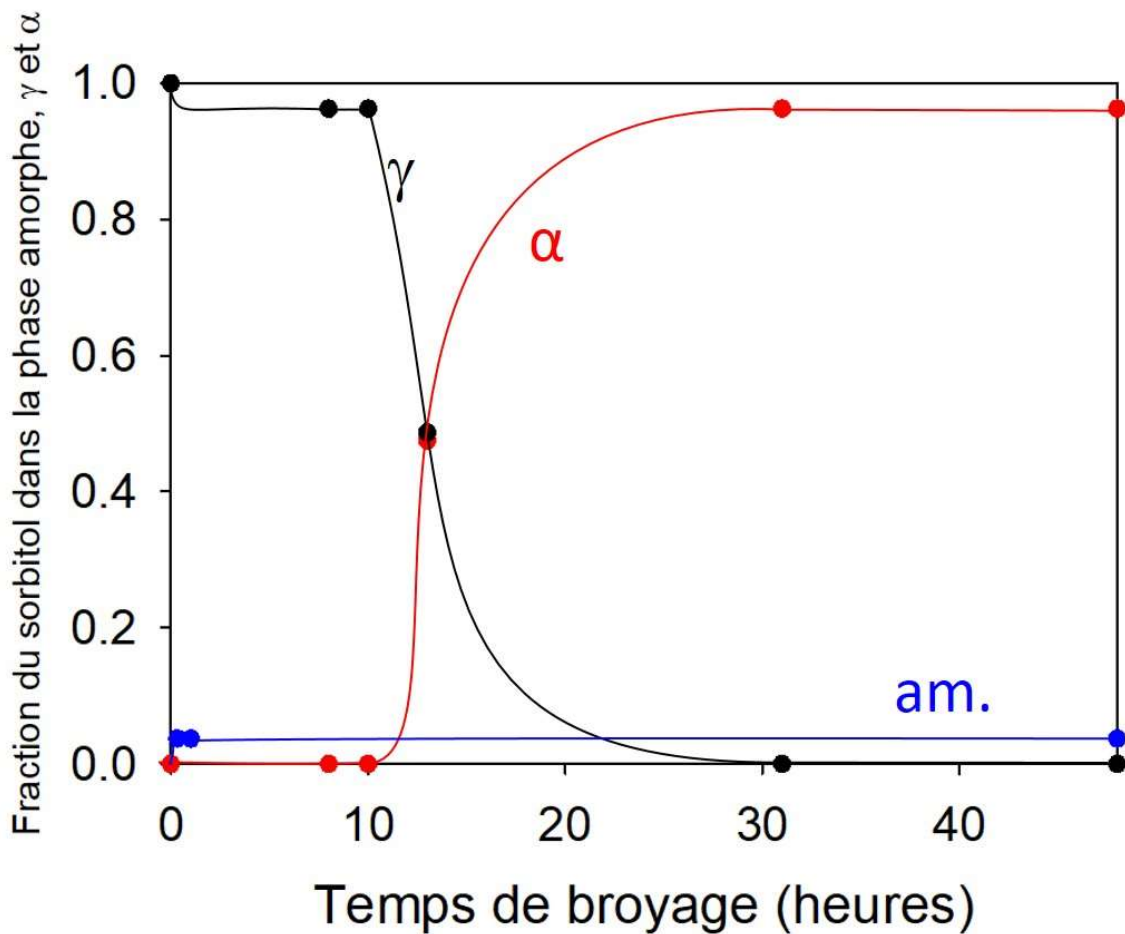


Figure 76: Évolution des fractions de sorbitol dans les formes  $\alpha$  (rouge),  $\gamma$  (noir) et amorphe (bleu) au cours du broyage. Les traits pleins sont des guides pour l'œil.

Les cinétiques de transformation des mélanges sorbitol/HCT et sorbitol/PVP sont donc extrêmement similaires. On retrouve en particulier les trois étapes caractéristiques identifiées dans le cas du mélange sorbitol / HCT :

- (i) Une étape de coamorphisation où le sorbitol amorphisé par broyage se mélange au PVP pour donner un alliage moléculaire de haut Tg empêchant la recristallisation du sorbitol amorphe. Cet effet stabilisant diminue cependant rapidement avec la diminution du Tg de l'alliage au fur et à mesure de son enrichissement en sorbitol.
- (ii) Une étape où l'amorphisation du sorbitol est contrebalancée par une recristallisation rapide vers la forme  $\gamma$ . Ce processus commence lorsque le Tg de l'alliage formé au cours de l'étape (i) est suffisamment bas pour permettre la recristallisation du sorbitol amorphisé. Cette recristallisation se produit préférentiellement vers la forme  $\gamma$  en raison de la mise en contact des grains amorphisés avec les nombreuses cristallites  $\gamma$  encore présentes dans l'échantillon. Ce mécanisme génère un état stationnaire métastable correspondant à la phase d'induction.
- (iii) Une étape montrant une transformation effective  $\gamma \rightarrow \alpha$  occasionnée par une recristallisation préférentielle des fractions amorphisées, non plus vers la forme  $\gamma$ , mais vers la forme  $\alpha$ . Ces phénomènes étant similaires à ceux observés sur la cinétique sorbitol/HCT, l'interprétation que l'on peut en faire dans le cadre du modèle développé en chapitre IV est la même que pour celle du mélange sorbitol/HCT (cf paragraphe VI.1.4).

### VI.3 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons étudié en détail les évolutions structurales du sorbitol  $\gamma$  lors d'opérations de cobroyage avec du HCT amorphe. Les résultats ont révélé deux comportements différents en fonction de la composition du mélange. Ces comportements apportent, tous deux, des informations importantes concernant la transformation polymorphique  $\gamma \rightarrow \alpha$  du sorbitol pur sous broyage présentée au chapitre IV.

Pour les faibles compositions en sorbitol ( $X_{\text{sorb}} < 0.30$ ) le cobroyage du mélange physique sorbitol  $\gamma$  / HCT conduit à un alliage amorphe homogène. Cette coamorphisation se produit sans aucune transformation apparente du sorbitol vers la forme  $\alpha$ . Cela indique clairement que lors des chocs mécaniques le sorbitol  $\gamma$  subit en premier lieu une amorphisation. La transformation polymorphique du sorbitol sous broyage vue au chapitre IV fait donc bien intervenir une étape d'amorphisation transitoire, trop rapide pour être observée en temps réel. Dans le cas du cobroyage, cet amorphe transitoire se combine au HCT pour former un alliage amorphe de haut  $T_g$  qui gêne (voire empêche) sa recristallisation. Cela augmente sa durée de vie et permet sa détection.

Pour les fortes compositions en sorbitol ( $X_{\text{sorb}} > 0.30$ ) le cobroyage conduit à un matériau hétérogène constitué de cristallites de sorbitol  $\alpha$  dispersées dans un alliage HCT/sorbitol. Nous avons pu montrer que ce changement de comportement est dû à l'effet plastifiant du sorbitol qui fait baisser la température de transition vitreuse de l'alliage formé en priorité lors du cobroyage. Cette plastification augmente la mobilité du sorbitol coamorphisé et permet finalement sa recristallisation lorsque le  $T_g$  de l'alliage approche la température de broyage. Cette recristallisation s'opère vers la forme  $\alpha$  et vient contrebalancer la coamorphisation mécanique pour donner un état physique stationnaire.

De plus, la transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  se produisant lors du cobroyage avec HCT s'opère sur une échelle de temps notablement plus longue que dans le cas du sorbitol pur. Cette échelle de temps plus longue, provient à la fois de l'allongement du temps d'induction et du ralentissement de l'étape de transformation effective qui le suit. Ces deux changements temporels peuvent être expliqués dans le cadre du modèle de transformation polymorphique présenté au chapitre IV. En effet, la présence de grains d'alliage amorphes dans le voisinage immédiat des cristallites de sorbitol se fait au détriment de cristallites  $\alpha$ . De ce fait, la probabilité que la recristallisation d'une cristallite amorphisée par un choc mécanique se produise vers la forme  $\alpha$  diminue, puisque le nombre de cristallites premiers voisins de la même nature est plus faible. Cette probabilité plus faible rend plus difficile la formation d'un amas stable et conduit, de ce fait, à

un temps d'induction plus long. Pour la même raison, les conversions de cristallites  $\gamma$  en cristallites  $\alpha$  à l'interface de cet amas seront moins fréquentes, ralentissant ainsi la transformation globale de l'échantillon.

Ces observations ont été confirmées sur les mélanges sorbitol/PVP. Pour les faibles compositions en sorbitol ( $X_{\text{sorb}} = 0.2$ ), on obtient un alliage amorphe homogène. Pour les fortes compositions en sorbitol ( $X_{\text{sorb}} = 0.7$ ), on observe une transformation polymorphique  $\gamma \rightarrow \alpha$  du sorbitol avec un temps d'induction plus long et une vitesse de transformation effective plus lente que dans le cas du sorbitol pur. À nouveau, ces observations sont expliquées dans le cadre du modèle développé au Chapitre IV.

L'ensemble de ces résultats indique donc que la transformation polymorphique  $\gamma \rightarrow \alpha$  du sorbitol pur sous broyage n'est pas directe, mais qu'elle fait intervenir au contraire une étape d'amorphisation transitoire immédiatement suivie d'une étape de recristallisation rapide. C'est l'enchaînement extrêmement rapide de ces deux étapes qui donne l'apparence d'une transformation directe.

## Conclusion générale et perspectives



Cette thèse a été réalisée dans le but de mieux comprendre les mécanismes physiques à l'origine des transformations ayant lieu sous broyage, en particulier les amorphisations et les transformations polymorphiques. Pour cela, nous avons eu l'idée originale d'étudier en détail les cinétiques de ces transformations qui sont le reflet direct des mécanismes qui les gouvernent. Les composés étudiés ont été judicieusement choisis en fonction de leur température de transition vitreuse et de la nature de leurs transformations observées sous broyage.

Dans ce contexte, nous avons tiré parti de la très haute température de transition vitreuse de l'hydrochlorothiazide ( $T_g = 110^\circ\text{C}$ ) pour étudier la cinétique d'amorphisation de ce composé sur un vaste domaine de température sous  $T_g$ . Les résultats indiquent que cette cinétique devient rapidement indépendante de la température de broyage lorsque la mobilité moléculaire de l'amorphe généré ne permet plus sa recristallisation. Cela montre clairement que les cinétiques d'amorphisation sous broyage résultent d'une compétition entre une amorphisation effective due aux chocs mécaniques et la restauration d'un ordre cristallin d'origine thermique. Ce résultat permet également de montrer que la faculté amorphisation plus rapide notoirement attribuée au cryobroyage n'est pas à proprement parler due à une amorphisation mécanique plus efficace, mais plutôt à une restauration de l'ordre cristallin quasi inexistante.

Deux cinétiques de transformations polymorphiques ont été étudiées : celle du sorbitol et celle de la glycine. Le suivi structural et microstructural de ces matériaux au cours du broyage a montré que ces transformations impliquent une étape d'amorphisation transitoire suivie d'une étape de recristallisation rapide. La nature de cette recristallisation est par ailleurs dépendante de l'environnement cristallin des grains amorphisés et s'effectue prioritairement vers la forme cristalline prépondérante. Des expériences d'ensemencement originales ont montré que ce comportement s'apparente à un mécanisme de nucléation croissance à l'échelle du grain, et qu'il est à l'origine du temps d'induction des transformations polymorphiques sous broyage. La modélisation de ce mécanisme complexe et sa simulation ont permis de reproduire correctement



les principaux caractères de ces transformations, confirmant ainsi le mécanisme proposé. De plus, les formes polymorphiques impliquées dans la transformation du sorbitol forment un ensemble monotrope alors que celles impliquées dans la transformation de la glycine forment un ensemble énantiotrope pour lequel une transformation directe entre les deux polymorphes est potentiellement possible. Il est intéressant de remarquer que cette différence ne semble pas avoir de répercussion fondamentale sur le mécanisme de transformation sous broyage et, en particulier, sur l'existence d'une amorphisation transitoire.

