

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

**L'UTILISATION DE LA CHROMATOGRAPHIE EN
PHASE GAZEUSE INVERSE DANS L'ETUDE DES
EXCIPIENTS**

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

PRESENTE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

SESSION : SEPTEMBRE 2017.

Présentée par :

- ✓ Mokhtari Anissa.
- ✓ Guerzou Amel.

Sous la direction de :

- Dr. Benguergoura Hassiba
Maitre de Conférence en Chimie .

Devant le jury :

- | | |
|------------------------|--|
| ✓ Pr. Gharbi Abdelaziz | Professeur en Chimie Analytique. |
| ✓ Dr. Guerfi Bahdja | Maitre Assistante en Chimie Thérapeutique. |
| ✓ Dr. Ayachi Nabila | Maitre Assistante en Galénique. |

Remerciements

Après avoir rendu grâce à Dieu le Tous Puissant et le Miséricordieux nous tenons à remercier vivements tous ceux qui, de près ou de loin ont participé à la rédaction de ce document .

Nous tenons tout d'abord a remercier Dr. Benguergour, qui nous a fait l'honneur d'être notre encadrante.

Nous la remercions profondément pour son encouragement continue et aussi d'être toujours la pour nous écouter, nous aider et nous guider à trouver le bon chemin par sa sagesse et ses précieux conseils.

Ainsi que son soutien moral et sa preuve de compréhension, ce qui nous a donné la force et le courage d'accomplir ce projet.

Nous remercions aussi Monsieur le président du jury Pr. Gharbi pour son interaction et ses critiques très productives.

Nous tenons d'autre part a remercier les respectables membres du jury Dr. Guerfi et Dr. Ayachi pour bien vouloir nous accorder, de leur temps précieux pour commenter, discuter et juger notre travail.

En fin, nous ne pouvons achever ce mémoire sans exprimer notre gratitude à tous les professeurs de la faculté de pharmacie de l'université de Saad Dahleb-Blida, pour leur dévouement et leur assistance tout au long de nos études universitaires.

DEDICACES

je dédie ce travail :

*A mes très chers parents qui m'ont guidés durant les moments les plus pénibles
de ce long chemin,*

*Ma mère qui a été à mes côtés et ma soutenu durant toute ma vie, et mon père
qui a sacrifié toute*

sa vie afin de me voir devenir ce que je suis, merci mes parents.

A mes très chers frères et sœurs .

A toute ma famille.

A toutes mes amies .

A toute la promotion de docteur en pharmacie de Blida 2017.

DEDICACES

A ma Mère,

“ Tu m’as donner la vie, la tendresse et le courage pour réussir.

Tous ce que je peux t’offrir ne pourra pas exprimer l’amour et la reconnaissance que je te porte.

En témoignage, je t’offre ce modeste travail pour te remercier pour tes sacrifices et pour l’affection dont tu m’a toujours entourée. ”

A mon Père,

“L’épaule solide, l’œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect.

Aucun dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, que Dieu te Preserve et te procure santé et longue vie ”

A mon Mari Slimane,

“merci d’être toujours à mes cotés, par votre présence, par votre amour dévoué et votre tendresse, pour donner du goût et du sens à ma vie.”

A mes frères Samir, Said, Salah, Aymen,

A mes sœurs Fadila, Khawla, Fella,

A mes Beaus frères Mohamed, Ali,

A tous ma chère famille, a ma cousine Kheira,

A mes chers amis Chahra, Fadéla, Ratiba, Sara, Zahra, Merieme Ibtisseme, Amel

A tous ce qui m’aime,

Je dédicé ce travail avec hommage.

Table des maitières

LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES FIGURES.....	VIII
LISTE DES SYMBOLES.....	X
INTRODUCTION GENERALE.....	1

Chapitre I : Excipients

I.1.Generalités.....	3
I.2.Definition.....	3
I.3.Rôle des excipients	4
I.4.Origine des excipients.....	4
I.4.1. Origine végétale.....	4
I.4.2. Origine animale.....	5
I.4.3. Origine minérale	5
I.4.4. Origine synthétique.....	5
I.4.5. Origine marine	5
I.5.Classification des excipients	6
I.5.1. Les diluants.....	6
I.5.2. Les agglutinants ou les liants.....	10
I.5.3. Les lubrifiants	10
I.5.4. Les délitants ou les désagrégeants.....	13
I.5.5. Les adjuvants divers	13
I.6. Propriétés des excipients.....	14
I.7. Exemple des excipients.....	15
I.8. Méthodes de caractérisation des excipients	20

Chapitre II : Chromatographie en phase gaseuse

II.1.la chromatographie.....	21
II.1.1.Definition.....	21
II.1.2.Historique.....	21
II.1.3.Principe.....	22
II.1.4.Classification des différents types de la chromatographie.....	22

A. Classification selon la nature des phases	22
B. Classification selon la nature des phénomènes mis en jeu	23
C. Classification selon le matériel utilisé (technologie)	23
II.1.5. intérêt analytique de la chromatographie.....	23
A. En analyse qualitative.....	23
B. En analyse quantitative.....	24
II.2. Chromatographie phase gazeuse CPG.....	25
II.2.1. Définition.....	26
II.2.2. Historique.....	25
II.2.3. Principe.....	25

Chapitre III : Chromatographie phase gazeuse inverse CGI

III.1. Introduction.....	28
III.2. Définition et principe.....	28
III.3. Mise en œuvre de la CGI.....	29
III.3.1. La chromatographie gazeuse inverse à dilution infinie CGI-DI.....	30
III.3.2. La chromatographie en phase gazeuse inverse à concentration finie CGI-CF.....	31
III.4. Grandeurs expérimentales	32
III.5. Théorie des mesures de l'énergie de surface par la CGI.....	33
III.5.1. Composante dispersive de l'énergie libre de surface	34
A. Méthode Schultz.....	35
B. Méthode Dorris-Gray.	37
III.5.2. Composante spécifique de l'énergie de surface.....	40
III.5.3. Les constantes d'acidité et de basicité.....	41
A. Enthalpie spécifique.....	41
B. Méthode de Gutmann.....	42
III.5.4. Indice de morphologie.....	42
A. Indice de morphologie selon Papirer et Balard I_M	42
B. Indice de morphologie selon Brendlé $I_{M(XT)}$	44
C. Indice de morphologie $I_m(\chi_T)$ selon Balard et al.....	45
III.6. Paramètre de solubilité	46
III.7. Domaines d'utilisation de la CGI.....	48
III.7.1. CGI dans le domaine pharmaceutique : état de l'art.....	48

A. Polymorphisme et solubilité.....	50
B. L'amorphe et la température de transition vitreuse.....	51

Chapitre IV : Exemples d'application de la CGI pour l'étude des excipients

IV . Exemples d'application de la CGI pour l'étude des excipients.....	56
IV.1. Détermination par chromatographie en phase gazeuse inverse des paramètres de solubilité des excipients	56
IV.1.1. Matériels et méthodes.....	57
IV.1.2. Résultats et discussion.....	59
IV.2 Etude du comportement du lactose pendant le stocka.	61
IV.2.1. Matériels et méthodes.....	65
IV.2.2. Détermination de l'énergie de surface par IGC.....	65
IV.2.3. Résultats et discussion	65
A. L'énergie de surface du lactose avant stockage.....	66
B. Hétérogénéité énergétique de surface déterminée par IGC.....	67
C. Énergie de surface déterminée après stockage à 75% de HR.....	68
D. Profils d'hétérogénéité de surface après stockage à 75% de HR.....	70
E. Relation entre l'énergie de surface et les changements physiques pendant le stockage.....	71
CONCLUSION.....	74
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	

moyen avec écart type par barre d'erreur) (avant que les données de stockage ne soient comparées).

Liste des tableaux

Tableau I.1	Les excipients à effet notoire et leurs effets indésirables	18
Tableau. III.1	État de l'art sur l'étude de la composante dispersive de l'énergie de surface de quelques solides d'intérêt pharmaceutique par CGI-DI	50
Tableau IV.1	Les paramètres et les conditions des mesures.	57
Tableau IV.2	Les valeurs de paramètre de solubilité	57
Tableau IV.3	les paramètres de solubilités calculés selon Guillet	60
Tableau IV.4	les composantes du paramètre de solubilité calculé en fonction de Voelkel et Janas pour les données 1	60
Tableau IV.5	les composantes du paramètre de solubilité calculé en fonction de Voelkel et Janas pour les données 2	60
Tableau IV.6	Valeur totale ($\delta \tau$) du paramètre de solubilité calculé pour les données 1, (1) et des données 2, (2)	61
Tableau IV.7	Paramètres de distribution granulométrique du lactose grossier et du lactose micronisé avant et après stockage à 75% HR (n = 3, les données sont indiquées en moyenne \pm écart-type) (d10, d50 et d90 indiquent 10%, 50% et 90% du volume de particules sont inférieures à ces granulométries, respectivement).	66
Tableau IV.8	Comparaison des paramètres de profil d'hétérogénéité de surface du lactose grossier et du lactose micronisé avant et après stockage à 75% d'HR pendant trois mois	71

Liste des figures

Fig II.1	principe de la chromatographie en phase gazeuse	26
Fig III.1	schéma représentant les principales composantes de la technique de CGI	28
Fig III.2	principe de la chromatographie gazeuse inverse	29
Fig III.3	Principe de l'injection de molécules sondes en CGI-DI	30
Fig III.4	Détermination du temps net de rétention t_N	32
Fig III.5	Un chromatogramme CGI typique de l'adsorption / désorption du n-octane sur le quartz. N_m représente la couverture de surface fractionnaire réelle.	34
Fig III.6	un schéma pour déterminer les énergies libres de surface pour le quartz ($53 < x < 75 \mu\text{m}$) par La méthode de Schultz	3
Fig III.7	Le diagramme typique pour déterminer l'énergie libre de Gibbs (ΔG) par la méthode de Schultz..	37
Fig III.8	Le schéma pour déterminer l'énergie libre dispersive pour le quartz pour le quartz ($53 \mu\text{m} < x < 75 \mu\text{m}$) par la méthode Dorris-Gray.	39
Fig III.9	Le schéma typique pour déterminer l'énergie libre spécifique (ΔG^{SP}) par la polarisation méthode.	40
Fig III.10	Variation de $RT \ln(V_n)$ en fonction de l'indice de topologie χ_T) pour des sonde alcanes linéaires, cycliques et ramifiés pour une silice cristalline : H-magadiite	46
Fig III.11	Schéma de la détermination de la température de transition vitreuse, T_g , pour des solides amorphes	52
Fig IV.1	Energies de surface dispersives, polaires et totales et travail de cohésion: comparaison entre le lactose grossier et le lactose micronisé ($n = 3$, les données sont indiquées comme moyen avec écart type par barre d'erreur).	67
Fig IV.2	Comparaison des profils d'hétérogénéité superficielle du lactose grossier et du lactose micronisé déterminés en utilisant (A) l'heptane, (B) le dichlorométhane et l'acétate d'éthyle (C)	68
Fig IV.3	Comparaison des énergies de surface dispersives, polaires et totales et travail de cohésion du lactose grossier (A) et du lactose micronisé (B) avant et après stockage à 75% de HR (avant que l'échantillon de stockage soit conditionné à 0% d'HR pendant 2 h pendant Après que l'échantillon de stockage a été conditionné à 75% HR pendant 2 h) ($n = 3$, les données sont indiquées comme	69

