

## Colloque VIA : Composés d'intérêts pharmacologiques

Stéphanie HÉMON, J.F. Willart, V. Caron, P. Derollez, M. Descamps

Laboratoire de Dynamique et Structure des Matériaux Moléculaires,  
ERT 1066, UMR CNRS 8024  
University of Lille 1, Bât. P5, 59655 Villeneuve d'Ascq, France

### **Evolutions structurales et micros-structurales de matériaux pharmaceutiques sous broyage mécaniques from X-ray powder data as a quantitative alternative for single crystal data. Example of odd-numbered fatty acids.**

Le broyage mécanique est souvent utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour réduire la taille des particules. Cependant, ce traitement entraîne aussi souvent une modification de l'état structural des matériaux[1, 2]. Par exemple de nombreux matériaux s'amorphisent sous broyage alors que d'autres subissent des transformations polymorphiques. Nous présentons ici une étude des évolutions structurales et microstructurales qui accompagnent ces deux types de transformations en prenant l'exemple du sorbitol et du lactose. Les résultats ont été obtenus par diffraction des rayons X sur poudres et par analyse enthalpique différentielle.

**Le sorbitol**[3] subit une transformation polymorphique de la forme  $\gamma$  vers la forme  $\alpha$  sous broyage mécanique. L'analyse de l'évolution microstructurale de ces deux formes au cours de la transformation a clairement révélé l'existence de deux régimes. Le premier correspond à un changement de morphologie des cristallites de la forme  $\gamma$  qui s'affinent dans deux directions mais se développent transitoirement dans la troisième. Le deuxième régime correspond à la croissance progressive des cristallites de la forme  $\alpha$  dont la taille finale est très nettement supérieure à celle des cristallites de la forme  $\gamma$  déterminée juste après l'étape initiale de nano structuration. L'évolution des tailles de cristallites dans ces deux étapes ne peut s'expliquer que par une redistribution de matière permettant la reconstruction des cristallites au cours du broyage. Ce résultat laisse penser que les transformations polymorphiques sous broyage mettent en jeu une étape d'amorphisation transitoire à la surface des cristallites.

*Le lactose*[4] subit une transformation directe cristal  $\rightarrow$  verre sous broyage mécanique. L'analyse structurale et microstructurale de cette transformation met en évidence deux étapes dans l'évolution microstructurale (taille des cristallites et déformations) des échantillons au cours des premiers temps du broyage. La première étape montre une diminution forte de la taille des cristallites et une augmentation des déformations. La deuxième étape montre au contraire l'approche d'une taille de cristallite stationnaire et une diminution forte des déformations. Ce comportement est tout à fait semblable à celui observé lors du broyage mécanique des métaux et peut s'interpréter par l'accumulation de dislocations contre les joints de grains dans un premier temps, puis la libération brusque de ces dislocations au-delà d'un taux critique de dislocations.

[1] M. Descamps, J. F. Willart, E. Dudognon, and V. Caron, Transformation of pharmaceutical compounds upon milling and comilling : The role of Tg, Journal of Pharmaceutical Sciences 96, 1398 (2007)

[2] J. F. Willart, V. Caron, and M. Descamps, Transformations of crystalline sugars upon milling, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 90, 125 (2007)

[3] J. F. Willart, J. Lefebvre, F. Danede, S. Comini, P. Looten, and M. Descamps, Polymorphic transformation of the G-form of D-sorbitol upon milling : structural and nanostructural analyses, *Solid State Comm.* 135, 519 (2005)

[4] V. Caron, *Mecanosynthese et vitrification à l'état solide d'alliages moléculaires*, University of Lille1, (2006)