Dans le but de confirmer la présence d'un amorphe transitoire lors de la transformation polymorphique, l'étude des mélanges sorbitol/HCT et sorbitol/PVP, a été réalisée. L'objectif de ces mélanges était d'utiliser un composé amorphe (le HCT ou le PVP) de haut Tg permettant de stabiliser le sorbitol amorphe transitoire obtenu lors de la transformation polymorphique du sorbitol. Les cinétiques d'amorphisation et de transformation polymorphique du sorbitol ont ainsi pu être suivies au cours du broyage. Lorsque la part de sorbitol présente dans le système est faible (<30 % du mélange), il est possible de coamorphiser totalement le sorbitol présent dans le mélange par broyage. Lorsque la part du sorbitol dans le mélange est plus élevée, on observe une amorphisation partielle du sorbitol puis une transformation polymorphique de la partie cristalline restante. L'étude cinétique de cette transformation montre donc que l'étape de transformation polymorphique ne débute que lorsque l'étape de coamorphisation est achevée. Le changement de régime se produit lorsque l'effet plastifiant du sorbitol sur le mélange ne permet plus d'empêcher la recristallisation des fractions de sorbitol amorphisés. Le premier point dégagé de la cinétique de transformation polymorphique est que le temps nécessaire à la transformation totale  $\gamma \rightarrow \alpha$  du sorbitol est sensiblement plus long que dans le cas du sorbitol seul. Le deuxième point est que la coamorphisation du sorbitol, que ce soit avec le PVP ou l'HCT est extrêmement rapide. Ces deux points s'expliquent aisément à l'aide du modèle développé pour le sorbitol, en impliquant donc un amorphe transitoire lors de la transformation. La possibilité de coamorphiser tout le sorbitol lorsque celui-ci est présent en faible quantité dans le mélange prouve clairement que le sorbitol subit une amorphisation sous broyage.

L'ensemble des résultats prouve donc que lors du broyage, les cristallites de sorbitol  $\gamma$  s'amorphisent lors de l'impact, puis recristallisent vers la forme polymorphique métastable  $\alpha$ , ce qui entraîne la transformation polymorphique  $\gamma \rightarrow \alpha$  du sorbitol.

Les résultats obtenus dans le cadre de cette thèse contribuent donc à mieux comprendre les mécanismes qui gouvernent les transformations des matériaux moléculaires à l'état solide sous broyage mécanique. Ils montrent en particulier que ces transformations résultent systématiquement d'une compétition entre un mécanisme d'amorphisation permanent et un mécanisme de recristallisation dont la nature dépend à la fois de la température de broyage  $T_{br}$  et des spécificités du polymorphisme cristallin du matériau (Figure 77) :

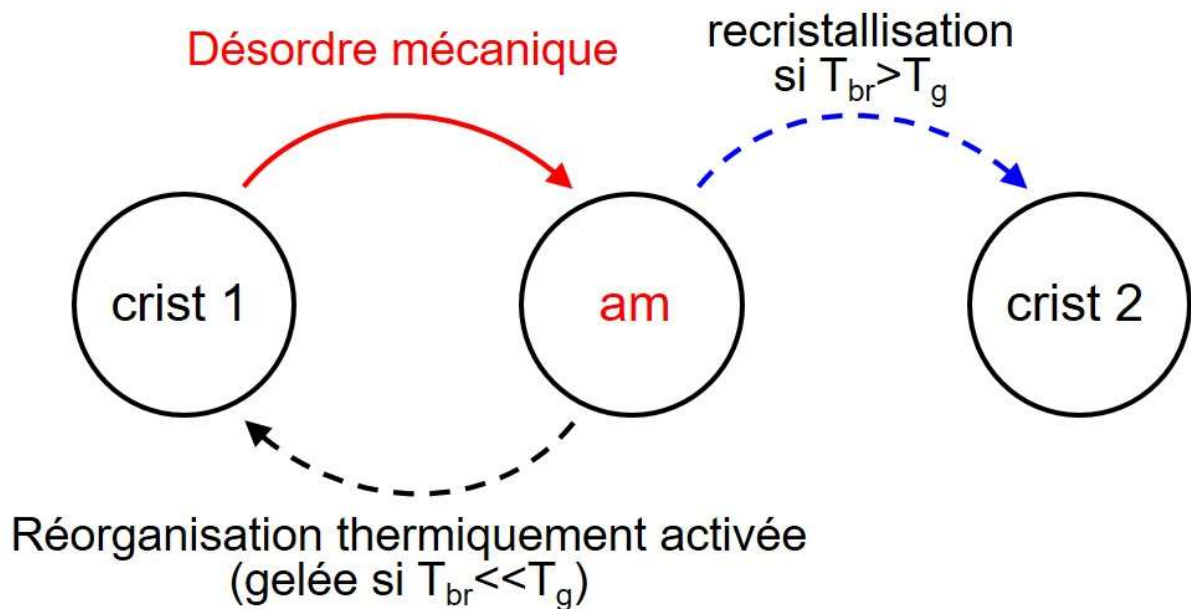


Figure 77: Représentation schématique des différentes transformations d'état physique pouvant survenir lors d'une opération de broyage

- Si le broyage s'effectue sous  $T_g$ , la recristallisation est inopérante et une amorphisation totale est observée.

- Si le broyage s'effectue au-dessus de  $T_g$ , l'amorphe généré par le broyage recristallise au fur et à mesure du broyage. Cela peut conduire, soit à une transformation polymorphique si la recristallisation s'opère vers un nouveau polymorphe, soit à une absence apparente de transformation si la recristallisation s'opère vers la forme cristalline de départ.

Les conclusions énoncées dans cette thèse nous permettent d'envisager les perspectives suivantes :

- Si la présence d'un amorphe transitoire a pu être mise en évidence dans le cas de la transformation polymorphique du sorbitol, il serait intéressant de le mettre en évidence sur d'autres composés via la méthodologie développée ici (détermination de la cinétique de transformation simple, expériences d'ensemencement, mélange d'un principe actif donné en différentes proportions avec un amorphe, temps de broyages très longs, quantification de la phase amorphe par la méthode de l'étalon externe). En particulier, il pourrait être nécessaire de s'intéresser à des d'autres composés présentant une transformation sous broyage tels que le modafinil<sup>1</sup>, l'indométacine<sup>2</sup>, ou la sulfamerazine<sup>3</sup>. Il serait nécessaire d'apporter une attention particulière au caractère monotrope ou énantiotrope de la transformation afin d'observer son influence sur les mécanismes sous-jacents. Cela permettrait de généraliser le modèle développé dans cette thèse.
- Etant donné l'importance capitale de la température de transition vitreuse sur l'état structural du matériau après broyage, et la commercialisation récente d'appareils permettant de faire varier facilement cette température de broyage, il pourrait être particulièrement intéressant de réaliser les cinétiques de certains composés à différentes températures, plus ou moins éloignée de leur température de transition vitreuse. Il serait alors possible de jouer sur la mobilité de l'amorphe formé sous broyage et donc sur sa vitesse de recristallisation. Il serait également possible de se placer de part et d'autre de la transition vitreuse, voir extrêmement proche de celle-ci pour observer l'influence de

ce paramètre à la fois sur les cinétiques de transformations, mais aussi sur l'état structural des phases formées. De telles analyses nécessiteraient toutefois une analyse structurale du matériau relativement rapide après broyage.

- L'étude de ces transformations polymorphiques par broyage in-situ serait également un avantage majeur pour ce genre d'étude. Cela permettrait notamment de s'affranchir du temps nécessaire à la préparation de l'échantillon avant analyse par diffraction X par exemple et de mettre en évidence des phénomènes qui échappaient jusque-là à l'analyse en raison des temps d'acquisition relativement long. De telles analyses ne pourraient être réalisées qu'à l'aide du rayonnement synchrotron, comme pour celle réalisée par Martinetto et al<sup>4</sup>. Dans le cadre du mannitol. La haute résolution et la forte sensibilité des lignes synchrotron serait nécessaire dans le but observer l'amorphe transitoire malgré sa durée de vie extrêmement courte. Elle permettrait également de suivre finement les évolutions de tailles de cristallites ou de mettre en évidence l'existence de phase intermédiaire transitoire avant la stabilisation du matériau dans sa forme finale après broyage. De telles analyses seraient par exemple particulièrement indiquées dans le cas de la glycine, où il est délicat de discriminer les différentes étapes de la transformation puisque celle-ci a lieu en moins de deux heures.

## Références

1. Linol J, Morelli T, Petit MN, Coquerel G. Inversion of the relative stability between two polymorphic forms of ( $\pm$ ) modafinil under dry high-energy milling: Comparisons with results obtained under wet high-energy milling. In: *Crystal Growth and Design*. Vol 7. American Chemical Society ; 2007:1608-1611. doi:10.1021/cg0700723
2. Otsuka M, Kaneniwa N. A kinetic study of the crystallization process of noncrystalline indomethacin under isothermal conditions. *Chem Pharm Bull*. 1988;36(10):4026-4032. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0023743976&partnerID=40&md5=70b97b85d2fd921b9e66ac7427255aaf>.
3. MacFhionnghaile P, Hu Y, Gniado K, Curran S, McArdle P, Erxleben A. Effects of ball-milling and cryomilling on sulfamerazine polymorphs: A quantitative study. *J Pharm Sci*. 2014;103(6):1766-1778. doi:10.1002/jps.23978
4. Martinetto P, Bordet P, Descamps M, Dudognon E, Pagnoux W, Willart J-FO. Structural Transformations of D-Mannitol Induced by in Situ Milling Using Real Time Powder Synchrotron Radiation Diffraction. 2017. doi:10.1021/acs.cgd.7b01283

## Annexe 1 : Code Matlab des simulations

```
size1=20; % taille selon x
size2=20; % taille selon y
size3=20; % taille selon z
nbstep=400; % nombre de pas de temps
size=size1*size2*size3; % nombre de cellules dans le volume
count=zeros(nbstep+1,1); % compteur
site=zeros(size,1); % vecteur de rangement
v=zeros(size,6); % matrice des voisins
fid=fopen('resultens.txt','w');
ens=15; % part ensemencée souhaitée
start=0;
count(1)=ens;
block6=0;
% boucle d'ensemencement
while start<ens
    s=randi([1 size]);
    if site(s)==0
        start=start+(1/size*100);
    end
    site(s)=1;
end

% definition matrice voisin
for k = 1:size3
    for j = 1:size2
        for i = 1:size1
            l=curv2(i,j,k,size1,size2,size3);
            v(1,1)=curv2(i-1,j,k,size1,size2,size3); % gauche
            v(1,2)=curv2(i,j-1,k,size1,size2,size3); % haut
            v(1,3)=curv2(i+1,j,k,size1,size2,size3); % droit
            v(1,4)=curv2(i,j+1,k,size1,size2,size3); % bas
            v(1,5)=curv2(i,j,k+1,size1,size2,size3); % haut
            v(1,6)=curv2(i,j,k-1,size1,size2,size3); % bas
        end
    end
end
% corps
for m = 1:nbstep
    s=randi([1 size], 1, size);
    for k= 1:size
        p=rand();
        som=0;
        for i= 1:6
            q=site(v(s(k),i));
            som = som + q;
        end

        if som<3;
            if p<0.05;
```

```

        site(s(k))=1;
    else
        site(s(k))=0;
    end
else
    if p<0.98;
        site(s(k))=1;
    else
        site(s(k))=0;
    end
end
end
count(m+1)=0;
for i= 1:size
    count(m+1)=count(m+1)+site(i);
end
count(m+1)=count(m+1)/size*100;
end

% affichage resultat
fprintf(fid, '%i\t', count);
fclose(fid);

```

## **Kinetics and mechanism of polymorphic transformation of sorbitol under mechanical milling**

Anthony Dupont, Mathieu Guerain, Florence Danède, Laurent Paccou, Yannick Guinet

Alain Hédoux and Jean-François Willart\*

Univ. Lille, CNRS, INRAE, Centrale Lille, UMR 8207

UMET - Unité Matériaux et Transformations, F-59000 Lille, France

*\*Corresponding author: jean-francois.willart@univ-lille.fr*

### **ABSTRACT:**

In this paper, we present a kinetic investigation of the polymorphic transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  of sorbitol under milling in the objective to identify the microscopic mechanisms that govern this type of solid-state transformation. The milling was performed with a high energy planetary mill and the milled material was analysed by DSC, PXRD and Raman spectrometry. The



transformation kinetics was found to be sigmoidal with a noticeable incubation time. Moreover, this incubation time was shown to shorten rapidly when seeding the initial form  $\gamma$  with the final form  $\alpha$ . The origin of the incubation period and its evolution upon seeding are puzzling as polymorphic transformations induced by milling are not expected to occur through a nucleation and growth process. To explain these puzzling kinetic features, we propose a two-step transformation mechanism involving local amorphisations due to the mechanical impacts, immediately followed by rapid recrystallizations of the amorphized fractions. The key point of the mechanism is that recrystallizations are oriented towards the forms  $\gamma$  or  $\alpha$ , depending on the crystalline form of neighbouring crystallites. This mechanism has been validated by numerical simulations which were able to reproduce all the experimental kinetic features of the polymorphic transformation (kinetic law and effects of seeding) upon milling.