Liste des symboles et abréviations

N	Nombre de couches
n	Nombre de carbone
$N(P_m, T)$	Isotherme d'adsorption mesurée
n'	Masse d'adsorbable adsorbé par unité de volume
N_0	Nombre total de sites d'adsorption
n_1^a	Masse d'adsorbable adsorbé
n_a	Nombre de moles d'adsorbable adsorbé
N_a	Nombre d'Avogadro
n_m^a	Masse d'adsorbable adsorbé par gramme de solide
n_G	Nombre de moles de gaz sec
N_{H_2O}	Nombre de molécules d'eau pour aboutir à la monocouche
$N_{H_2O}^{OH}$	Nombre de sites susceptible d'adsorber des molécules d'eau
n_m	Nombre de moles nécessaire pour aboutir à la monocouche
$n^{\circ OH}$	Nombre de silanols par nm^2
n_{OH}	Nombre résiduel de silanols par nm^2
N_{OH}^{OH}	Nombre de silanols libres recouvert par du TMS
n_V	Nombre de moles de vapeur d'eau
P	Pression
p	Nombre de domaines homogènes pour décrire la surface du solide
P'	Pression de la sonde corrigée de l'adsorption multicouches
P''	Pression d'équilibre entre la phase gaz non adsorbée et les molécules adsorbées
P°	Pression de vapeur saturante
p_0	Moment dipolaire d'une molécule
P_{atm}	Pression atmosphérique
P_C	Pression caractéristique de l'isotherme de Langmuir
P_e	Pression entrée de colonne
P_G	Pression partielle de gaz sec
P_m	Pression mesurée
$P_{relative}$	Pression relative
P_{sat}	Pression de vapeur du soluté
P_V	Pression partielle de vapeur d'eau
q_i	Quantité injectée

r	Distance moyenne entre deux atomes
R	Constante des gaz parfaits
S	Entropie
$S^{\circ}G$	Entropie molaire en phase gaz dans son état standard
S_{ads}	Surface du front d'adsorption
S_{des}	Surface du front de désorption
S_G	Entropie molaire en phase gaz
S_s	Entropie molaire en phase adsorbée
S_{SP}	Surface spécifique
T	Température
t	Temps
t'	Epaisseur de la couche multimoléculaire
t_0	Temps mort de la colonne
T_{amb}	Température ambiante
T_c	Température de la colonne
t_N	Temps net de rétention
t_R	Temps de rétention de la sonde
V	Volume de la phase mobile passée jusqu'à l'apparition du front
V_0	Volume libre de la colonne et le
$V_{adsorbant}$	Volume d'adsorbant
V_G	Volume spécifique de rétention
V_l	Volume de l'adsorbable liquide
V_N	Volume net de rétention
$V_N(n)$	Volume net de rétention d'une sonde à n carbonés
W	Indice de Wiener
w	Section droite non remplie par l'adsorbant
$W_{a(CH_2)}$	Travail d'adhésion qui existe entre un solide et un alcane
W_a^D	Travail d'adhésion entre deux surfaces échangeant des interactions dispersives
XCA	Primitive de la fonction de distribution
x_G	Fraction molaire du gaz sec
x_V	Fraction molaire de la vapeur d'eau
Y	Humidité absolue
z	Constante du modèle Freundlich

α_P	Polarisabilité de la molécule apolaire
γ	Tension superficielle
γ_D^D	Composante dispersive de l'énergie de surface de la sonde
γ_S	Composante de l'énergie de surface du solide
γ_S^D	Composante dispersive de l'énergie de surface du solide
γ_S^{SP}	Composante spécifique de l'énergie de surface du solide
γ_{CH_2}	Energie de surface d'un solide constitué uniquement de groupements méthylène
δ	Rapport des masses molaires respectivement de la vapeur d'eau et du gaz sec
$\Delta G_{a(CH_2)}$	Enthalpie libre d'adsorption du groupement méthylène
Δ_a^D	Enthalpie libre d'adsorption due aux forces de London
ΔG_a^D	Enthalpie libre d'adsorption spécifique
ΔG_{ads}	Variation de l'enthalpie libre d'adsorption
ΔH	Enthalpie d'adsorption
ΔH_{AB}	Enthalpie d'adsorption de molécule sonde acide ou basique
ΔH_s	Enthalpie isostérique d'adsorption
ΔH_{SP}	Enthalpie d'adsorption spécifique
ΔP	Perte de charge de la colonne
ΔS_{ads}	Variation d'entropie d'adsorption
ϵ_C	Energie des sites d'adsorption
η	Viscosité du gaz
θ	Fraction de sites recouverts
$\theta^i(P_m, T)$	Taux de recouvrement relatif des sites du ième domaine (isotherme locale d'adsorption)
θ_F	Fraction de sites non recouverts
θ'	Isotherme locale
Π_0	Pression d'étalement de référence
ν	Fréquence électronique caractéristique de la sonde
ρ	Masse volumique
ρ_l	Densité de l'adsorbable liquide
σ	Aire occupée par une molécule d'adsorbable

σ'	Coefficient de condensation
τ	Taux de recouvrement de la surface par des groupements TMS
X_{esp}	Paramètre χ_T déterminé expérimentalement
χ_T	Paramètre qui traduit le nombre de carbone que devrait comporter un alcane linéaire pour interagir avec une surface de la même manière qu'une molécule ramifiée
$\chi(i)$	Nombre de sites du ième domaine
χ_{CA}	Fonction de distribution en appliquant l'approximation de la condensation
δ	Epaisseur de la couche d'adsorbable
API	surface des ingrédients pharmaceutiques actifs
AUC	La zone sous la courbe
DDS	les systèmes d'administration de médicaments
DRX	Défraction rayon x
DVS	La sorption dynamique de vapeur
DPI	Dry Powder Inhaler
FID	Détecteur à ionisation de flamme
HR	Humidité relative
ML	Lactose minimisé
VMD	Le diamètre moyen volumique
PA	Principe actif
SX	xinofoate de salmétérol
SEDS	Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluid
T_g	Température de transition vitreuse
DSC	Calorimétrie différentiel à balayage (anglais : differential scanning calorimetry)
FDCA	Fonction de distribution au approximation de la condensation
CED	Densité d'énergie de cohésion
CPDS	Proportionnelle forces d'interaction Dispersive
P_D	Polarisation de déformation
N_D	Nombre de donneur d'électron
N_A	Nombre d'accepteur d'électron

Introduction générale :

L'industrie pharmaceutique exige un haut degré de précision lors de la caractérisation de petites quantités de substances sous différentes formes, comme les amorphes, les polymorphes, les hydrates, les co-cristaux et les solvates. Il est à noter que plus de 90 % des principes actifs et excipients sont administrés sous forme solide, et que les solides d'intérêt pharmaceutique doivent répondre à des exigences en termes de biodisponibilité, solubilité et stabilité. Actuellement, les spécificités requises pour leur mise en forme sont de plus en plus strictes : plage granulométrique resserrée, exigences sur la morphologie et les propriétés de surface du produit, etc. Il est ainsi essentiel de maîtriser les caractéristiques physicochimiques de ces solides afin d'assurer une bonne aptitude à la fabrication de la forme galénique, la stabilité de cette forme et la libération contrôlée de l'actif dans l'organisme.

Il est également reconnu que les propriétés de surface jouent un rôle prépondérant lors des opérations mécaniques telles que le broyage, le compactage et la compression. Même si les méthodes de caractérisations physiques et chimiques des solides pharmaceutiques sont très riches, les études de surface restent de nos jours un enjeu à développer.

Actuellement l'utilisation de la chromatographie en phase gazeuse inverse CGI, pour la caractérisation de surface des ingrédients pharmaceutiques actifs (API), les excipients et les systèmes d'administration de médicaments (DDS), est devenue d'intérêt significatif au cours des dernières années, elle a également été jugée efficace pour proposer des conditions de stockage et la durée de conservation de produits pharmaceutiques en mesurant les taux de cristallisation et les dispersions amorphe

La Chromatographie Gazeuse Inverse (CGI) est une technique d'étude de surface de solides divisés qui permet une caractérisation tant chimique que morphologique. Elle permet en outre d'étudier l'influence de divers facteurs tels la température, les traitements chimiques sur les propriétés de surface. Alors que le but de la chromatographie conventionnelle concerne la séparation, l'identification et le dosage des solutés injectés dans une colonne contenant une phase stationnaire parfaitement définie, en CGI la situation est inversée.

En effet, l'injection de molécules dont on connaît la nature chimique, encore appelées molécules sondes, permet d'obtenir des informations sur le solide contenu dans la colonne. Elle trouve des applications aussi bien dans les domaines pharmaceutiques agroalimentaires que dans la chimie des polymères, chimie minérale...

Les premières applications de la CGI dans le domaine pharmaceutique ont commencé à la fin des années 80. Cette première approche s'est focalisée sur l'étude des paramètres de solubilité de Hansen sur des solides comme le lactose, la caféine, la théophylline et l'hydroxybenzoate de méthyle. Ce n'est qu'à partir de 1994 que la technique a été utilisée pour la caractérisation de surface des solides d'intérêt pharmaceutique. Ces premières analyses, développées par Ticehurst et coll., ont permis de montrer la capacité de la CGI à différencier des lots provenant du même procédé de génération. Les études menées sur le sulfate de salbutamol et le lactose, ont mis en évidence la sensibilité de la technique à détecter de faibles différences de cristallinité entre les lots, différences indétectables par d'autres techniques comme la DSC.

Dans notre travail, nous voulons montrer les potentialités de la CGI dans l'étude des excipients nous avons pris deux exemples issues de la littérature qui concernent l'estimation des paramètres de solubilité et l'estimation de l'énergie de surface.

Ce manuscrit se présentera comme suit, un premier chapitre est consacré aux excipients, un à la technique de chromatographie en phase gazeuse, un troisième chapitre qui détaille la CGI, un quatrième chapitre qui présentera les deux exemples étudiés et enfin la conclusion de notre étude.

Chapitre I
Les excipients

I.1.Généralités

La pharmacopée européenne définit un excipient comme « tout composant, autre que le(s) principe(s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication », la fonction d'un excipient est de servir de vecteur au(x) principe(s) actif(s), ou d'entrer dans la composition du vecteur, contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil pharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient, la facilité de fabrication [1].