## 1. INTRODUCTION

It is now well recognized that mechanical milling can induce amorphizations or polymorphic transformations of pharmaceuticals<sup>1,2</sup>. Interestingly, these transformations occur in the solid state so that they can be used to drive drugs into specific physical states which could hardly be obtained by other processing techniques using melting and dissolution stages. Milling can be used, for instance, to amorphize drugs without chemical changes<sup>3,4</sup> (mutarotation, thermal degradation...), to produce glass solutions without using solvents<sup>5-7</sup>, to produce glass solutions of immiscible compounds<sup>8</sup>, to explore the polymorphism of drugs<sup>9-11</sup>, to form co-crystals<sup>12-15</sup>... However, we also have to be aware that milling is widely used in the manufacturing processes to handle the microstructure of drug powders<sup>16-20</sup> and in particular to reduce the particle size. In this case, it can thus induce undesired physical state transformations which can modify the therapeutic properties of drugs. As a result, whether we want to induce or avoid them, transformations under milling must be fully understood to be perfectly controlled.

In the last decades many investigations have been dedicated to the rationalization of milling induced transformations<sup>2,21</sup>. They have shown the key role of some milling parameters like the milling temperature<sup>22,23</sup>, the milling intensity<sup>24</sup> and the milling atmosphere<sup>25</sup> on the nature of the transformations induced by milling. From a general point of view, it appears that the nature of the transformation is mainly driven by the relative position of the milling temperature with respect to the glass transition temperature ( $T_g$ ) of the material<sup>26,27</sup>. Amorphizations mainly occur when the milling is performed below the glass transition temperature ( $T_g$ ) of the material<sup>23,28-31</sup> while polymorphic transformations generally occur when the milling is performed above  $T_g$ <sup>32-34</sup>.

While macroscopic parameters driving amorphizations and polymorphic transformations upon milling are quite clearly identified, little is known about the microscopic mechanisms by which these two types of transformations operate. The difficulty mainly arises from the heterogeneous character of the powder during the transformation<sup>35</sup>. For instance, in the case of ball milling,

the transformation of a grain generally requires several impacts which occur randomly during the milling process. Moreover, the physical state generated upon milling is generally not the most stable so that physical transformations toward a more stable state can possibly occur during the laps time between two mechanical shocks. For instance, it is not yet clear if polymorphic transformations induced by milling occur directly or if they involve, on the contrary, a transient amorphization stage<sup>26</sup> immediately followed by a rapid recrystallization. Interestingly, all this complexity must have a direct repercussion on the kinetics of milling induced transformations<sup>36</sup>. As a result, detailed analysis of these kinetics can potentially enlighten the microscopic mechanisms of these transformations. Up to now, only few kinetics of transformation have been reported in the literature but their inspection already suggests interesting comments. As sketched in figure 1, it appears that amorphization kinetics, generally obey an exponential relaxation law (e.g. trehalose<sup>37</sup>, chlorhexidine<sup>9</sup>, dexamethasone<sup>10</sup>, lactulose<sup>38</sup>...) while kinetics of polymorphic transformations have generally a sigmoidal shape characterized by a long incubation time preceding a fast transformation stage (e.g. mannitol<sup>32</sup>, chloramphenicol palmitate<sup>39</sup>...). The origin of this striking difference remains an open question. Moreover, the physical mechanisms which are responsible for the quite long incubation preceding the polymorphic transformations are not yet understood. Investigations of these striking kinetic features are thus expected to provide interesting information concerning the microscopic mechanisms which govern these transformations.

In this paper, we present experimental and numerical investigations of the kinetics of the milling induced polymorphic transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  of sorbitol which was detected in previous papers<sup>40,41</sup>. The nature of this transformation is coherent with the fact that sorbitol has a glass transition ( $T_g = -3^\circ\text{C}$ <sup>42,43</sup>) located noticeably below the milling temperature (RT). The forms  $\gamma$  and  $\alpha$  have the advantage to be characterized by well separated melting points and noticeably different crystalline structures so that the structural evolution of sorbitol upon milling can be followed easily and accurately by both calorimetric (DSC) and structural (XRD and RAMAN) techniques. The main objective is here to precise the microscopic mechanisms which govern the transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  upon milling. In particular, two open questions are addressed: (i)

Does this polymorphic transformation involves a transient amorphization stage? (ii) What is the origin of the induction period which precedes the effective transformation and gives the kinetics a sigmoidal shape? The experimental investigations were performed by DSC, XRD and Raman spectroscopy. The numerical investigations were performed by simulation of a phenomenological model<sup>32</sup> which captures the essential features of both the experimental system and the milling perturbation.

## 2. EXPERIMENTALS

**$\gamma$ -sorbitol** was purchased from SIGMA Aldrich (purity higher than 99.5%) and used without further purification.

**Ball milling** was performed in a high energy planetary mill (Pulverisette, 7-Fritsch) at room temperature. We used ZrO<sub>2</sub> milling jars of 43 cm<sup>3</sup> with seven balls (diameter 15 mm) of the same material. The rotation speed of the solar disk was set to 400 rpm which corresponds to an average acceleration of the milling balls of 5 g ( $g = 9.81 \text{ m.s}^{-2}$  is the acceleration of gravity). We took care to alternate milling periods (10 min) with pause periods (5 min) in order to limit the mechanical heating of the sample.

**Powder X-ray diffraction (PXRD)** experiments were performed with a Panalytical XPert PRO diffractometer (Almlo, The Netherlands), equipped with a copper X-ray tube ( $\lambda=0.15406 \text{ nm}$ ) and a linear detector allowing acquisition of diffraction pattern from  $2\theta= 4^\circ$  to  $2\theta= 35^\circ$  with a scan step of  $0.0167^\circ/\text{s}$ . Powders are placed in a rotating aluminium sample holder (13 mm diameter and 2 mm depth) in rotation (15 rpm) to improve statistics.

Structural analyses were carried out using the Rietveld method<sup>44</sup> on each diffraction diagram. It consists in calculating a theoretical diffraction pattern that best fits experimental data. Starting

from a reference structure<sup>45,46</sup>, a refinement of the various parameters of the simulated function is performed in order to minimize the weighted profile R-factor ( $R_{wp}$ ) defined by Equation (1):

$$R_{wp} = \left[ \frac{\sum_i [w_i (I_i^{exp} - I_i^{sim})^2]}{\sum_i (w_i I_i^{exp})^2} \right]^{1/2} \quad \text{with } w_i = \frac{1}{\sqrt{I_i^{exp}}} \quad (1)$$

where  $I_i^{exp}$  is the intensity of the experimental diffraction pattern at point  $i$  along the diffraction pattern and  $I_i^{sim}$  is the intensity of the simulated diffraction pattern at point  $i$ , depending on the crystal structure (lattice parameters, atomic positions...). For details on the simulation of the diffraction pattern, see ref<sup>44</sup>. It is generally considered that a  $R_{wp}$  ratio below 10 % is acceptable<sup>44</sup>. The position and the shape of Bragg peaks depend on lattice parameters and structural defects. In particular, the width of the diffraction peaks is the parameter that contains information about the average crystallite size and the microstrain of constitutive crystallites. These structural parameters can be included in the simulation profile and optimized to match the experimental diagram. For each diagram, two refinements were performed from slightly different starting parameters to evaluate the robustness of the resulting solution. The reference structures and the starting parameters  $I_i^{sim}$  used for the calculation are those determined by Rukiah et al.<sup>45</sup> for the  $\gamma$  form and Park et al.<sup>46</sup> for the  $\alpha$  form. Both structures are orthorhombic and their lattice parameters are reported in the Table 5. Rietveld analyses were carried out with the MAUD<sup>47</sup> software on the whole diagram. The Bragg peak profile corresponding to the instrumental resolution, was independently determined with the Rietveld analysis using NAC and silicon references. It was then implemented in MAUD and used to determine the structural composition of sorbitol ( $\alpha$  and  $\gamma$ ) during the milling process.

**Differential scanning calorimetry (DSC)** experiments were performed with a Q200 microcalorimeter of TA Instruments (Guyancourt, France). During all the measurements, the calorimeter head was flushed with highly pure nitrogen gas. Temperature and enthalpy readings were calibrated using pure indium at the same scan rates used in the experiments. All heating

DSC scans reported in the figures were performed at the rate of 2°C/min. The samples have been placed in open pans (pans with no lid) to allow any water absorbed during the milling process to evaporate upon heating. Small sample size (typically 4 mg) was used to improve the resolution and the thermal conductivity. Thermograms were analysed using the "Universal Analysis" Software from TA Instruments.

**Raman spectroscopy** experiments were performed using a InVia Renishaw micro-Raman spectrometer. The laser line (785 nm line from a Renishaw laser diode) was focused on the powder sample via a Leica X50 objective providing the signal within a volume of about 250  $\mu\text{m}^3$ . The acquisition time for collecting Raman spectra in the molecular fingerprint region (800 – 1500  $\text{cm}^{-1}$ ) was typically 60 s. Spectra were baseline corrected and normalized by the integrated intensity of the most intense and isolated band of the spectral region around 880  $\text{cm}^{-1}$ .

**Numerical simulations** were performed with a PC and the code was written in visual basic using the Visual Studio software.

### 3. RESULTS AND ANALYSIS

#### 3.1 KINETICS OF POLYMORPHIC TRANSFORMATION

Figure 2a shows X-ray diffraction patterns of sorbitol recorded after different milling times ( $t_m$ ) ranging from 0 to 300 min. At  $t_m = 0$  min the diffractogram only shows the Bragg peaks characteristic of the form  $\gamma$  of sorbitol. From  $t_m = 0$  to 90 min there is no change in the X-ray diffraction pattern. There are in particular no new Bragg peaks nor any extra background. This indicates that neither polymorphic transformation nor significant amorphization induced by the milling process can be detected during this milling period. However, one can note a slight broadening of the Bragg peaks signalling a slight reduction of the size of the crystallites which constitute the powder grains. From  $t_m = 90$  to 180 min we observe the progressive disappearance of Bragg peaks associated with the  $\gamma$  form and the development of new Bragg peaks characteristic of the metastable polymorphic form  $\alpha$ . This indicates that a polymorphic transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  has occurred during this milling period. At  $t_m = 180$  min, no more trace of the phase  $\gamma$  can be observed indicating that the conversion is complete. No more transformation could be detected for longer milling times (e.g. for  $t_m = 300$  min). Moreover, the form  $\alpha$  obtained by milling is unstable and thus expected to transform back toward the stable form  $\gamma$  after the end of the milling. However, this reverse transformation was found to be slow and no sign of form  $\gamma$  could be detected during the first 24 hours after the end of the milling. As a result, the reverse transformation  $\alpha \rightarrow \gamma$  during the milling pauses (5 min) and the time lag between the end of the milling and the analysis of the sample (20-30 min) is expected to have a negligible effect on the kinetics of the transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  induced by milling.

The heating DSC scans (+2°C/min) of milled compounds are reported in Figure 2b. The unmilled sample ( $t_m = 0$  min) shows an endotherm at  $T_m = 98.5$  °C corresponding to the melting of the form  $\gamma$ . The enthalpy of melting ( $\Delta H_m = 175$  J/g) is close to those previously reported in the literature<sup>48</sup>. From  $t_m = 0$  to 90 min, we observe a slight and progressive shift of the melting

peak toward the low temperatures and a slight decrease of the melting enthalpy. After 90 min of milling, the melting point is depressed by more than 5°C and  $\Delta H_m$  is lowered by about 20% (142 J/g) in regard to the non-milled sample. This behaviour is due to both a strong crystallite size reduction<sup>49</sup> and crystal defects generated by the milling process<sup>50</sup>. After 140 min of milling, the melting peak of the form  $\gamma$  drops while a second endothermic peak is clearly detected around 85°C. It corresponds to the melting of the form  $\alpha$ , previously detected in the X-ray diffraction experiments of figure 2a. It must be noted that the two endotherms are separated by a small exotherm attributed to the recrystallization of the freshly melted form  $\alpha$  toward the form  $\gamma$ . The overlapping of the three enthalpic events prevents an accurate determination of the fractions of forms  $\gamma$  and  $\alpha$  from their melting enthalpies. For longer milling ( $t_m > 140$  min), the melting peak of form  $\alpha$  further develops while that corresponding to form  $\gamma$  progressively vanishes. This confirms the polymorphic transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  previously detected by X-ray diffraction. After 180 min of milling the melting peak of form  $\gamma$  has totally disappeared indicating the completion of the transformation. The temperature and enthalpy of melting of form  $\alpha$  ( $T_m = 86.2$  °C,  $\Delta H_m = 168$  J/g) produced by milling are slightly lower than those previously reported in the literature for a non-milled sample<sup>48</sup>. This is due to the small crystallite size and crystal defects arising from the milling<sup>49,50</sup>. We can also note the disappearance of the intermediate recrystallization of the melt toward the form  $\gamma$  for milling times longer than 140 min. In fact, this recrystallization is expected to be facilitated by the presence of remaining  $\gamma$ -crystallites which act as seeds for crystallization. Since for increasing milling times the number of  $\gamma$ -crystallites decreases, the recrystallization propensity of the melt toward this phase upon heating also decreases and then vanishes.

The XRD patterns recorded during the 300 min milling process have been analysed thanks to the Rietveld method. The  $R_{wp}$  factors are systematically below 10 %, indicating the very good correlation between calculated and experimental diagrams, as it can be seen in the example of figure 3. This analyse gives directly access to the fractions of forms  $\alpha$  and  $\gamma$  after each milling time and thus, to the kinetics of the transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  as reported in figure 4. This kinetics



is characterized by an incubation time of nearly 120 min followed by a rapid transformation toward the form  $\alpha$  completed in less than one hour. This gives the kinetics a sigmoidal shape characteristic of polymorphic transformations induced by milling<sup>32</sup>.

The long incubation time which precedes the effective transformation is puzzling and its origin remains an open question. A few papers<sup>26,51-53</sup> have suggested that polymorphic transformations induced by ball milling involve a transient amorphization of impacted fractions, immediately followed by a fast recrystallization. Recently, it was proposed<sup>32</sup> that the nature of this recrystallization (toward the initial form or toward to final form) is driven by a seeding effect induced by the surrounding crystallites. The competition between the two kinds of recrystallization was shown to be responsible for a stationary state where a large fraction of crystallites of the starting form coexists with a small fraction of short living crystallites of the final form. This mechanism is expected to be responsible for the initial incubation time which characterizes kinetics of polymorphic transformations. The small fraction of short living crystallites of the final form present during the incubation time could be revealed and quantified in the case of the polymorphic transformation of mannitol<sup>32</sup>. This was done using synchrotron X-ray diffraction in the course of an in situ milling experiment (i.e. during the milling itself). The transformation then really starts when some crystallites of the final form accidentally group together to make a cluster. Such a clustering has a stabilizing effect since, in case of amorphization of one of them by a mechanical shock, its recrystallization is likely to occur toward the same crystalline form than that of neighbouring crystallites. This cluster will then favour the transformation of neighbouring crystallites of the starting form to rapidly induce a total conversion of the sample.

In the present case of sorbitol, no sign of the final form  $\alpha$  could be detected during the incubation stage. However, it is possible that the classical X-ray diffraction used for analysing the milled sample is not sensitive enough to detect such a small fraction of form  $\alpha$ . It is also possible that some reverse transformation of the form  $\alpha$  toward the more stable form  $\gamma$  occurs during the laps time between the sampling of the sample in the milling jar and its analysis by

PXRD making the form  $\alpha$  even more difficult to detect. To overcome these detection limits and reveal the presence of a tiny fraction of  $\alpha$ -crystallites during the incubation time, we have studied the kinetics of polymorphic transformation of sorbitol in physical mixtures of  $\gamma$  and  $\alpha$  forms. Figure 5 shows the kinetics of transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  determined by PXRD during the milling of physical mixtures of  $\gamma$ -sorbitol and  $\alpha$ -sorbitol (previously obtained by milling of pure  $\gamma$ -sorbitol). Two fractions of  $\alpha$ -sorbitol were used:  $X_\alpha = 0.2$  and  $X_\alpha = 0.4$ . Two interesting points can be noticed. First, the initial incubation time characteristic of the transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  strongly shortens for increasing initial fractions of form  $\alpha$ . This clearly indicates that the conversion of  $\gamma$ -crystallites is strongly facilitated by the presence of preexisting  $\alpha$ -crystallites in their surroundings. Acceleration of transformations due to an addition of seeds of the final form is quite frequent. For instance, it often occurs for crystallization of liquids or polymorphic transformations which are recognized to be governed by a nucleation and growth process. In that case, adding seeds suppresses the nucleation stage and thus accelerates the transformation kinetics. On the contrary, transformations induced by milling cannot be thought to be governed by a nucleation and growth process. As a result, the decrease of the incubation time upon seeding is puzzling and must have a different origin. The preexisting crystallites (seeds) are expected to increase the probability to form a stable cluster of  $\alpha$ -crystallites and thus reduce the time required for its formation, i.e. the incubation time. This strongly suggests that the transformation of the pure form  $\gamma$  (i.e. non-seeded – figure 5, black curve) is triggered by a small fraction of  $\alpha$  crystallites produced during the incubation stage, even if this fraction is too weak to give a direct X-ray diffraction signature. The second interesting point concerns the decrease of the initial fraction of form  $\alpha$  during the first 10 minutes of milling. This decrease is attributed to the fact that most of  $\alpha$ -seeds are not yet involved in a stable cluster, so that they are expected to be likely converted into the form  $\gamma$  after impact. So, both the decrease of the incubation time induced by seeding with form  $\alpha$ , and the disappearance of most of the seeds in the early milling stage can be understood in the frame of the proposed scenario. This scenario will be further detailed and strengthened by numerical simulations presented in the next section.

Moreover, the evolution of the average crystallite size of forms  $\gamma$  and  $\alpha$  during milling could be derived from the Rietveld analysis when their fraction in the sample was greater than 0.2. These evolutions are reported in Figure 4. It appears that the crystallite size of the form  $\gamma$  almost halves (100 nm to 60 nm) in the very beginning of the milling. It then remains constant during the incubation time and during the conversion stage toward  $\alpha$ . Interestingly, the  $\alpha$ -crystallites generated by the milling appear to be much larger than the  $\gamma$ -crystallites (milled or not). In fact,  $\alpha$ -crystallites are so large that the broadening of Bragg peaks due to their finite size is too small to determine this size with accuracy. However, it can be said with certainty that the average crystallite size of  $\alpha$ -crystallites is higher than 200 nm. The much larger size of  $\alpha$  crystallites compare to  $\gamma$  crystallites indicate that an  $\alpha$ -crystallite cannot arise from the mere conversion of a single  $\gamma$ -crystallite. The production of large  $\alpha$ -crystallites thus requires a redistribution of matter which can only be explained by a transient amorphization induced by mechanical impacts. Such an amorphous fraction can fuel the growth of  $\alpha$ -crystallites or allow the cold welding of two  $\alpha$ -crystallites through a coherent recrystallization between them. This latter mechanism was already reported<sup>36,54</sup> for the milling of metallic compounds. Moreover, transient amorphization during polymorphic transformations induced by milling was already detected in a few pharmaceutical compounds<sup>26,55</sup>. The evolution of the crystallite size (figure 4) thus strongly suggests that mechanical shock induce a transient amorphization of the impacted fractions immediately followed by rapid recrystallizations.

The transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  upon milling was also followed by Raman spectroscopy in an attempt to detect some signs of transformation toward the form  $\alpha$  during the incubation time. The Raman spectrum of a crystalline phase in the molecular fingerprint region is dependent on the symmetry of the molecular conformation and also on the crystalline symmetry of the molecular materials. As a consequence, Raman spectroscopy is very sensitive to detect structural changes in the physical state of the sample and to provide a very fast characterization of the material just after milling. In particular, sample preparation and analyses can be done within a few seconds instead of at least 20 minutes for X-ray diffraction

investigations. Such a fast investigation can thus limit any potential reverse transformation of the metastable form  $\alpha$  toward the stable form  $\gamma$  which could mask its formation during the incubation time. Figure 6 shows Raman spectra of the most intense Raman band of the molecular fingerprint region collected immediately after different milling times ranging from  $t_m=0$  to  $t_m=300$  min. At  $t_m=0$  min ( $\gamma$ -form), the band is located around  $880\text{ cm}^{-1}$  with a shouldering on the left-wing. Upon milling, the main component of the band decreases while the left shouldering develops, so that after 300 min of milling the band appears to be centred around  $870\text{ cm}^{-1}$  with a shouldering on the right-wing. These features are characteristic of the form  $\alpha$  and thus confirm the transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  induced by milling. Interestingly, a tiny decrease of the main component around  $880\text{ cm}^{-1}$  and a slight development of the left-handed shouldering, can already be detected after 30 and 90 min of milling. Raman spectroscopy thus reveals the development of a tiny fraction of form  $\alpha$  in the sample during the incubation time which could not be detected by X-ray diffraction and DSC. The very slight development of  $\alpha$ -crystallites during the incubation period is coherent with the shortening of the incubation time observed above when seeding the starting  $\gamma$  form with  $\alpha$ -crystallites. It is also in line with what was observed by in-situ synchrotron X-ray diffraction during the milling induced transformation of mannitol<sup>32</sup>.

### 3.2 MODELLING OF TRANSFORMATION KINETICS

The simulation of the polymorphic transformation of sorbitol upon milling has been performed using the same model than that previously developed by Martinetto et al.<sup>32</sup> in the case of mannitol. In this model, we consider that the initial powder sample is made of  $N$  grains which are themselves made of  $n^3$  crystallites in the form  $\gamma$ . The crystallites inside a grain are arrayed on a  $n \times n \times n$  cubic lattice. The position of crystallites inside the grains does not change during milling so that a crystallite is in contact with the same six neighbours during all the simulation.

The milling process is simulated by impacting randomly the crystallites one after the other. Each impact is expected to induce an amorphization which is immediately (i.e. before the next impact) followed by a rapid recrystallization. The key point of the model is that the nature of this recrystallisation (toward  $\gamma$  or  $\alpha$ ) strongly depends on the structural state of the six neighbouring crystallites. More precisely, the nature of the transformation is driven by the number ( $n_\alpha$ ) of neighbouring crystallites in the structural state  $\alpha$ . If  $n_\alpha \geq 3$  the recrystallization is expected to occur toward the new form  $\alpha$  with a very high probability ( $P_\alpha$ ). On the contrary, if  $n_\alpha < 3$ ,  $P_\alpha$  is very weak and the recrystallization is very likely to occur toward the starting form  $\gamma$ .

In practice, the simulation has been performed with  $N = 100$  grains made of  $n^3 = 8000$  crystallites and using the probabilities  $P_\alpha(n_\alpha < 3) = 0.05$  et  $P_\alpha(n_\alpha \geq 3) = 0.98$  which lead to a kinetic of transformation which best fit the experimental one. The transformation kinetics obtained with these parameters is reported in figure 7 using a reduced time scale which allows the comparison with the experimental kinetics. Clearly, this kinetics has a sigmoidal shape which mimics that of the experimental system. The specific sigmoidal shape arises directly from the recrystallization rule which is expected to induce a transformation in two stages. In the first stage, the number of  $\alpha$ -crystallites is very weak ( $X_\alpha = 0$  at  $t_m = 0$ ) so that the condition  $n_\alpha \geq 3$  is never met. As a result, the balance between the  $\alpha \rightarrow \gamma$  and  $\gamma \rightarrow \alpha$  transitions will lead to a weak stationary fraction of form  $\alpha$  close to  $X_\alpha = P_\alpha(n_\alpha < 3)$ . This situation persists until a  $2 \times 2 \times 2$  cubic cluster of  $\alpha$ -crystallites accidentally forms in the system giving rise to 8 crystallites characterized by  $n_\alpha \geq 3$ . These  $\alpha$  crystallites have thus a high stability (i.e. a long life time) and their persistence will strongly facilitate the conversion of the neighbouring  $\gamma$  crystallites toward the form  $\alpha$  when impacted. This event thus marks the beginning of the second stage during which the  $\gamma$ -crystallites transform massively and rapidly towards the form  $\alpha$ . The succession of stages 1 and 2 thus gives rise to the sigmoidal kinetics of transformation observed experimentally.