La qualité et la sécurité des médicaments dépendent donc non seulement du principe actif et du procédé de fabrication, mais également des excipients. Cependant, le « statut » des excipients a changé ces dernières années, et est passé de véhicule inerte du principe actif à constituant essentiel de la formulation. En effet, les avancées scientifiques dans les domaines du « Drug delivery », c'est-à-dire de la libération contrôlée des substances actives et de la biopharmacie ont conduit à un intérêt grandissant pour le rôle et la fonctionnalité des excipients.

Le médicament doit avoir des caractéristiques de sécurité mais également posséder une biodisponibilité déterminée et reproductible lot à lot. C'est pourquoi les excipients sont choisis pour leurs propriétés « technologiques », afin de remplir une fonction spécifique dans la formulation [2].

Les caractéristiques des excipients sont particulièrement importantes dans le développement de formes solides, car elles conditionnent le comportement des poudres : leur écoulement, leur compressibilité, la dureté des comprimés obtenus, leur vitesse de désagrégation, le profil de dissolution in vitro [3].

I.2.Définition

Le mot excipient vient du latin « *excipere* » ce qui signifie « recevoir »; et du fait, l'excipient reçoit le principe actif. De nos jours, plus d'un millier d'excipients sont utilisés en pharmacie galénique, étant aussi bien des molécules simples que des polymères à haut poids moléculaire. Seulement deux cents d'entre eux ont été décrits par la Pharmacopée [4]. Selon la politique nationale d'admission au formulaire de 1994 [5], les excipients sont définis comme étant « Tout composé autre que la substance active ajouté intentionnellement à la formulation » [5].

Longtemps considérés comme des composés inertes et inactifs, il s'avère aujourd'hui que les excipients exercent une influence certaine sur le médicament notamment en ce qui concerne sa stabilité, sa biodisponibilité et facilitent le processus de fabrication. Ce sont des composés chimiques pouvant interagir avec d'autres substances par des groupements fonctionnels exemples les groupements éthyle, alcool, propylène glycole... [6,7], ce qui peut induire une diminution de l'activité du médicament ou tout autre changement qualitatif [8].

I.3. Rôle des excipients :

La quantité de principe actif présent dans un médicament est en général assez faible mais en ajoutant des excipients obtient ainsi un médicament d'une taille raisonnable dont la prise est plus facile. Au delà de cet aspect les excipients peuvent répondre à d'autres besoins:

- Donnent un gout acceptable voire agréable
- Facilitent la prise du médicament (en accroissant par exemple sa solubilité)
- Facilitent et accélèrent l'absorption des principes actifs
- Améliorent l'efficacité des principes actifs
- Permettent d'obtenir la forme galénique souhaitée
- Jouent le rôle de conservateur en protégeant les autres constituants du médicament des dégradations chimiques (comme l'oxydation par l'air) ou d'une contamination microbienne.
- Permettent de personnaliser un médicament afin qu'il soit facilement différencier des autres [09]

I.4-Origine des excipients [10]

Les excipients utilisés en pharmacie galénique peuvent provenir de sources diverses et variées.

I.4.1. Origine végétale

Parmi les excipients ayant une origine végétale, on peut citer :

- ✓ l'amidon, qu'il soit de maïs ou de blé, est un diluant dans les formes solides.
- ✓ la cellulose et ses dérivés, qui sont des délitants
- ✓ les glycérides hémi synthétiques, tels que les esters (mono, di, tri) de glycérol et d'acide gras qui peuvent servir d'une part de surfactif, et d'autre part d'excipient pour les suppositoires.
- ✓ les huiles végétales (soja, olive) qui sont des liquides lipophiles servant de diluant.
- ✓ le saccharose. [10]

I.4.2. Origine animale

Parmi les excipients ayant une origine animale, on peut citer :

- ✓ la gélatine que l'on utilise pour fabriquer l'enveloppe des capsules ou des gélules.
- ✓ le lactose qui est un diluant solide hydrophile.
- ✓ la lanoline ou graisse de laine, semi solide. Elle est amphiphile et est utilisée dans la réalisation de pommade.
- ✓ la cire d'abeille.
- ✓ l'acide stéarique ou le stéarate de sodium qui sont des graisses animales.

Dès que cela est possible, il est préférable de remplacer ces excipients par des produits identiques mais ayant une origine végétale, ceci dans le but d'éviter les risques de contamination virale. De plus, il existe dans certaines religions des interdictions alimentaires. [10]

I.4.3. Origine minérale :

Parmi les excipients d'origine minérale, on peut citer :

- ✓ le chlorure de sodium.
- ✓ - les hydrocarbures tels que la vaseline, l'huile de vaseline, la paraffine qui sont des diluants lipophiles.
- ✓ l'oxyde de titane qui est un solide opacifiant .
- ✓ le talc ou silicate de magnésium hydraté que l'on utilise pour favoriser l'écoulement des poudres ou comme diluant.

I.4.4. Origine synthétique :

Parmi les excipients d'origine synthétique, on peut citer :

- ✓ les carbomères qui sont des polymères d'acide acrylique, que l'on utilise dans la formulation de gels ou de pommades grâce à leur pouvoir gélifiant hydrophile dès lors qu'on les associe avec une base.
- ✓ le glycérol que l'on obtient par hydrolyse des triglycérides qui est donc un liquide hydrophile.
- ✓ les macrogols qui sont utilisés sous forme solide dans les comprimés, semi solide dans les pommades ou encore dans des suppositoires hydrosolubles. [10]

I.4.5. Origine marine :

Parmi les excipients d'origine marine, on peut citer :

- ✓ Les squalènes : Huile de foie de morue, de requin qui sont des hydrocarbures aliphatiques triterpéniques et qui sont utilisés comme excipients dans les pommades.
- ✓ Les alginates : issus des espèces suivantes *Fucus vesiculosus* (fucacées) *Laminaria digitata* (laminariacées) et utilisés comme délitant, désintégrant, flocculant ou encore gélifiant.
- ✓ Les chitosanes : dérivés désacétylés de la chitine ayant pour capacité de créer des systèmes polymères à libération contrôlée.[10]

I.5-Classification des excipients (sous forme sèche)

Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent. Ils sont généralement classés selon leurs fonctions principales. C'est ainsi que l'on distingue les diluants, ou agents de remplissage, les liants qui assurent la cohésion des particules entre eux, les désintégrants qui permettent la destruction de l'intégrité physique des formes solides lorsque celles-ci sont placées dans un fluide approprié. D'autres excipients peuvent être parallèlement ajoutés, notamment des lubrifiants afin d'améliorer les propriétés d'écoulement des poudres. [11]

I.5.1. Les diluants

Un diluant est un excipient qu'il faut ajouter au principe actif pour obtenir une masse susceptible de donner naissance à des comprimés de poids déterminé, ils jouent un rôle de remplissage. Les diluants occupent une grande partie du volume des comprimés, cette proportion est d'autant plus importante que les principes actifs sont plus efficaces, et ne sont par conséquent administrés qu'à des doses unitaires très faibles. Les propriétés des diluants sont donc très importantes.

Il est possible d'envisager la compression directe des principes actifs avec un seul diluant, bien choisi, pour peu que ce diluant ait, pour propriétés secondaires, un bon pouvoir liant, autolubrifiant et désintégrant.[11]

Les diluants ayant de bonnes propriétés de compression sont répartis en divers groupes :

- ✓ Lactose et dérivés, - Autres oses (maltose, saccharose, sorbitol, mannitol,...)
- ✓ Amidon et divers,
- ✓ Cellulose,
- ✓ Phosphate dicalcique.

Un bon diluant doit posséder les propriétés suivantes :

- ✓ Compatibilité chimique avec le principe actif.

- ✓ Ecoulement libre, pour permettre un remplissage régulier des matrices dans la trémie,
- ✓ Granulométrie adaptée à celle de l'actif, afin d'assurer un dosage constant,
- ✓ Absence de poussière, pour faciliter la manipulation,
- ✓ Densité élevée, pour favoriser l'écoulement et limiter la taille du comprimé,
- ✓ Cohésion, pour assurer la stabilité physique des formes solides.

Pour choisir le diluant le plus convenable il faut étudier la compression. Une manière à la fois simple et pratique : de comparer la « comprimabilité » des excipients consiste à préparer avec différentes forces de compression des comprimés de diverses duretés radiales, et à calculer, par la méthode des moindres carrés, la relation existant entre la force de compression et la dureté des comprimés obtenus.[11]

Les différences de comprimabilité peuvent en partie s'expliquer par la différence de structure macroscopique (gros cristaux, agglomérats de petits cristaux liés par des parties amorphes). Pour connaître convenablement un excipient, il faut quitter l'échelle macroscopique et descendre au niveau moléculaire. Les diluants les plus utilisés sont :

A- Dextrose :

Le dextrose α monohydrate a une bonne aptitude à l'écoulement et une faible tendance à s'agglomérer, une stabilité chimique ou physique lors de sa manutention, une solubilité dans l'eau, une blancheur et un caractère sucré sans goût anormal. Cependant, sa teneur en eau d'environ 9 % sous forme d'eau de cristallisation empêche son utilisation.

Le choix s'est alors porté sur le dextrose cristallin α anhydre, dextrose cristallin très pur ayant une faible teneur en eau. Ce dextrose α anhydre est généralement produit par dissolution dans l'eau des cristaux de dextrose α monohydrate à des températures de 60 à 65°C dans des 5 conditions opératoires soigneusement réglées.

Cependant, le dextrose α anhydre ainsi obtenu présente les inconvénients de se dissoudre relativement lentement dans l'eau et de présenter une tendance à la prise en masse au cours de sa dissolution. [11]

En effet, une partie du dextrose α anhydre se transforme, lors de cette dissolution, à nouveau en dextrose α monohydrate, qui s'agglomère et retarde d'autant la dissolution du dextrose α anhydre. Il est donc nécessaire, pour dissoudre convenablement les deux formes α monohydrate et α anhydre, d'employer de l'eau à haute température ou d'ajouter progressivement le dextrose à l'eau sous agitation.

Il a donc été proposé d'utiliser un dextrose cristallin β anhydre qui présente une bien meilleure vitesse de dissolution, en comparaison à celle du dextrose α anhydre, voire même monohydrate. Cependant, il est connu des spécialistes de la cristallisation du dextrose que si le point de transition de la cristallisation du dextrose α monohydrate en dextrose α anhydre est d'environ 55 °C, celui du dextrose α anhydre en dextrose β anhydre est d'environ 110 °C. Il s'en suit que pour obtenir le dextrose β anhydre, il faut travailler à une température élevée, température à laquelle le dextrose n'est pas très stable. [11]

Ce résultat limite d'autant plus l'exploitation industrielle d'un tel procédé de cristallisation.

Par ailleurs, tout dextrose pulvérulent constitué d'une seule espèce cristalline et préparé classiquement étant généralement peu compressible, il est nécessaire de lui additionner des maltodextrines ou des polysaccharides pour la fabrication de tablettes ou de comprimés.

Cependant, les produits anhydres ainsi préparés conformément à l'art antérieur n'ont généralement pas donné satisfaction à cause des problèmes d'agglomération et de manutentions générées par les maltodextrines ou polysaccharides.

B- Lactose :

Le lactose est un diluant très employé dans la technologie des comprimés. Il se présente sous deux formes principales : cristallisé ou atomisé. Le lactose cristallisé se présente sous trois formes cristallines différentes : l' α -lactose anhydre (non disponible dans le commerce), le β -lactose anhydre (généralement appelé lactose anhydre), et l' α -lactose monohydrate. Le lactose anhydre présente l'inconvénient d'être hygroscopique ce qui entraîne des problèmes de stabilité dans le temps.

L' α -lactose monohydrate est stable, mais sa comprimabilité et son temps de désintégration sont limités. Afin d'améliorer ses propriétés en compression, le lactose a été modifié par atomisation et agglomération. [11]

Le lactose atomisé est hautement compressible, et la sphéricité de ses particules lui confère des propriétés d'écoulement satisfaisantes. Il est moins stable et sa durée de conservation est plus courte que celle du lactose cristallisé. Il ne possède en outre pas de propriétés désintégrantées.

Les comprimés fabriqués à partir de lactose atomisé développent au stockage une coloration jaunâtre plus intense que celle développée par le lactose monohydraté.

Le lactose aggloméré est une poudre stable qui s'écoule bien, mais moins compressible que le lactose atomisé.

La comprimabilité du lactose reste insuffisante et a pu être améliorée en lui ajoutant un excipient liant ou diluant possédant une comprimabilité meilleure comme une cellulose microcristalline. Ces mélanges se compriment facilement moyennant l'addition d'un lubrifiant. Les celluloses

microcristallines ont cependant l'inconvénient d'un prix élevé, et d'une baisse de la dureté des comprimés formés consécutivement à une prise d'humidité. [11]

C- Mannitol :

Utilisé particulièrement pour les comprimés à croquer. En raison de sa faible hygroscopicité, il pourrait constituer un excellent excipient, étant donné qu'il est compatible avec la plupart des principes actifs, mais malheureusement, le produit obtenu par cristallisation dans l'eau à partir d'une solution sursaturée présente des propriétés d'écoulement médiocre. En effet, le mannitol cristallisé présente une friabilité excessive, ce qui conduit à la formation de fines particules qui nuisent particulièrement à ses propriétés d'écoulement. Le mannitol obtenu par cristallisation dans l'eau présente par ailleurs, en raison de sa structure cristalline compacte, une mauvaise aptitude à la dissolution. Cette faible vitesse de solubilisation, bien que pouvant être avantageuse pour certaines applications particulières, est toujours considérée comme un inconvénient majeur faisant obstacle à son emploi.[11]

D- Sorbitol :

Présente l'avantage d'être moins cher, ce qui explique sa grande fréquence d'emploi. Cependant, sa forte hygroscopicité conduit, dès lors qu'une reprise en eau est intervenue, à un produit dont l'écoulement est difficile, voire impossible. Pour éviter ce problème, on sélectionne un sorbitol de granulométrie plus grossière mais alors les temps de dissolution dans l'eau deviennent en général trop longs.

De plus, le caractère hygroscopique élevé du sorbitol rend dans tous les cas l'utilisation de ce polyol rédhibitoire quand il est associé à des principes actifs ou des ingrédients très sensibles à l'eau.

E- Cellulose microcristalline :

La cellulose microcristalline se présente sous la forme d'une poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse, inodore, sans saveur. Sa formule brute est $[C_6 H_{10} O_5]_n$ avec $n \approx 220$.

La cellulose microcristalline remplit toutes les conditions attendues d'un excipient de compression directe, mais elle reste difficile à produire et relativement onéreuse. Elle présente en outre l'inconvénient de provoquer une diminution de la dureté des comprimés consécutivement à une reprise en eau au cours du stockage. De plus, elle procure une sensation désagréable en bouche. C'est l'excipient le plus utilisé en extrusion/sphéronisation. [11]

F- Phosphate dicalcique : Peu cher, insoluble dans l'eau.

I.5.2. Les agglutinants ou les liants

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit, le plus souvent, en solutions (ou pseudo solutions) aqueuses ou alcooliques. En solution, les liants sont mieux répartis dans la masse et plus efficaces. La quantité de liants à ajouter est variable selon la nature du liant et du principe actif. Le plus souvent, le pourcentage de liant sec par rapport à la masse du comprimé est de l'ordre de 2 à 10%.

Comme liants on peut citer la plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses : gomme arabique et adragante, méthyl cellulose et carboxy méthyl cellulose, gélatine, amidons, PEG 4000 et 6000, povidone en solution aqueuse ou alcoolique et aussi des solutions de saccharose, de glucose ou de sorbitol.

Lycatab DSH est un nouveau liant de granulation humide.

Lycatab DSH est un excipient d'origine naturelle, économique et prêt à l'emploi. Il est obtenu par hydrolyse ménagée de l'amidon de maïs et séché par atomisation. Lycatab DSH est très soluble dans l'eau à température ambiante. Il est insoluble dans l'alcool.

Lycatab DSH est stable jusqu'à une humidité relative élevée (80%) et légèrement hygroscopique par comparaison avec d'autres liants pharmaceutiques classiques. La viscosité des solutions liantes aux concentrations classiquement utilisées est négligeable. Lycatab DSH présente une excellente mouillabilité. Il peut être incorporé à sec au mélange à granuler. [11]

I.5.3. Les lubrifiants

Le rôle des lubrifiants, dans la fabrication des comprimés pharmaceutiques est multiple, mais leur emploi se traduit parfois par des effets néfastes sur certaines caractéristiques des comprimés.

Les agents lubrifiants sont utilisés dans la fabrication des comprimés pharmaceutiques, soit pour assurer une régularité d'écoulement, soit pour atténuer les frictions au niveau de la paroi de la matrice et éviter le collage de la poudre sur les poinçons soit enfin pour améliorer les transmissions des pressions au sein de la masse de la poudre.

La lubrification est un phénomène qui fait intervenir, soit deux poudres, soit un grain et une poudre, qui sont le plus souvent fondamentalement différents par leur nature, leur densité, leur taille et leur forme, mais aussi par leur structure et leur surface externe. Ces produits sont

mélangés dans des proportions et selon des conditions opératoires variables et fréquemment empiriques. Ces processus qui visent à améliorer les caractéristiques de compression des produits, se traduisent fréquemment par des effets néfastes sur les qualités des grains et surtout des comprimés notamment en ce qui concerne la dureté et le temps de désagrégation des comprimés, ainsi que le temps de dissolution du principe actif. [11]

Comme lubrifiants qui améliorent la fluidité du grain (glissants) on peut citer : le talc, les amidons, les poudres de silice, l'acide stéarique, ...

Comme lubrifiants de compression (antiadhérents et antifrictions), le plus employé est le stéarate de magnésium mais on peut aussi utiliser les stéarates de calcium, de zinc et d'aluminium, l'acide stéarique, des huiles (risque de tâches dans les comprimés), ...

A- Le stéarate de magnésium : Lubrifiant extrêmement efficace. Travaille dans des concentrations allant de 0,5 - 5%. Bien, il est préférable d'utiliser ce lubrifiant, de la concentration minimale efficace.

Son activité est due à l'adhésion de la partie polaire métallique à la surface des particules de la poudre à comprimer, et comme résultat, on aura une orientation de l'hydrocarbure ailleurs que la surface des particules, ainsi, une couche apolaire se crée entre les outils de compression et la surface adjacente des particules. Pour être efficace, un lubrifiant doit se répartir sur la totalité de la surface particulaire, plus est complète cette couche plus est effectif le lubrifiant. Le stéarate se présente sous différentes formes cristallines, et montre diverses tailles et formes de particules, et se présente sous plusieurs formes hydratées. [11]

Cependant, le stéarate a deux inconvénients majeurs, le premier, c'est que chaque particule aura une surface externe hydrophobe et ainsi repousse l'eau, à noter donc que les lubrifiants formés d'acides gras ralentissent la désintégration et dissolution, ce qui aura un retentissement sur la biodisponibilité du principe actif ; la seconde conséquence (de ce mode d'action de lubrifiant : par formation de couche hydrophobe) est qu'il y aura élimination de contacts entre particules et une diminution des forces de cisaillements (un bénéfice) mais conjointement une rupture des liaisons inter - particulaires, ainsi la cohésion de la structure comprimé est finalement affaiblie, cela est majoré par la présence de cellulose microcristalline qui engendre des déformations lors de compression alors que le stéarate essaye de compenser par le maintien de la couche hydrophobe intacte. [11]

Mais, les substances qui sont fragmentaires à la compression (non élastiques et non plastiques) perdent quelques unités de dureté et, ainsi, de nouvelles surfaces non contaminées par le lubrifiant se forment et confèrent donc, de nouvelles possibilités de liaison inter – particulières. Ces inconvénients peuvent être minimisés par l'optimisation de la formule quantitative ainsi que l'adaptation du procédé de mélange (temps et types de mélangeurs) à cette formule ; la répulsion d'eau par la couche hydrophobe peut être contournée par l'addition d'agent hygroscopique tel que le lauryl sulfate de sodium.

- B- L'acide stéarique** : Pas aussi efficace que le stéarate de magnésium. Mais souvent utilisé en combinaison avec le stéarate de magnésium, pour obtenir un effet synergique du lubrifiant sur les visages poinçons et matrices murs. N'a pas les problèmes overblending vu avec le stéarate de magnésium.
- C- Stéaryl fumarate de sodium** : Extrêmement efficace lubrifiant à de faibles concentrations. N'a pas les problèmes rencontrés au cours de mélange avec le stéarate de magnésium. Toutefois, il est aussi plus cher. Il est employé comme alternatif du stéarate de Mg, ils ont le même pouvoir lubrifiant avec production de comprimés de dureté similaire et des temps de désintégration très rapprochés.
- D- -Les acides gras à base végétale** : Acide gras de légumes (90% palmitique / acide stéarique), ne contient pas de métaux (magnésium, de zinc ou de calcium) de résidus. Bonne dureté comprimé, bon pour les comprimés à croquer, plus lisse, plus brillants que les comprimés de stéarates métalliques. Moins sensible à overblending que les stéarates métalliques. Moins réactive, peut être utilisé avec des substances acides.[11]
- E- Le talc** : il est moins lubrifiant que le stéarate de Mg malgré leur similitude à l'examen microscopique.

En général, le lubrifiant est ajouté au grain juste avant la compression sous forme de poudre très fine qui se répartit à la surface des particules. La quantité de lubrifiant est assez faible : 0,5 à 2 % du grain habituellement. Certains lubrifiants peuvent être ajoutés en solution dans un solvant organique qui est évaporé avant la compression.