As for the experimental investigation, we have studied the effect of a seeding of the form  $\gamma$  with crystallites of form  $\alpha$  on the transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  upon milling. The seeding was performed by replacing randomly a fraction  $X_\alpha^0$  of the 8000  $\gamma$ -crystallites by  $\alpha$ -crystallites in the initial configuration. Two initial fractions of  $\alpha$ -crystallites have been considered:  $X_\alpha^0 = 0.15$  and  $0.20$ . The kinetics of transformations of the three seeded samples are reported in figure 8 and compared to that of the non-seeded  $\gamma$ -form. It appears clearly that the effects of seeding are fully similar to those observed in the experimental system. We observe, in particular, an acceleration of the kinetics for increasing seeding levels which mainly appears through a shortening of the incubation time. This shortening is attributed to the higher number of  $\alpha$ -crystallites in the initial configuration, which decreases the time required to accidentally form a  $2 \times 2 \times 2$  cubic cluster of  $\alpha$ -crystallites which is intrinsically more stable than an isolated  $\alpha$ -crystallite. We also observe the rapid decrease of  $X_\alpha$  in the very early stage of the kinetics. This decrease is due to the rapid conversion of seeds ( $\alpha$ -crystallites) which are not yet involved in a (at least)  $2 \times 2 \times 2$   $\alpha$ -cube, toward the form  $\gamma$ . It thus appears that the striking experimental features characterizing the kinetic of polymorphic transformation of sorbitol upon milling also clearly emerge from the simulation results. This strongly suggests that the model we have proposed captures most of the essential mechanisms which govern this kind of transformation.

## 4. CONCLUSION

In this paper we have investigated the microscopic mechanisms which govern the polymorphic transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  of sorbitol upon milling. This investigation was performed experimentally through a detailed analysis of the kinetics of this transformation, and by numerical simulations of a phenomenological model which captures the essential features of both the experimental system and the milling perturbation.

The kinetics of transformation was determined by PXRD. It appears to be sigmoidal with a nearly 2-hours incubation time which precedes a fast transformation stage occurring in less than 1 hour. We have shown that these specific kinetic features are likely to result from a two-step mechanism of transformation occurring after each ball impact. This mechanism consists of an amorphization of the impacted fraction, immediately followed by a fast recrystallization oriented towards the forms  $\gamma$  or  $\alpha$  by the surrounding crystallites. This leads to a two-stage transformation. In the first stage, the sample is mainly constituted of  $\gamma$ -crystallites so that recrystallizations mainly occur toward this very phase leading to a stationary metastable state characterized by a weak fraction of the final  $\alpha$ -form. The second stage starts when a stable cluster of  $\alpha$ -crystallites forms accidentally. At that point, recrystallizations will be increasingly oriented toward the final form  $\alpha$ . The combination of the two stages gives a sigmoidal shape to the overall kinetics. Such a scenario was confirmed experimentally by showing that seeding the starting form with the final one strongly decreases the incubation time of the transformation. It was also confirmed by numerical simulations of a phenomenological model able to reproduce the characteristic features of the experimental kinetics of transformation.

## ACKNOWLEDGEMENTS

One of us (A.D.) thanks the region Hauts-de-France for the financial support which allowed him to conduct its PhD thesis and the present work.



## CAPTIONS

- Table 5: Space groups, lattice parameters, cell volumes, Z numbers (number of molecules per cell) and reffcodes of  $\gamma$  and  $\alpha$  forms used for Rietveld analyses<sup>45,46</sup>
- Figure 1: Typical shapes of amorphization<sup>9,10,37,38</sup> and polymorphic transformation<sup>32,39</sup> kinetics induced by mechanical milling.
- Figure 2: a) Evolution of the X-ray diffraction pattern of  $\gamma$ -sorbitol upon milling. The milling times are reported on the left-hand side of the figure. Dashed-lines mark characteristic peaks of  $\gamma$ -sorbitol and  $\alpha$ -sorbitol.  
b) DSC curves of sorbitol recorded upon heating (2°C/min) after different milling times ranging from  $t_m=0$  min to  $t_m=300$  min. The milling times  $t_m$  are reported on the left-hand side of the figure.
- Figure 3: X-ray diffraction pattern of sorbitol milled for 140min (black dots) compared to the best-fit profile obtained with Maud (red line). Fit parameters indicate that the fractions of form  $\alpha$  and  $\gamma$  are respectively  $X_\alpha = 0.60$  and  $X_\gamma = 0.40$ .
- Figure 4: Left axis: Time evolution of the fraction of form  $\alpha$  ( $X_\alpha$ ) during the transformation  $\gamma \rightarrow \alpha$  upon milling, determined by PXRD (black circle). The solid black line is a guide for eyes.  
Right axis: Time evolution of the average crystallite size of the form  $\gamma$  (blue line), and the form  $\alpha$  (red line), during milling. Crystallite sizes are derived from PXRD analysis. The solid lines are guides for eyes.
- Figure 5: Experimental kinetics of transformation of sorbitol upon milling. The three curves correspond to initial samples of  $\gamma$ -form seeded by 0, 20 and 40% of form  $\alpha$ . The transformed fractions are derived from PXRD analysis.
- Figure 6: Raman spectra of the most intense Raman band of the molecular fingerprint region recorded immediately after different milling times ranging from  $t_m=0$  min to  $t_m=300$  min. The spectrum of the quenched liquid (grey line) is also reported for comparison.
- Figure 7: Kinetics of transformation ( $\gamma \rightarrow \alpha$ ) of sorbitol upon milling. In black: experimental data determined by X-ray diffraction. In red: data obtained by numerical simulations (see text for details). The time scale has been normalized by the half completion time ( $t_{1/2}$ ) to compare experimental and simulation data.
- Figure 8: Simulated kinetics of transformation of sorbitol upon milling. The three curves correspond to initial samples of  $\gamma$ -form seeded by 0, 15 and 20% of form  $\alpha$ . See text for model and simulation details. A time step corresponds to 8000 impacts so that each crystallite is impacted on average once per unit of time.

Table 1

Sorbitol	Space group	a (Å)	b (Å)	c (Å)	V (Å <sup>3</sup> )	Z	Ref code
$\gamma$ form	orthorhombic P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2	24.301	20.572	4.867	2433	12	254343
$\alpha$ form	triclinic P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	8.677	9.311	9.727	785	4	1495366