Presque tous les lubrifiants sont hydrofuges. En excès, ils réduisent la compression des comprimés.

I.5.4. Les délitants ou les désagrégants

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs. Ce sont :

- ✓ soit des produits de solubilité différente du principe actif (hydrosolubles si le principe actif est insoluble dans l'eau et vice versa). Exemples : les produits cités comme diluants ;
- ✓ soit des produits gonflant dans l'eau. Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement du grain. Pour un optimum d'action, ils sont incorporés à sec au grain juste avant la compression (proportion de 2 à 5 %). Exemples : Carboxy méthyl cellulose, poudre de silice, amidons en poudre, poudre de cellulose... ;
- ✓ soit des mélanges effervescents. Dans ce cas, le délitement est assuré par un dégagement gazeux qui se produit lorsque le comprimé est mis en contact de l'eau. Il s'agit du gaz carbonique obtenu en incorporant dans la masse du comprimé un carbonate et un acide organique solide. [11]

Un bon désintégrant quant à lui assurer une disponibilité rapide des substances actives, tout en présentant des propriétés rhéologiques satisfaisantes. Les super désintégrants, sont de nouveaux délitants qui peuvent être utilisés à des concentrations encore plus faibles que celle du classique amidon, pour cette raison, toute variation d'écoulement et de compatibilité doit être minimisée.

Ces nouvelles molécules peuvent être organisées en 03 classes en se basant sur leurs structures chimiques : Amidon modifié (Amidon Glycolate de Na), Cellulose modifiée (Croscarmellose, NF), PVP à liaisons croisées (Crospovidone, NF).

I.5.5. Les adjuvants divers (sous d'autres formes)

- A. **Mouillants** : pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants, on peut ajouter des surfactifs comme mouillants. Mais il est à noter qu'ils peuvent avoir l'inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif.
- B- **Substances tampons** : elles sont ajoutées soit pour protéger les principes actifs contre les variations du pH, soit pour les protéger de l'action hydrolysante des sucs digestifs, soit pour réduire leur action irritante au niveau des muqueuses. Exemples : sels de Ca (carbonate, citrate, phosphate, gluconate), citrate de Na, acides aminés (glycocolle), ... etc.
- C- **Colorants** : ils sont ajoutés pour améliorer l'aspect ou pour éviter des confusions entre comprimés différents. Le colorant est introduit dans le mélange de poudres soit à l'état

sec, soit en solution aqueuse ou alcoolique. Sa répartition régulière est un problème délicat.

D- Aromatisants : leur rôle est d'atténuer les saveurs désagréables. Pour les comprimés à croquer ou à sucer, l'adjonction d'un édulcorant est souvent nécessaire.

E- Absorbants et adsorbants : pour retenir certains principes actifs volatils. Le choix des excipients est un problème assez complexe.[11]

Le choix des adjuvants est un problème assez complexe. Dans chaque catégorie citée ci-dessus, les différents excipients n'ont pas exactement les mêmes propriétés et il faut les choisir souvent par tâtonnement en tenant compte :

- ✓ Des incompatibilités possibles,
- ✓ Du mode d'administration désiré (comprimés solubles ou non, à sucer, à avaler, à croquer, ... etc.),
- ✓ De la méthode de dosage du principe actif et sa nature (l'excipient ne doit pas trop gêner ce dosage).

Le choix de la proportion d'excipients à utiliser demande de nombreux essais et pour chacun de ceux-ci, il est nécessaire de faire des contrôles de dureté, de délitement, d'effritement, de conservation, ...

Un excès de l'un d'entre eux a toujours des inconvénients : un peu trop de liant retarde le délitement, trop de lubrifiant rend le comprimé plus friable, ...

La mise au point d'une formule de comprimé est particulièrement délicate lorsque le poids de principe actif est tel que la marge pour l'addition des excipients est faible.

Le choix du moment de la fabrication auquel doit être ajouté chaque excipient a aussi son importance ainsi que la manière de faire cette addition.

Dans le cas de la granulation par voie humide, les diluants sont mélangés avec le principe actif, les liants introduits habituellement dans le liquide de mouillage tandis que les délitants et les lubrifiants qui doivent se répartir à la surface des grains peuvent être ajoutés à ces derniers juste avant la compression.

Dans le cas de la granulation sèche, tout peut être mélangé ensemble sauf le lubrifiant qui peut être ajouté au grain. [11]

1.6-Propriétés des excipients

Une des propriétés principales des excipients est l'inertie. Cette propriété est primordiale et s'applique à tous les excipients. Ils doivent être inertes vis-à-vis de [12] :

- ✓ Du principe actif : l'excipient ne doit pas interférer sur son action afin de ne pas augmenter ou diminuer son activité qui pourrait conduire à une absence d'efficacité du médicament ou à une toxicité. C'est pourquoi les excipients ne peuvent pas être modifiés sans une étude préalable.
- ✓ Du matériau de conditionnement primaire, c'est-à-dire celui en contact avec le médicament. Il est important que les excipients ne dissolvent pas ou ne soit pas retenu par le conditionnement.
- ✓ De l'organisme : l'excipient ne doit pas avoir une activité par lui-même, seul le principe actif doit en avoir une. Cette neutralité est testée à l'aide des essais d'innocuité.

Cependant l'inertie totale ne peut être obtenue. Le choix de l'excipient se fait donc par un équilibre entre bénéfice et risque. De plus ces problèmes peuvent être liés aux impuretés de l'excipient et non à l'excipient lui-même.

1.7-Exemples d'excipients : [13]

1.7.1.L'amidon de blé

Critères de reconnaissance : Poudre sèche blanche qui crisse sous les doigts.

a- Propriétés physicochimiques :

- solubilités

Eau	Alcool à 90°
insoluble	insoluble

- Gonfle au contact de l'eau froide, et donne une suspension fine appelée « empois » avec l'eau chaude.

b- Incompatibilité lors des préparation : Se colore en bleu au contact de l'iode.

c- Précautions de conservation : il se conserve dans des flacons bien bouchés.

d- Utilisation et intérêt : Peut être utilisé comme diluant dans la fabrication des gélules.

1.7.2. L'aspartam=Acide succinamique

a. Propriétés physicochimiques :

- Solubilités

Eau à 20 °c	Alcool à 90°
assez soluble	Très soluble

Edulcorant de synthèse comme succédané du sucre chez les diabétiques(20 mg d'aspartam correspondent au pouvoir sucrant d'un morceau de sucre de 5g).

I.7.3 .Beurre de cacao

a. Propriétés physicochimiques :

- Température de fusion < 35 °c .
- Température de solidification entre 19 et 25 °c
- Solubilités

Eau	Alcool à 90°	Ether	Chloroforme
insoluble	Peu soluble	Très soluble	Très soluble

b. - Incompatibilités lors des préparations :

- Ne pas chauffer au-delà de 39 °c pour ne pas être en surfusion .
- Incompatible avec les produits hydrophiles :pour les incorporer, les absorber par de la lanoline ou de l'aérosil.

c- Précaution de conservation : En récipients bien bouchés, dans un endroit frais.

d- Utilisation et intérêt :

- Excipient pour suppositoires .
- Pour y incorporer des poudres, y ajouter de la lanoline ou des huiles.
- Pour y incorporer des extraits mous, utiliser de l'aérosil ou du propylène glycol
- Pour y incorporer des substances hydrophiles, les absorber préalablement par de la lanoline ou de l'aérosil.

I.7.4-Cellulose

A. Propriétés physicochimiques :

- Solubilités

Eau	Acétone	Ether	Collodion
Insoluble	soluble	soluble	soluble

Insoluble dans l'eau à pH acide(pH gastrique),soluble à pH basique(pH entérique).

B. Incompatibilités lors des préparations : hors de propos :excipients d'enrobage.

C. Précautions de conservation : Conserver en flacons bien bouchés , à l'abri de l'humidité.

D. Utilisations et intérêt : Excipient utilisé en solution pour la fabrication d'enrobage gastrorésistants et entérosolubles, sur des gélules par exemple :

Réaliser une solution à 10% d'acétophtalate de cellulose dans l'acétone ou le collodion.

Dans un mortier , introduire les gélules finies que l'on veut enrober, y ajouter 1/3 de la solution d'acétophtalate préparée à l'avance, mélanger pour répartir la solution à la surface des gélules, évaporer le solvant au moyens d'un sèche-cheveux. renouveler l'opération trois fois.

Un enrobage gastrorésistant parfait ne doit présenter ni bulle ni surcharge à l'œil nu.[13]

1.7.5- Hydrobases

Les hydrobases sont des huiles végétales, pour la plupart hydrogénées. Ce sont des excipients anhydres hydrophobes. Exemples :huile de ricin, huile de palme, huile de coprah, huile de cacahuète, huile de castor.

Utilisation et intérêt : Emollient ou facteur de consistance. Excipients des crèmes, laits, crèmes solaires, shampoings, beurres. Excipients des masses suppositoires

1.7.6- Huile de vaseline

= huile de parraffine = huile minérale

Obtenu par traitement approprié de fractions de pétrole brut convenable, c'est un excipient anhydre hydrophobe qui donne des émulsions blanches. C'est un liquide incolore, visqueux , inodore à froid , de saveur chaude.

A. Propriétés physicochimiques :

• **-Miscibilités :**

Eau	Alcool à 90°	Ether	Huiles	Huil de ricin
Non miscilble	Non miscilble	miscilble	miscilble	Peu miscilble

B. Précautions de conservation : Conserver en flacon de verre de faible capacité bien bouchés.

C. Utilisation et intérêt :

- Préparation de cérat(huile de vaseline fluide).
- Excipients des laits .crèmes hydrophiles/lipophiles(10à30%),des huiles de bains(10à60%).
- Considérée maintenant comme allergisant, desséchant et enlevant la protection de la peau :à substituer si possible.

Remarque

Certains excipients comme le sel, le sucre ou d'autres composants allergènes peuvent ne pas être totalement inertes pour certaines personnes. On parle, dans ce cas, d'excipients à effets notoires. Parmi tous les excipients entrant dans la composition des médicaments, il existe des excipients à effet notoire (EEN), c'est-à-dire susceptibles d'entraîner des effets secondaires liés à leur simple présence (tableau I.1) . Les excipients à effet notoire peuvent être mal tolérés par des patients sensibles, allergiques ou intolérants. [14]

Tableau I.1: Les excipients à effet notoire et leurs effets indésirables [14].

Excipient	Contre-indications et effets indésirables
Acide borique et sels	Contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans
Acide benzoïque et benzoate	Irritations de la peau, des muqueuses et des yeux (application locale), risque de jaunisse chez le nouveau-né (injections)
Acide sorbique et sels	Urticaire (application locale)
Alcool benzylique	Contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans
Amidon de blé	Réactions allergiques chez les personnes allergiques au blé ou intolérantes au gluten (maladie cœliaque)
Aspartam	Contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie
Broponol	Eczéma (application locale), troubles digestifs et diarrhées (voie orale)
Butylhydroxyanisole	Eczéma, irritation de la peau, des muqueuses ou des yeux (application locale)
Butylhydroxytoluène	Eczéma, irritation de la peau, des muqueuses ou des yeux (application locale)
Chlorure de benzalkonium	Irritation, eczéma, difficultés à respirer ; lentilles de contact endommagées
Composés organomercurels	Irritation de la peau, eczéma, troubles oculaires
Éthanol (alcool)	Toxicité de l'alcool. Contre-indiqué chez les femmes enceintes, les enfants de moins de 12 ans, les personnes alcoolodépendantes ou épileptiques, les personnes atteintes de maladies du foie. Attention lors de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines. Irritation de la peau (application locale)

Formaldéhyde	Eczéma (application locale), troubles digestifs et diarrhées (voie orale)
Fructose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique, déconseillé en cas de surpoids et/ou d'obésité
Galactose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique, déconseillé en cas de surpoids et/ou d'obésité Contre-indiqué chez les personnes souffrant de galactosémie
Glucose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique, déconseillé en cas de surpoids et/ou d'obésité et en cas de diabète.
Glycérol	Troubles digestifs
Huile d'arachide	Réactions allergiques. Déconseillée chez l'enfant de moins de 3 ans
Huile de ricin et dérivés	Troubles digestifs Eczéma (application locale). Bouffée de chaleur, difficultés à respirer, chute de tension (injections). Déconseillée chez l'enfant de moins de 3 ans
Huile de soja et dérivés	Réactions allergiques
Huile de sésame	Réactions allergiques
Lactose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique, déconseillé en cas de surpoids et/ou d'obésité
Lanoline (graisse de laine)	Eczéma
Lécithine de soja	Réactions allergiques
Maltitol (sirop de)	Voir Fructose
Mannitol	Troubles digestifs
Paraformaldéhyde	Eczéma (application locale), Troubles digestifs (si voie orale)
Parahydroxybenzoates et leurs sels	Irritation de la peau, urticaire, difficultés à respirer
Polyéthylèneglycol (Macrogol)	Troubles digestifs
Phénylalanine	Contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie
Potassium	Douleur au point d'injection, phlébite. Risque de complication lors d'insuffisance rénale. Apport de potassium à prendre en considération chez les personnes qui suivent un régime pauvre en potassium
Propylèneglycol, sels et esters	Eczéma
Saccharose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique, déconseillé en cas de surpoids et/ou d'obésité

Sodium	Apport de sodium à prendre en considération chez les personnes qui suivent un régime pauvre en sodium
Sucre inverti	Voir Fructose et Glucose
Sulfites (métabisulfites)	Réactions allergiques
Tartrazine et colorants azoïques	Réactions allergiques
Xylitol	Troubles digestifs

I.8. Méthodes de caractérisation des excipients :

Une large gamme de techniques de caractérisation a été utilisée dans la littérature afin de déterminer l'énergie de surface des solides dont les solides d'intérêt pharmaceutique tels que les excipients.

Ces différentes techniques de caractérisation sont mises en œuvre sur la base de l'adsorption-désorption de gaz sur un solide. Le but est de donner une information sur la surface spécifique, la structure et la distribution des pores (F. Rouquerol, J. Rouquerol et al., 1999). Les phénomènes de surface peuvent être décrits par l'isotherme d'adsorption. Différents paramètres peuvent être mesurés pour déterminer une isotherme d'adsorption : la pression de vapeur, la masse de l'échantillon et le temps de rétention. Chacune de ces propriétés donne naissance à une classe de techniques d'analyse : manométrique, gravimétrique et chromatographique. Les deux principales techniques utilisées dans ces travaux ont été la gravimétrie de sorption de vapeur (DVS), et la chromatographie gazeuse inverse (CGI).

Nous décrirons par la suite, de façon détaillée, seulement la CGI ; cette dernière étant au cœur de nos travaux.

Chapitre II

La chromatographie en phase gazeuse

II.1. La chromatographie :

II.1.1. Définition :

La chromatographie (du grec ancien χρώμα / *chrôma*, « couleur » et γράφειν / *graphein*, « écrire ») est une méthode physico-chimique qui sert à séparer les différentes substances présentes dans un mélange (échantillon en phase homogène liquide ou gazeuse).

L'appareil utilisé pour effectuer certaines chromatographies se nomme chromatographe. L'image ou le diagramme obtenu par chromatographie est appelé chromatogramme. Lorsqu'on utilise un chromatographe et un logiciel de chromatographie, le chromatogramme prend généralement la forme d'un graphique qui traduit la variation d'un paramètre relié à la concentration du soluté en sortie de colonne, en fonction du temps (ou du volume) d'élution.[15]

L'échantillon contenant une ou plusieurs espèces est entraîné par un courant de phase mobile (liquide, gaz ou fluide supercritique) au contact d'une phase stationnaire (papier, gélatine, silice, polymère, silice greffée etc). Chaque espèce présente migre à une vitesse qui dépend de ses caractéristiques et de celles des deux phases en présence.

La chromatographie peut être analytique (visant à l'identification des substances présentes) ou préparative (visant à la séparation des constituants d'un mélange). La chromatographie analytique est largement utilisée dans différents domaines. Elle se prête bien à la miniaturisation, et elle a donné naissance à plusieurs techniques d'analyse chimique qui consistent à associer dans un même instrument une séparation du ou des composés d'intérêt (analytes) suivie de leur identification (et/ou de leur quantification), généralement par une méthode spectroscopique. La chromatographie préparative est rarement utilisée sur de grandes quantités en raison de son coût et de sa lenteur [15].

II.1.2. Historique :

- 1903 : mise en évidence par Mikhail TSWETT, botaniste russe.
- 1931 (KUHN et LEDERER) : chromatographie sur colonne (chromatographie liquide-solide CLS).
- 1938 (IZMAILOV et SCRAIBER) : chromatographie sur couche mince (CCM ou TLC), TAYLOR et UREY : chromatographie par échange d'ions
- 1941 (MARTIN et SYNGE, Nobel en 1952) : concept de chromatographie gaz-liquide, chromatographie de partage liquide-liquide
- 1952 : développement pratique de la chromatographie gaz-liquide
- 1955 : premier chromatographe gaz-liquide sur le marché (chromatographie en phase gazeuse : CPG ou GC)

- 1965 (HALASZ, HORVATH) : Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP ou HPLC)[16].

II.1.3. Principe :

La chromatographie repose sur l'entraînement d'un échantillon dissous par une phase mobile (ou éluant) à travers une phase stationnaire (ou phase fixe). La phase stationnaire, fixée soit sur la surface intérieure d'une colonne soit sur une surface plane, retient plus ou moins fortement les substances contenues dans l'échantillon dilué selon l'intensité des forces d'interactions de faible énergie (comme les forces de Van der Waals, les liaisons hydrogène, etc.) réalisées entre les différentes espèces moléculaires et la phase stationnaire. Selon la technique chromatographique mise en jeu, la séparation des composants entraînés par la phase mobile, résulte soit de leur adsorption et de leur désorption successives sur la phase stationnaire, soit de leur différence de solubilité dans chaque phase.[17]

Les différents composants de l'échantillon ont généralement une vitesse caractéristique qui permet de les séparer, voire de les identifier. Cette vitesse de séparation est fortement dépendante de la nature de la phase mobile et de la phase stationnaire. La maîtrise de toutes les conditions de séparation permet la reproductibilité parfaite du temps de migration d'un composé donné.

Souvent, l'échantillon est analysé par comparaison avec des substances déjà connues dans l'échantillon ou par comparaison avec les résultats de l'analyse d'une solution-étalon (solution commerciale contenant des substances connues, à des concentrations bien connues). Ces substances servent de références et permettent d'identifier ou de doser chaque espèce par comparaison de leurs affinités (et éventuellement d'autres renseignements donnés par la détection). Il s'agit de chromatographie analytique. Dans d'autres cas, on se contente de séparer les fractions pour les identifier par d'autres techniques : c'est la chromatographie préparative [17]

II.1.4. Classification des différents types de chromatographie :

A/ Classification selon la nature des phases :

Phase stationnaire solide ou liquide ; phase mobile gazeuse, liquide ou supercritique ; on différencie trois grandes classes de chromatographie :

- la chromatographie en phase gazeuse (CPG) ;
- la chromatographie liquide (CL) ;
- la chromatographie en phase supercritique (CPS).

B/Classification selon la nature des phénomènes mis en jeu :

On distingue différents types de chromatographie :

- Chromatographie d'adsorption : lorsque la phase stationnaire est un solide adsorbant, la phase mobile étant soit un liquide, soit un gaz ;
- chromatographie de partage : lorsque la séparation est basée sur les différences de solubilité (de partage) des molécules dans une phase stationnaire liquide fixé sur un support solide. (gaz, liquide)
- Chromatographie d'appariement d'ions : c'est une chromatographie liquide appliquée à des molécules ionisées qui, mises en présence d'un contre-ion, donnent naissance à des paires d'ions ;
- Chromatographie d'échange d'ions lorsque la phase stationnaire est un solide ayant des propriétés particulières d'échangeur d'ions (groupements fonctionnels ionisés ou ionisables fixes et des ions mobiles assurant l'électroneutralité) ;
- Chromatographie d'échange de ligands lorsque la phase stationnaire contient une espèce chimique (ions métalliques) capable de former des complexes avec les molécules organiques.
- Chromatographie d'exclusion-diffusion (perméation de gel - filtration sur gel) lorsque la phase stationnaire est formée de grains poreux à travers lesquels les solutés à séparer peuvent ou non cheminer ;
- Chromatographie chirale (lorsque la séparation s'appuie sur la différence de conformation des énantiomères, elle peut être développée en phase gazeuse, liquide ou supercritique) ;
- Chromatographie d'affinité : c'est une chromatographie d'un type très particulier qui vise à séparer un soluté parmi tous les autres (contrairement aux autres chromatographies qui visent la séparation d'un maximum de solutés) en utilisant la complémentarité de structure de type clé-serrure.[17]

C/ Classification selon le matériel utilisé (technologie) :

- Chromatographie en colonne : tube, rempli ou non de phase stationnaire.
- Chromatographie planaire (de surface) : couche mince d'un support plus ou moins adsorbant.

II.1.5. Intérêt analytique de la chromatographie :

Comme pour toutes les méthodes analytiques, les applications sont qualitatives et quantitatives.