Figure 1

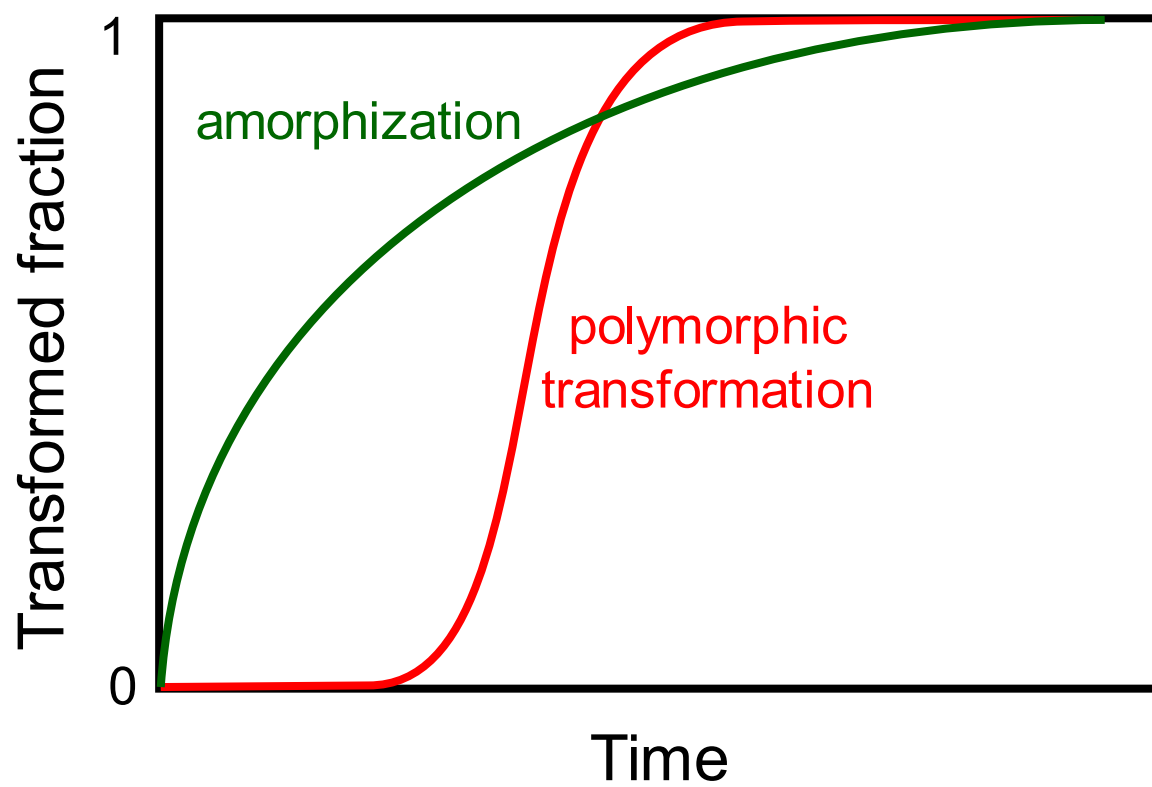


Figure 2

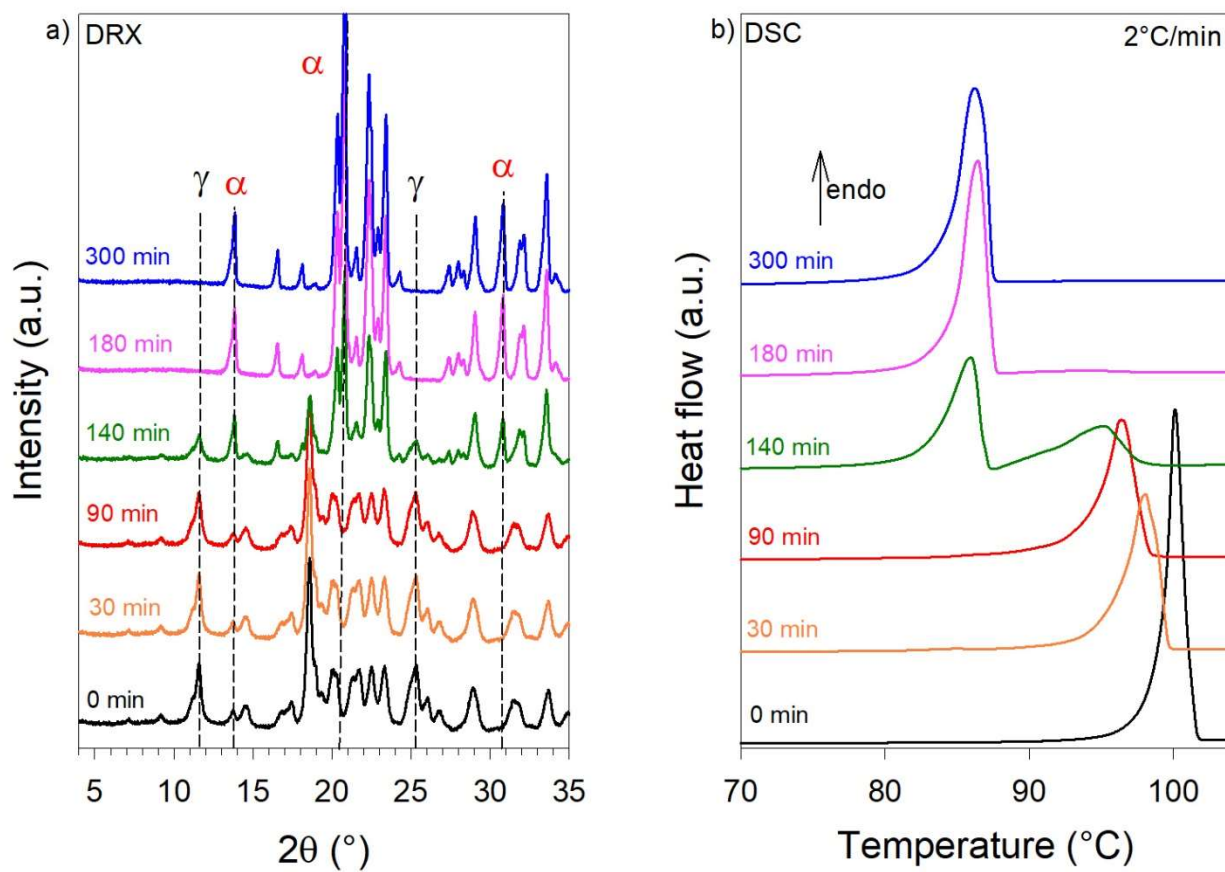


Figure 3

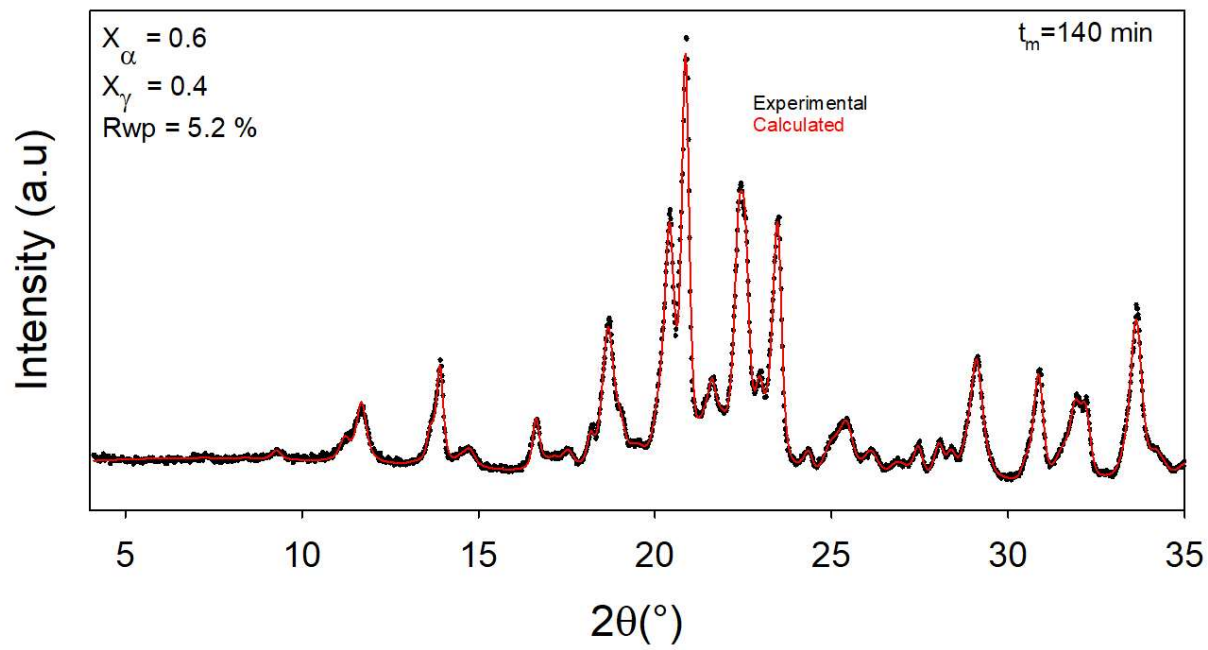


Figure 4

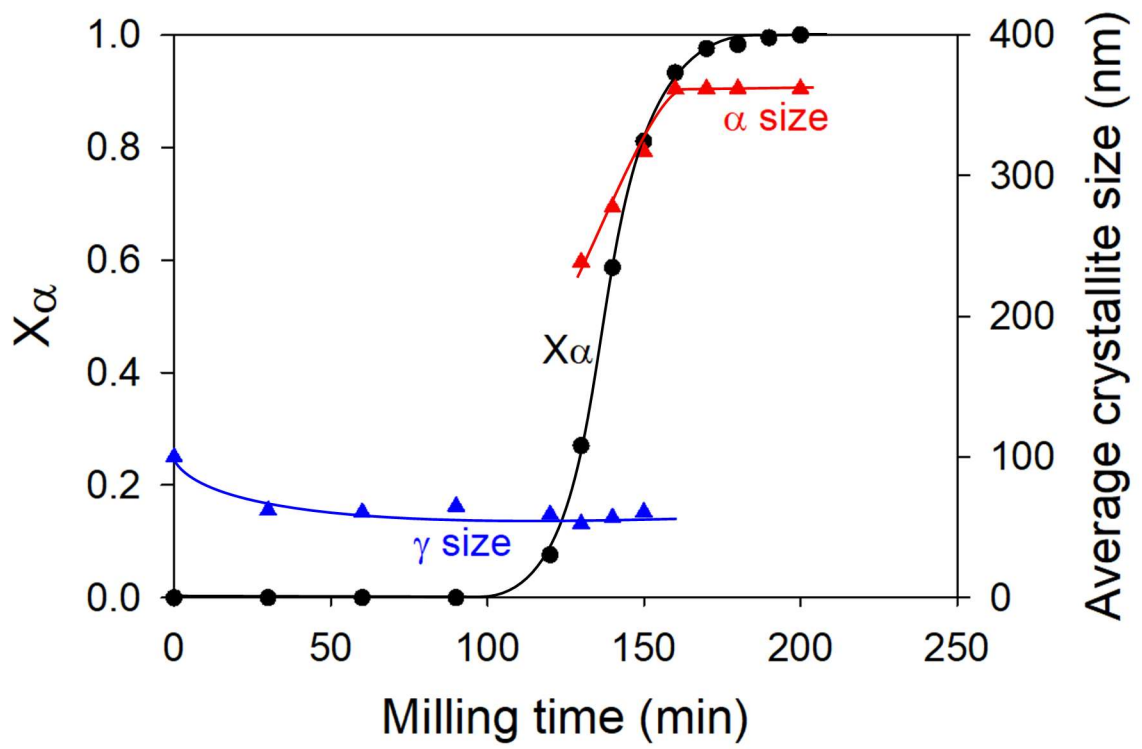


Figure 5

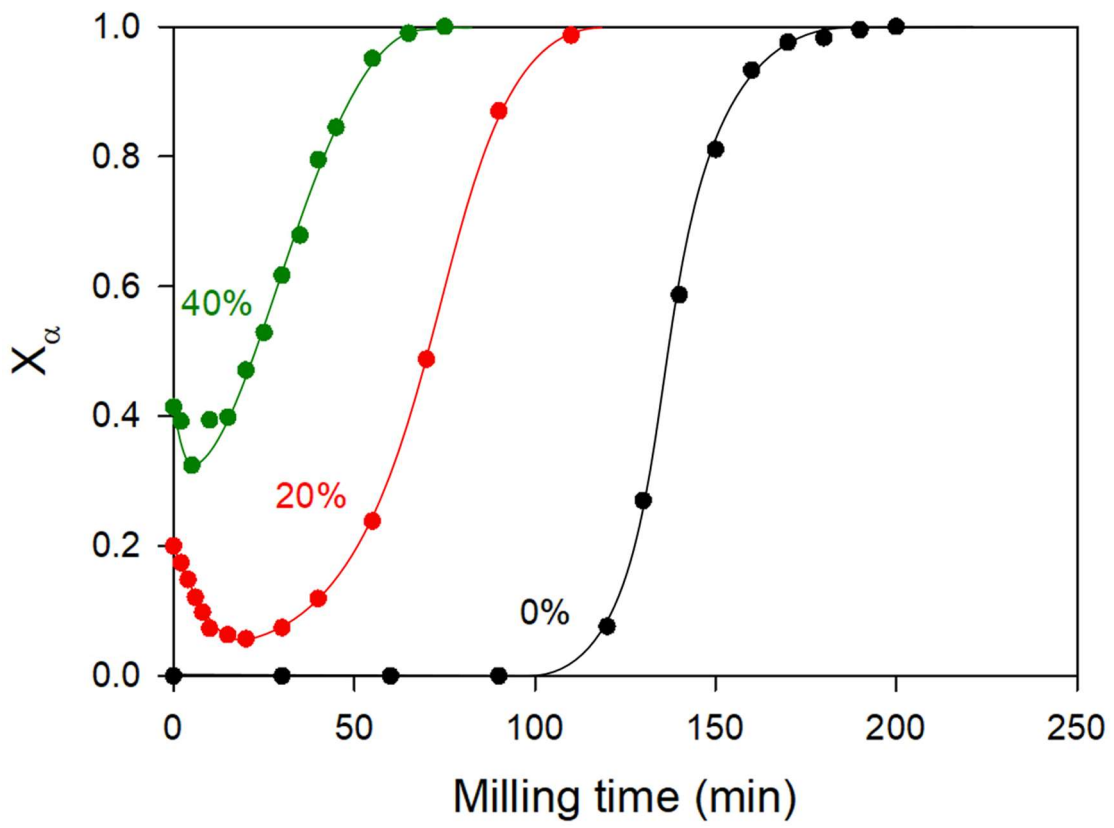


Figure 6

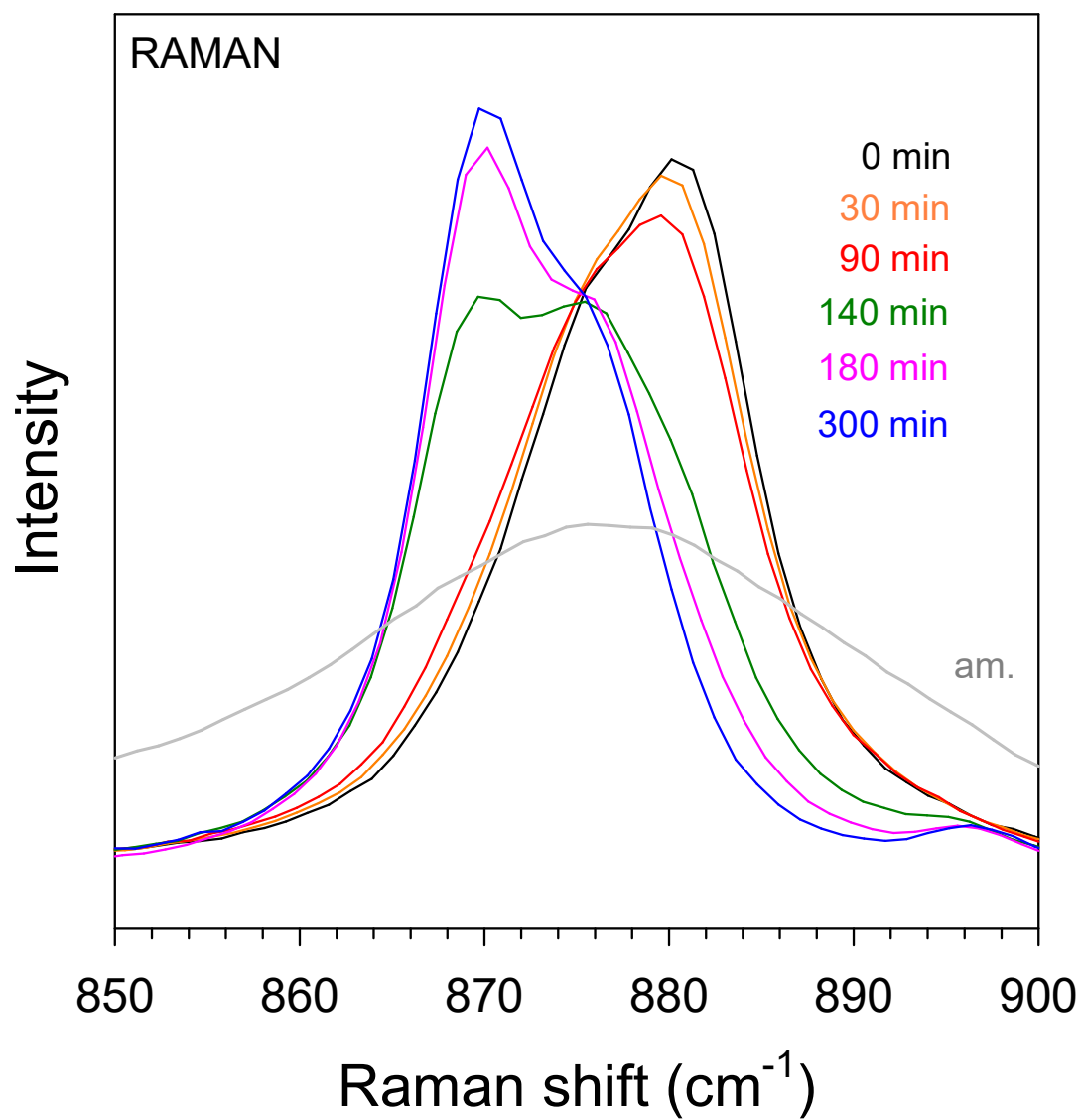




Figure 7

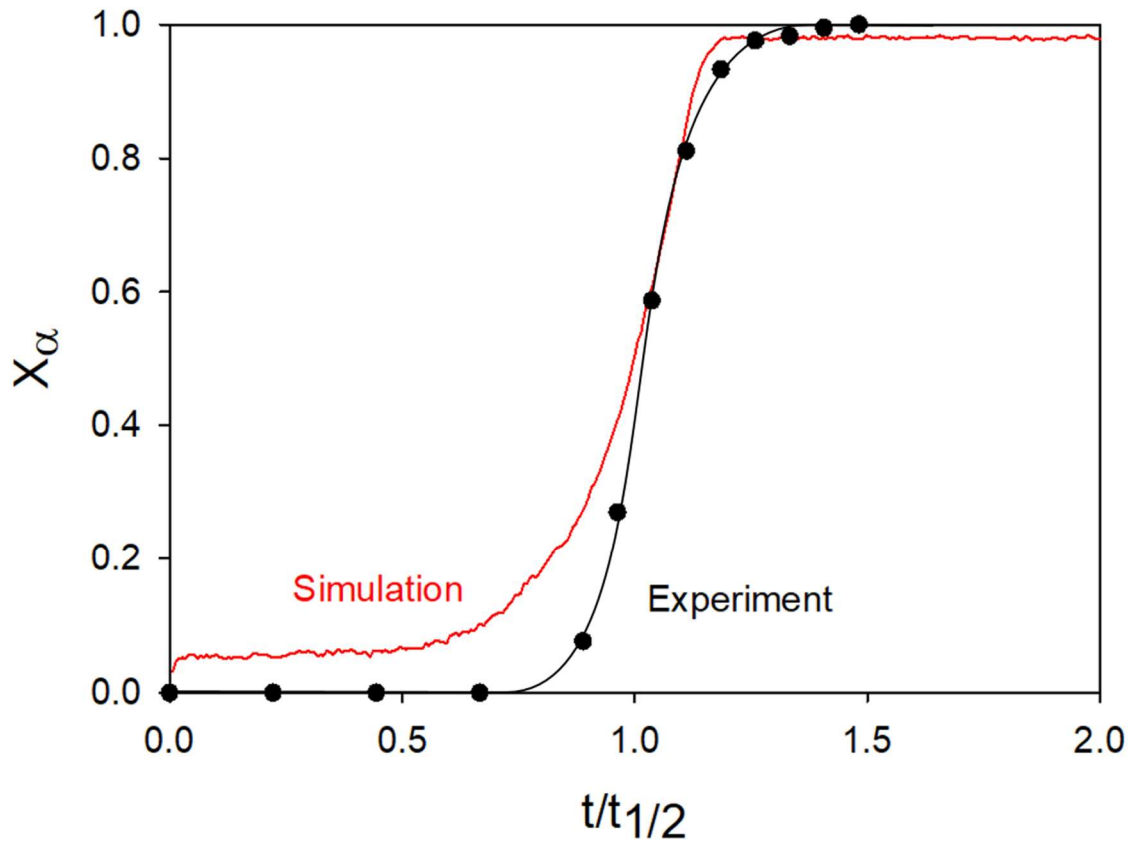
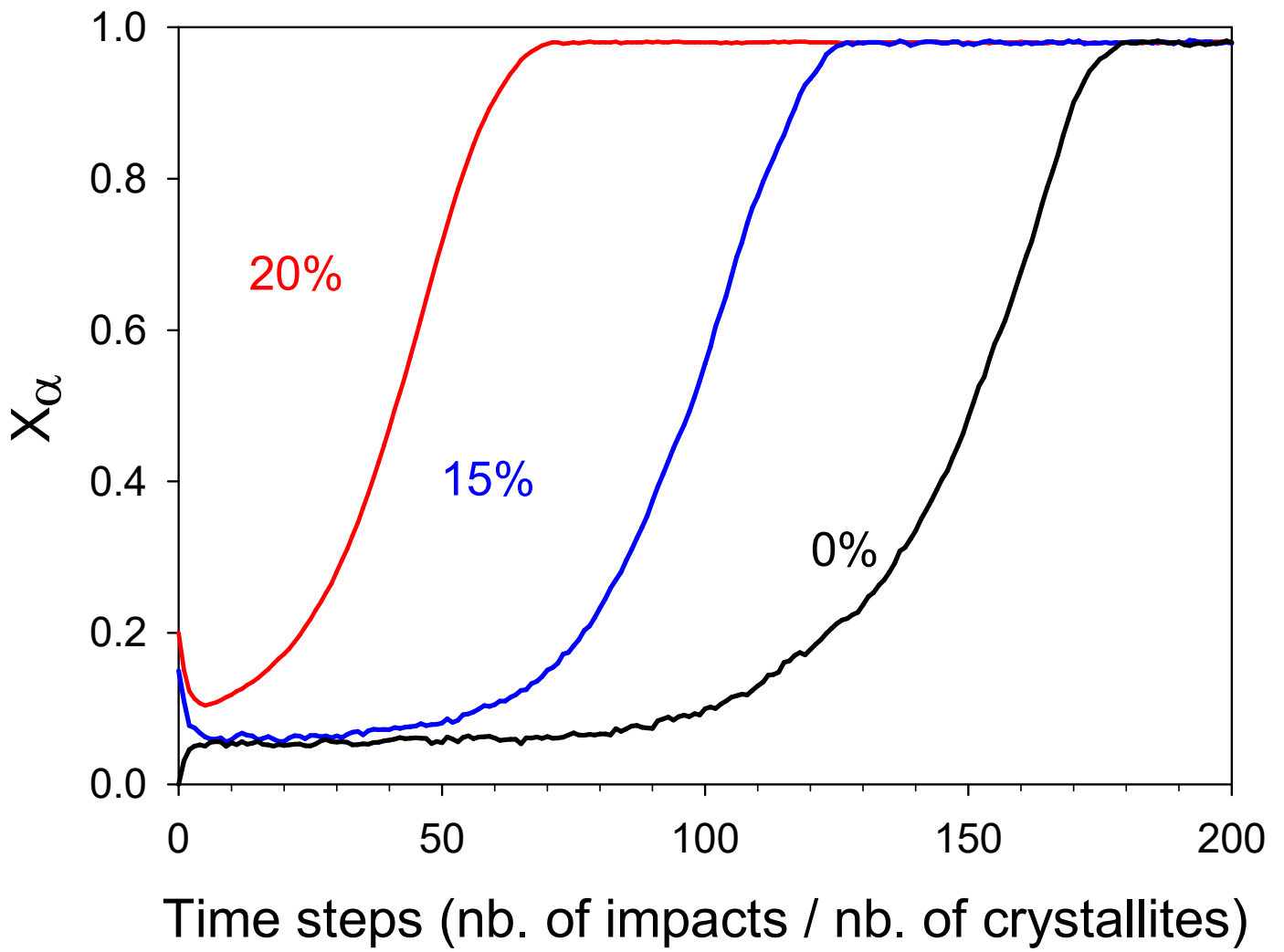


Figure 8



## REFERENCES

1. Brittain HG. Effects of mechanical processing on phase composition. *J Pharm Sci.* 2002;91(7):1573-1580. doi:10.1002/jps.10115
2. Willart JF, Descamps M. Solid State Amorphization of Pharmaceuticals. *Mol Pharm.* 2008;5(6):905-920. doi:10.1021/mp800092t
3. Willart JF, Caron V, Lefort R, Danede F, Prevost D, Descamps M. Athermal character of the solid state amorphization of lactose induced by ball milling. *Solid State Commun.* 2004;132(10):693-696. doi:10.1016/j.ssc.2004.09.007
4. Dujardin N, Willart J, Dudognon E, et al. Solid state vitrification of crystalline  $\alpha$  and  $\beta$ -D-glucose by mechanical milling. *Solid State Commun.* 2008;148(1-2):78-82. doi:10.1016/j.ssc.2008.07.002
5. Nagahama M, Suga H. Molecular alloys formed by solid-state vitrification. *J Mol Liq.* 2002;95(3):261-284. doi:10.1016/s0167-7322(01)00292-6
6. Nagahama M, Suga H, Andersson O. Formation of molecular alloys by solid-state vitrification. *Thermochim Acta.* 2000;363(1-2):165-174. doi:10.1016/s0040-6031(00)00607-9
7. Patterson JE, James MB, Forster AH, Lancaster RW, Butler JM, Rades T. Preparation of glass solutions of three poorly water soluble drugs by spray drying, melt extrusion and ball milling. *Int J Pharm.* 2007;336(1):22-34. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.11.030
8. Ma E. Alloys created between immiscible elements. *Prog Mater Sci.* 2005;50(4):413-509. doi:10.1016/j.pmatsci.2004.07.001
9. Elisei E, Willart JF, Danède F, Siepmann J, Siepmann F, Descamps M. Crystalline Polymorphism Emerging From a Milling-Induced Amorphous Form: The Case of Chlorhexidine Dihydrochloride. *J Pharm Sci.* 2018;107(1):121-126. doi:10.1016/j.xphs.2017.07.003
10. Oliveira PFM, Willart J-F, Siepmann J, Siepmann F, Descamps M. Using Milling To Explore Physical States: The Amorphous and Polymorphic Forms of Dexamethasone. *Cryst Growth Des.* 2018;18(3):1748-1757. doi:10.1021/acs.cgd.7b01664
11. Latreche M, Willart JF, Guerain M, Hédoux A, Danède F. Using Milling to Explore Physical States: The Amorphous and Polymorphic Forms of Sulindac. *J Pharm Sci.* 2019;108(8):2635-2642. doi:10.1016/j.xphs.2019.03.017