A/ En analyse qualitative

Les méthodes chromatographiques sont des méthodes de séparation. Après séparation, les constituants peuvent être identifiés. Le premier critère d'identification d'un soluté est son temps de rétention t_r . Ce temps est constant dans des conditions chromatographiques données. c'est-à-

dire sur une colonne donnée dans des conditions données (température et pression en CPG ; nature, composition et débit de la phase mobile en CL à température donnée). Mais le t_r n'est pas un critère absolu. En effet, si on peut incontestablement affirmer que deux solutés dont les t_r sont différents, sont de natures différentes, l'inverse n'est pas vrai. En effet, la séparation chromatographique repose sur des différences entre les solutés : de polarité, de polarisabilité, de solubilité, de tension de vapeur saturante (en CPG), d'encombrement stérique... Ainsi, deux solutés de structures totalement différentes peuvent présenter le même t_r . De nos jours, ce problème est moins complexe du fait des nouveaux détecteurs qui sont en mesure de mémoriser simultanément trois paramètres. Par exemple :

- en spectrophotométrie UV-visible, avec barrette de diodes (en CL) ou en spectrophotométrie IR avec transformée de Fourier (en CPG) : le système de détection acquiert simultanément les données : absorbance, longueur d'onde et le temps ;
- en spectroscopie de masse, ce sont les données courant ionique, m/z et temps qui sont mémorisées simultanément.

De ce fait, il est possible d'analyser toute partie du pic chromatographique et de conclure à la pureté du pic et à l'identification.[17]

B/ En analyse quantitative

L'analyse quantitative est liée à la théorie qui permet d'établir que l'aire du pic est proportionnelle à la quantité injectée.

- A_i : aire du pic correspondant à l'intégration du signal délivré par le détecteur ;
- f_i : facteur de réponse ou coefficient de réponse du détecteur
- m_i : masse soluté, donc $A_i = f_i m_i$.

En théorie, on peut faire un étalonnage en injectant un volume constant de solutions de concentrations différentes et en traçant la courbe $A = f(C)$. Cette courbe devrait être une droite (dans les cas les plus simples).

En réalité, la maîtrise de l'exactitude du volume injecté est beaucoup plus difficile que l'on peut a priori supposer, même quasi impossible en CPG. Aussi préfère-t-on utiliser un étalon interne [17].

II.2. la chromatographie en phase gazeuse :

II.2.1. Définition :

La Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG), est une méthode physico-chimique d'analyse qualitative et quantitative. Cette technique analytique puissante, est basée sur la séparation d'un mélange homogène de molécules, éventuellement très varié et complexe, d'un échantillon volatil ou volatilisable par chauffage (pression de vapeur notable $< 250^{\circ}\text{C}$, masse molaire $< 500 \text{ g.mol}^{-1}$), et cela, en fonction de la différence de leur adsorptivité sur un solide ou leur Solubilité ou partition dans un solvant non-volatil. La partition est basée sur deux propriétés physiques essentielles de l'échantillon : sa température d'ébullition ou sa polarité.

La séparation chromatographique a lieu, suite à une distribution compétitive des molécules entre deux phases non miscibles :

- Un gaz inerte appelé gaz vecteur, circulant continuellement à travers la phase stationnaire, dans une direction déterminée, à un débit ou pression constants. En général, on appelle phase mobile (PM) l'ensemble (gaz vecteur + échantillon).
- Une phase stationnaire (PS) dont le rôle consiste à séparer les différents constituants de l'échantillon [18].

II.2.2. Historique :

La chromatographie en phase gazeuse est une discipline scientifique récente puisqu'elle a vu le jour de façon concrète en 1952 par la parution du célèbre article des deux chercheurs anglais JAMES et MARTIN sur la séparation et l'estimation des acides gras volatils par chromatographie de partage gaz liquide. Toutefois, MARTIN et SYNGE avaient prévu dès 1941 la possibilité d'utiliser un gaz comme phase mobile au lieu d'un liquide en chromatographie de partage, et ils reçurent le prix Nobel de chimie en 1952. A noter que la chromatographie gaz solide est plus ancienne que la chromatographie de partage puisqu'elle s'est développée dans les années quarante. [19]

Quoi qu'il en soit l'intérêt de cette technique a paru évident après l'article de JAMES et MARTIN et seulement trois ans plus tard sortait le premier appareil commercial, et en 1956 un congrès international lui fut entièrement consacré. A l'heure actuelle, il n'est pratiquement pas de secteur industriel où cette technique d'analyse n'ait été utilisée [19].

II.2.3. Principe :

L'analyse par CPG comporte, généralement, trois étapes principales :

- La préparation de l'échantillon à analyser,

- L'analyse proprement dite et l'obtention du chromatogramme ;
- Le traitement des données et la présentation des résultats.

Ces trois étapes sont d'égale importance. La fiabilité, l'exactitude et la reproductibilité des résultats, dépend largement de la manière dont a été menée chaque étape. [18]

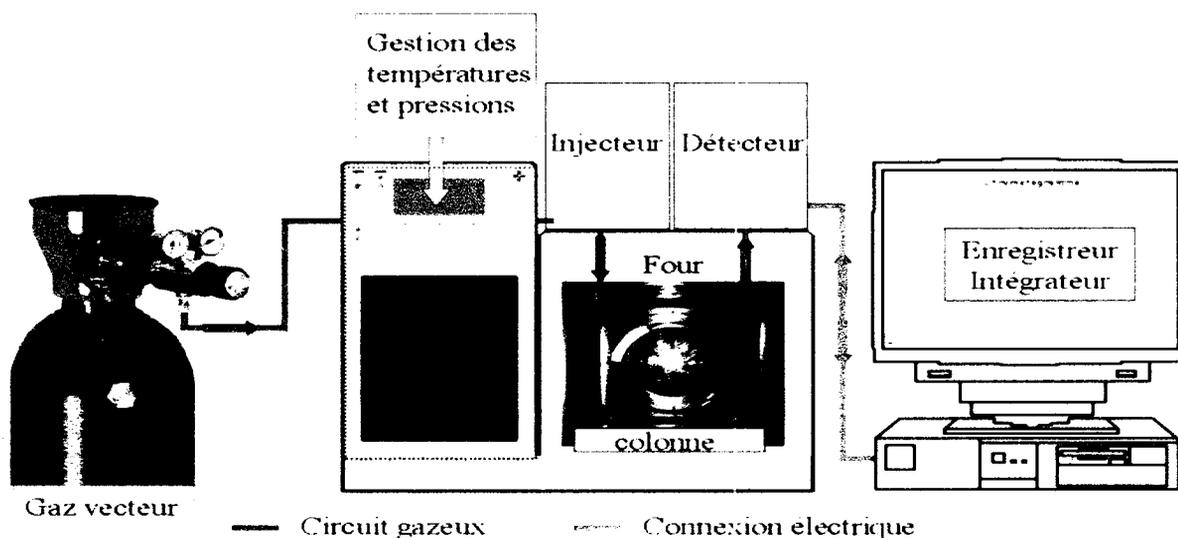


Figure II.1 : Principe de la chromatographie en phase gazeuse [18]

La préparation de l'échantillon pour l'injection, peut être : Simple, n'exigeant qu'une simple dilution de l'échantillon, ou Plus ou moins complexe, nécessitant parfois des opérations d'extraction de l'échantillon ou sa dérivation, suivies par une dilution. Cette étape pourrait être parfois la plus longue. L'analyse d'un échantillon comportant un mélange de composants, se déroule comme suit :

- Le gaz vecteur circule à un débit et pression constants, à travers un système chromatographique étanche ;
- Une quantité infime d'un échantillon, liquide ou gazeux, préalablement séché et filtré, est instantanément introduite dans le courant du gaz vecteur, par un système d'injection (Injecteur) approprié.
- L'échantillon liquide sous forme de mélange complexe, est volatilisé au niveau de l'injecteur chauffé, avant son introduction dans la colonne contenant la phase stationnaire. Celle-ci est généralement enroulée et logée dans un four à ventilation forcée, et à température homogène. La température de la colonne peut être soit fixée (analyse isotherme) ou programmée selon des paliers, avec un retour rapide à la température initiale, généralement par ouverture de la porte du four (analyse programmable). [18]

- Au niveau de la colonne, les différents constituants de l'échantillon sont retenus sélectivement dans la phase stationnaire, sur la base des interactions physico-chimiques entre les molécules des constituants et la phase stationnaire.
- Le gaz vecteur circulant à un débit constant, élue les différents constituants du mélange à des temps différents (temps de rétention) et en des séquences déterminées par les conditions opératoires (température, débit, ...). Les différents constituants de l'échantillon sont élués, en fonction de leurs affinités envers la phase stationnaire.
- Les constituants séparés pénètrent, à tour de rôle, dans un dispositif appelé détecteur, qui a pour rôle de transformer les quantités massiques en signaux électriques, qui seront transmis à un enregistreur ou un intégrateur, pour être finalement obtenus sous forme d'une série de pics, constituant le chromatogramme.
- A la fin, les chromatogrammes obtenus sont traités en vue d'obtenir les valeurs de concentrations ou de masses, à partir de la mesure des aires de pics ou de leurs hauteurs [18].

Chapitre III

La chromatographie en phase gazeuse inverse

III.1.Introduction :

La chromatographie gazeuse inverse ou (CGI) est une technique relativement ancienne, apparue en 1967, mais dont le développement a réellement commencé en 1976. Ces dix dernières années, entre 100 et 140 publications faisant référence à cette technique apparaissent par an dans la base bibliographique Web of Science . Des ouvrages consacrés à sa description (Conder et C. Young, 1979 ; Derminot, 1981) [20,21] et de nombreuses revues font le point sur la mise en œuvre de cette technique sur différents solides (Mohammadi-Jam et Waters, 2014) [22] ou sur une application spécifique, comme par exemple sur la détermination des températures de transition vitreuse (J.-M. Braun et al., 1975)[23] , des paramètres de Flory-Huggins (Voelkel et Fall, 1995) [24], ou dans le domaine pharmaceutique (Buckton et Gill, 2007 ; Grimsey, Feeley et al., 2002 ; Ho et J. Y. Heng, 2013 ; Ticehurst, R. Rowe et al., 1994). [25,26,27,28]

III.2. Définition et principe :

En CGI, le solide d'étude, à la différence de la méthode analytique, est la phase stationnaire. Les analyses sont réalisées en injectant des molécules connues, appelées *sondes*, dont la séparation résulte de leur adsorption et de leur désorption successives sur le solide d'étude.