12. Karki S, Frisi T, Jones W, Motherwell WDS. Screening for Pharmaceutical Cocrystal

- Hydrates via Neat and Liquid-Assisted Grinding . *Mol Pharm.* 2007;4(3):347-354.
13. Friščić T, Jones W. Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding. *Cryst Growth Des.* 2009;9(3):1621-1637. doi:10.1021/cg800764n
  14. Friscic T, Fabian L, Burley JC, Jones W, Motherwell WDS. Exploring cocrystal?cocrystal reactivity via liquid-assisted grinding: the assembling of racemic and dismantling of enantiomeric cocrystals. *Chem Commun.* 2006;(48):5009. doi:10.1039/b613073a
  15. Guerain M, Derollez P, Roca-Paixão L, Dejoie C, Correia NT, Affouard F. Structure determination of a new cocrystal of carbamazepine and <sc>DL</sc> -tartaric acid by synchrotron powder X-ray diffraction. *Acta Crystallogr Sect C Struct Chem.* 2020;76(3):225-230. doi:10.1107/S2053229620000868
  16. Loh ZH, Samanta AK, Sia Heng PW. Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. *Asian J Pharm Sci.* 2015;10(4):255-274. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ajps.2014.12.006
  17. Kipp JE. The role of solid nanoparticle technology in the parenteral delivery of poorly water-soluble drugs. *Int J Pharm.* 2004;284(1-2):109-122. doi:10.1016/j.ijpharm.2004.07.019
  18. Merisko-Liversidge E, Liversidge GG. Nanosizing for oral and parenteral drug delivery: A perspective on formulating poorly-water soluble compounds using wet media milling technology. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011;63(6):427-440. doi:10.1016/j.addr.2010.12.007
  19. Liversidge GG, Cundy KC. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs. I: Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazol in beagle dogs. *Int J Pharm.* 1995;125(1):91-97.
  20. Fisher ES. Milling of Active Pharmaceutical Ingredients. In: Swarbrick J, ed. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol 4. New York, NY, USA; London, UK: Taylor & Francis; 2006:2339-2351.
  21. Descamps M, Willart JF. Perspectives on the amorphisation/milling relationship in pharmaceutical materials. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;100:51-66. doi:10.1016/j.addr.2016.01.011
  22. Otsuka M, Kaneniwa N. A kinetic study of the crystallization process of noncrystalline indomethacin under isothermal conditions. *Chem Pharm Bull.* 1988;36(10):4026-4032. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0023743976&partnerID=40&md5=70b97b85d2fd921b9e66ac7427255aaf>.
  23. Qi S, Weuts I, De Cort S, et al. An investigation into the crystallisation behaviour of an

- amorphous cryomilled pharmaceutical material above and below the glass transition temperature. *J Pharm Sci.* 2010;99(1):196-208. doi:10.1002/jps.21811
24. Linol J, Coquerel G. Influence of high energy milling on the kinetics of the polymorphic transition from the monoclinic form to the orthorhombic form of ( $\pm$ )5-methyl-5-(4'-methylphenyl)hydantoin. *J Therm Anal Calorim.* 2007;90(2):367-370. <http://www.scopus.com/scopus/inward/record.url?eid=2-s2.0-36849045666&partnerID=40&rel=R8.2.0>.
  25. Otsuka M, Ohtani H, Otsuka K, Kaneniwa N. Effect of humidity on solid-state isomerization of various kinds of lactose during grinding. *Journal-of-pharmacy-and-pharmacology.* 1993;45(1):2-5.
  26. De Gusseme A, Neves C, Willart JF, Rameau A, Descamps M. Ordering and disordering of molecular solids upon mechanical milling: The case of fananserine. *J Pharm Sci.* 2008;97(11):5000-5012. doi:10.1002/jps.21472
  27. Descamps M, Willart JF, Dudognon E, Caron V. Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and comilling: The role of Tg. *J Pharm Sci.* 2007;96(5):1398-1407. doi:10.1002/jps.20939
  28. Willart JF, Durand M, Briggner LE, Marx A, Danède F, Descamps M. Solid-state amorphization of linaprazan by mechanical milling and evidence of polymorphism. *J Pharm Sci.* 2013;102(7):2214-2220. doi:10.1002/jps.23573
  29. Schammé B, Couvrat N, Malpeli P, et al. Transformation of an active pharmaceutical ingredient upon high-energy milling: A process-induced disorder in Biclotymol. *Int J Pharm.* 2016;499(1):67-73. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.032>
  30. Chieng N, Rades T, Saville D. Formation and physical stability of the amorphous phase of ranitidine hydrochloride polymorphs prepared by cryo-milling. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008;68(3):771-780. doi:10.1016/j.ejpb.2007.09.001
  31. Trasi NS, Byrn SR. Mechanically Induced Amorphization of Drugs: A Study of the Thermal Behavior of Cryomilled Compounds. *AAPS PharmSciTech.* 2012;13(3):772-784. doi:10.1208/s12249-012-9801-8
  32. Martinetto P, Bordet P, Descamps M, Dudognon E, Pagnoux W, Willart J-F. Structural Transformations of d -Mannitol Induced by in Situ Milling Using Real Time Powder Synchrotron Radiation Diffraction. *Cryst Growth Des.* 2017;17(11):6111-6122. doi:10.1021/acs.cgd.7b01283
  33. Matsuoka M, Hirata J, Yoshizawa S. Kinetics of solid-state polymorphic transition of glycine in mechano-chemical processing. *Chem Eng Res Des.* 2010;88(9):1169-1173. doi:10.1016/j.cherd.2010.01.011

34. Brittain HG. Polymorphism and solvatomorphism 2010. *J Pharm Sci.* 2012;101(2):464-484. doi:10.1002/jps.22788
35. Delogu F, Cocco G. Relating Single-Impact Events to Macrokinetic Features in Mechanical Alloying Processes. *J Mater Synth Process.* 2000;8(5):271-277. doi:10.1023/a:1011382008963
36. Delogu F, Takacs L. Information on the mechanism of mechanochemical reaction from detailed studies of the reaction kinetics. *J Mater Sci.* 2018;53(19):13331-13342. doi:10.1007/s10853-018-2090-1
37. Bordet P, Bytchkov A, Descamps M, et al. Solid State Amorphization of  $\beta$ -Trehalose: A Structural Investigation Using Synchrotron Powder Diffraction and PDF Analysis. *Cryst Growth Des.* 2016;16(8):4547-4558. doi:10.1021/acs.cgd.6b00660
38. Ngono F, Willart J-F, Cuello G, Jimenez-Ruiz M, Affouard F. Lactulose: A Model System to Investigate Solid State Amorphization Induced by Milling. *J Pharm Sci.* 2018:(under press). doi:https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.09.013
39. Otsuka M, Kaneniwa N. Effect of seed crystals on solid-state transformation of polymorphs of chloramphenicol palmitate during grinding. *J Pharm Sci.* 1986;75(5):506-511.
40. Willart JF, Lefebvre J, Danède F, Comini S, Looten P, Descamps M. Polymorphic transformation of the  $\Gamma$ -form of D-sorbitol upon milling: Structural and nanostructural analyses. *Solid State Commun.* 2005;135(8):519-524. doi:10.1016/j.ssc.2005.04.048
41. Belenguer AM, Cruz-Cabeza AJ, Lampronti GI, Sanders JKM. On the prevalence of smooth polymorphs at the nanoscale: implications for pharmaceuticals. *CrystEngComm.* 2019;21(13):2203-2211. doi:10.1039/C8CE02098A
42. Yu L. Growth Rings in D-Sorbitol Spherulites: Connection to Concomitant Polymorphs and Growth Kinetics. 2003. doi:10.1021/cg034062n
43. Yu L, Mishra DS, Rigsbee DR. Determination of the Glass Properties of D-Mannitol Using Sorbitol as an Impurity. *J Pharm Sci.* 1998;87(6):774-777. doi:10.1021/js970224o
44. Paufler P. R. A. Young (ed.). The Rietveld Method. International Union of Crystallography. Oxford University Press 1993. 298 p. Price £ 45.00. ISBN 0-19-855577-6. *Cryst Res Technol.* 1995;30(4):494-494. doi:10.1002/crat.2170300412
45. Rukiah M, Lefebvre J, Hernandez O, Van Beek W, Serpelloni M. Ab initio structure determination of the  $\Gamma$  form of D-sorbitol (D-glucitol) by powder synchrotron X-ray diffraction. *J Appl Crystallogr.* 2004;37(5):766-772. doi:10.1107/S0021889804016206
46. Park YJ, Jeffrey GA, Hamilton WC. Determination of the crystal structure of the A form

- of D-glucitol by neutron and X-ray diffraction. *Acta Crystallogr Sect B Struct Crystallogr Cryst Chem.* 1971;27(12):2393-2401. doi:10.1107/s0567740871005934
47. Lutterotti L. Total pattern fitting for the combined size-strain-stress-texture determination in thin film diffraction. 2009. doi:10.1016/j.nimb.2009.09.053
  48. Nezzal A, Aerts L, Verspaille M, Henderickx G, Redl A. Polymorphism of sorbitol. *J Cryst Growth.* 2009;311(15):3863-3870. doi:10.1016/j.jcrysgr.2009.06.003
  49. Jackson CL, McKenna GB. The melting behavior of organic materials confined in porous solids. *J Chem Phys.* 1990;93(12):9002. doi:10.1063/1.459240
  50. Fecht HJ. Defect-induced melting and solid-state amorphization. *Nature.* 1992;356(6365):133-135. doi:10.1038/356133a0
  51. Descamps M, Willart JF, Dudognon E, Lefort R, Desprez S, Caron V. Phase transformations induced by grinding: What is revealed by molecular materials. In: *Materials Research Society Symposium Proceedings.* Vol 979. Cambridge University Press; 2006:116-131. doi:10.1557/proc-979-0979-hh06-06
  52. OTSUKA M, MATSUMOTO T, KANENIWA N. Effect of environmental temperature on polymorphic solid-state transformation of indomethacin during grinding. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1986;34(4):1784-1793. doi:10.1248/cpb.34.1784
  53. MacFhionnghaile P, Hu Y, Gniado K, Curran S, McArdle P, Erxleben A. Effects of ball-milling and cryomilling on sulfamerazine polymorphs: A quantitative study. *J Pharm Sci.* 2014;103(6):1766-1778. doi:10.1002/jps.23978
  54. Desré PJ. A thermodynamic model for the nanocrystalline-to-glass transition in mechanically driven binary alloys. *Philos Mag A Phys Condens Matter, Struct Defects Mech Prop.* 1996;74(1):103-112. doi:10.1080/01418619608239692
  55. Desprez S, Descamps M. Transformations of glassy indomethacin induced by ball-milling. *J Non Cryst Solids.* 2006;352(42-49 SPEC. ISS.):4480-4485. doi:10.1016/j.jnoncrysol.2006.02.130

## Résumé:

L'objectif de cette thèse, est d'améliorer la compréhension des mécanismes microscopiques fondamentaux qui gouvernent les transformations de phases induites directement à l'état solide par broyage mécanique. Trois problèmes essentiels ont été plus particulièrement abordés : (i) Nous avons évalué l'influence de la température de broyage sur la vitesse d'amorphisation effective d'un matériau cristallin. (ii) Nous avons déterminé l'influence des caractères monotrope et énantiotrope sur les mécanismes de transformations polymorphiques sous broyage. (iii) Nous avons montré que les transformations polymorphiques sous broyage ne sont pas directes mais qu'elles font, au contraire, intervenir un mécanisme d'amorphisation transitoire. Notre stratégie a consisté à étudier ces différents problèmes par une analyse fine des cinétiques de transformations qui sont le reflet direct des mécanismes physiques qui les gouvernent. Pour cela, nous avons étudié en détail les cinétiques transformations d'états physiques de plusieurs composés judicieusement choisis. Il s'agit notamment de l'hydrochlorothiazide, du sorbitol, de la glycine et de leurs mélanges. Les investigations ont principalement été menées par diffraction des rayons X et par analyse enthalpique différentielle (DSC). De plus, certains mécanismes de transformation mis en évidence expérimentalement ont pu être modélisés et validés par simulations numériques. En résumé, l'ensemble de nos travaux indiquent que, d'une manière générale, les transformations sous broyage semblent résulter systématiquement d'une compétition entre un mécanisme d'amorphisation dû aux chocs mécaniques et un mécanisme de recristallisation dont la nature dépend à la fois de la température de broyage et des spécificités cristallines du matériau.

## Abstract:

The objective of this thesis is to improve the understanding of the fundamental microscopic mechanisms that govern the phase transformations induced directly in the solid state by mechanical milling. In particular, three key issues have been addressed: (i) We evaluated the influence of the milling temperature on the effective amorphization rate of a crystalline material. (ii) We determined the influence of monotropic and enantiotropic characters on the mechanisms of polymorphic transformations under milling. (iii) We have shown that the polymorphic transformations under milling are not direct but involve, on the contrary, a transient amorphization mechanism. Our strategy consisted in studying these different problems through a detailed analysis of the transformation kinetics which are the direct reflection of the physical mechanisms that govern them. For this purpose, we have studied in detail the transformation kinetics of physical states of several carefully chosen compounds. These include hydrochlorothiazide, sorbitol, glycine and their mixtures. The investigations were mainly carried out by X-ray diffraction and differential scanning calorimetry (DSC). Moreover, some experimentally demonstrated transformation mechanisms could be modelled and validated by numerical simulations. In summary, all our work indicates that, in general, the transformations under milling seem to result systematically from a competition between an amorphization mechanism due to mechanical shocks and a recrystallization mechanism whose nature depends on both the milling temperature and the crystalline specificities of the material.