La CGI est une technique d'étude des propriétés de surface tant chimiques que morphologiques des solides divisés basée sur le phénomène d'adsorption physique. Elle permet en outre d'étudier l'influence de divers facteurs tels que l'humidité, la température, les traitements chimiques et/ou physiques sur les propriétés de surface. [29]

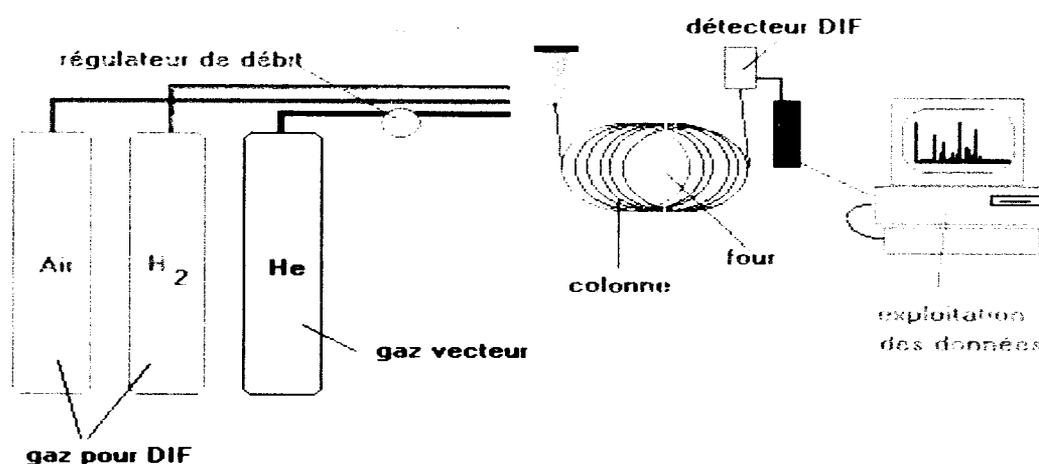


Figure III.1 : Schéma représentant les principales composantes de la technique de CGI [29]

III.3. Mise en œuvre de la CGI

Le solide divisé à analyser est placé dans un tube, appelé colonne, de quelques millimètres de diamètre avec une longueur variant de quelques centimètres à quelques mètres, selon le cas. Cette poudre ou adsorbant, constitue la phase stationnaire du système. Le solide, organique ou inorganique, peut être sous forme de poudre ou de fibres. La longueur de la colonne dépend directement de la forme, de la taille des particules, de la surface spécifique et de la chimie de surface.

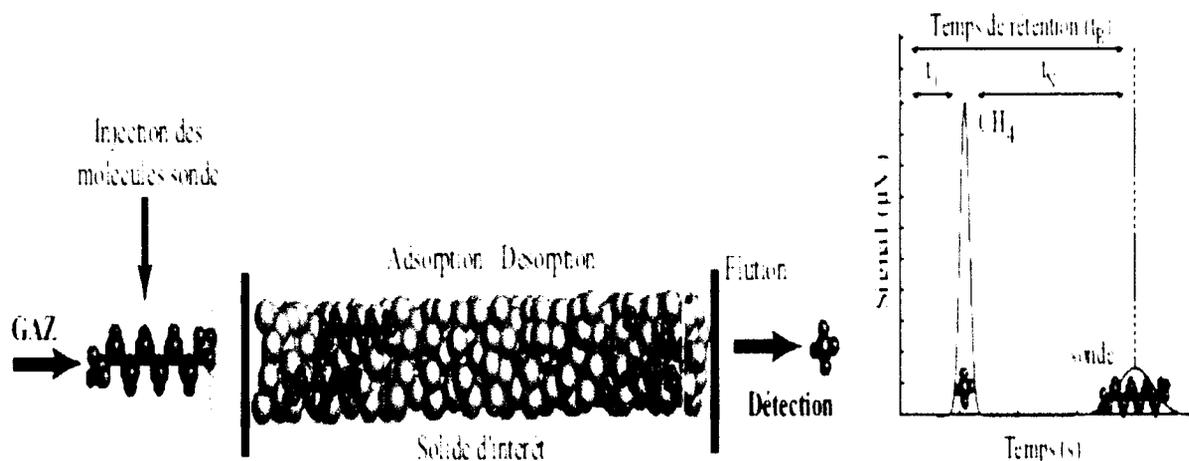


Figure III.2 : Principe de la chromatographie gazeuse inverse [29]

La colonne est parcourue en continu par un gaz appelé gaz porteur ou gaz vecteur, classiquement de l'hélium, inerte à la température adoptée. La phase mobile est entraîné d'un mélange de solutés de faible masse molaire, appelés molécules sondes. Expérimentalement, l'injection se fait au niveau de l'injecteur où les molécules sondes sont vaporisées, si besoin, par chauffage et diluées dans le gaz porteur qui les entraîne à travers la colonne. Les forces intermoléculaires entre l'adsorbant et l'adsorbat freinent les sondes qui se déplacent tout au long de la colonne à une vitesse dépendant de leur affinité pour le solide. La détection est réalisée à la sortie de la colonne soit par un détecteur de thermoconductibilité (catharomètre) soit par un détecteur à ionisation de flamme, FID (de l'anglais *Flame Ionization Detector*). Le choix du détecteur est lié à la nature et à la quantité des molécules sondes. Le détecteur FID est le plus utilisé puisqu'il présente une sensibilité élevée (limite de détection de ~ 1 à $2 \cdot 10^{-12}$ g.s⁻¹). [29]

En CGI, on se place dans la région des faibles pressions partielles. La technique peut se décliner selon deux modes de mise en œuvre pour lesquels la complexité des interactions sonde-solide est déterminée par la quantité de sondes injectées : la dilution infinie et la concentration finie [29].

III.3.1. La chromatographie en phase gazeuse inverse à dilution infinie CGI-DI :

A dilution infinie, "*adsorption at zero surface coverage*", elle consiste à injecter de très faibles quantités de sondes l'une après l'autre ou en série (quelques microlitres de sonde à l'état gazeux). L'adsorption des molécules gazeuses se fait d'une manière réversible à la surface du support, et le mélange gazeux peut être considéré comme un gaz parfait, donc toutes les interactions entre les molécules sondes sont nulles qu'elles soient adsorbées ou désorbées. Les sondes sont, dans la grande majorité des cas, des molécules organiques. Dès leur injection à l'entrée de l'appareil, les sondes se diluent dans le gaz vecteur qui les entraîne à travers la colonne. Les interactions moléculaires entre les sondes et la phase stationnaire freinent ces molécules, qui se déplacent ainsi moins vite que le gaz vecteur. En outre, celles-ci se déplacent à des vitesses différentes, selon l'intensité des interactions. Il en résulte qu'elles émergent de la colonne à tour de rôle sous la forme de pics (figure III.4), d'autant plus élargis que leur temps de transit est plus long, selon le même principe qu'en chromatographie en phase gazeuse (CPG) classique.

L'adsorption suit la loi de Henry à savoir que la quantité des molécules sondes adsorbées croît linéairement avec la concentration. Les chromatogrammes obtenus sont relativement symétriques, de forme gaussienne, et le temps de rétention indépendant de la quantité de sonde injectée [29,30]

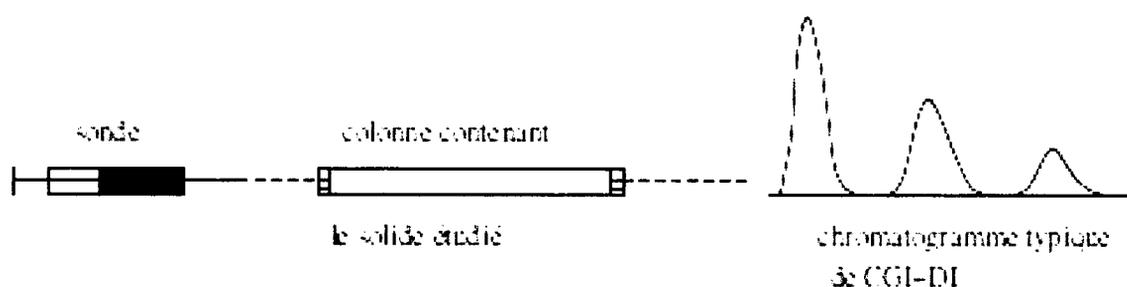


Figure III.3 : Principe de l'injection de molécules sondes en CGI-DI [29]

La dilution infinie, a été jugé appropriée pour évaluer l'énergie de surface et l'enthalpie de sorption des particules [31]. Comme la quantité de molécule de sonde ou d'adsorbat est limitée, on suppose que les interactions ne se produisent qu'avec les sites à haute énergie et que les interactions avec les sites à faible énergie sont négligeables. La très grande sensibilité des détecteurs en CGI (environ 10^{-9} mol), permettent de travailler à dilution infinie [32]. Ce mode constitue une méthode excellente pour déterminer les paramètres thermodynamiques [33,34,35], ainsi la plupart des expériences sont effectuées sous cette condition. Dans ces conditions idéales, aucune interaction sonde-sonde n'est considérée et la loi de Henry est vérifiée [34]. Par conséquent, les isothermes d'adsorptions obtenus dans ce cas sont linéaires avec une symétrie Gaussienne [33,36]. Le paramètre mesuré dans cette méthode est le temps de rétention net et il a été utilisé avec succès pour déterminer les composants dispersifs de l'énergie de surface [37-38], les propriétés acides de base des surfaces [37,39-40], la polarité de surface [41], les coefficients d'activités [42-43], les paramètres d'interaction thermodynamique de Flory-Huggins [43], l'énergie libre d'adsorption et hétérogénéité de surface [44], l'activité de surface et l'entropie d'adsorption [45]. La CGI-DI présente donc une grande sensibilité, elle permet de différencier entre les différences caractéristiques qui sont impossibles à détecter par d'autres techniques telles que les mesures traditionnelles de mouillabilité [33].

III.3.2. La chromatographie en phase gazeuse inverse à concentration finie CGI-CF :

La chromatographie en phase gazeuse inverse à concentration finie CGI-CF, s'est avérée une méthode raisonnable et pratique pour obtenir des isothermes d'adsorption, les méthodes d'évaluation antérieures telles que la volumétrie classique [46], ont montré des inconvénients, tels que la nécessité d'utiliser de grande quantité d'adsorbant (afin de minimiser les effets d'adsorption de la paroi) aboutit à un espace vide et, par conséquent, à une incertitude dans la minimisation de l'espace mort. La concentration finie est obtenu en introduisant une quantité élevée de molécule de sonde, qui interagit avec tous les sites en surface. Ceci permet de fournir des informations complémentaires aux résultats de dilution infinie [47]. La méthode peut être appliquée pour estimer l'hétérogénéité de l'énergie de surface des solides qui a été un défi difficile à surmonté [48]. La CGI-CF a été appliquée à l'étude de certaines caractéristiques telles que les enthalpies et les entropies d'adsorption [49] ainsi que la porosité de surface en mesurant les isothermes d'adsorption [31]. Elle a été appliquée, en combinaison avec la technique de description thermique, pour distinguer

les contributions des micropores des mésopores au phénomène d'adsorption dans les matériaux poreux [50].

III.4. Grandeurs expérimentales :

Les grandeurs utilisées en CGI sont les mêmes que celles utilisées en CPG classique comme le temps de rétention (t_r). C'est le temps qui sépare l'instant de l'injection et celui de l'apparition du sommet du pic dans le cas de pics symétriques.

Chaque sonde a son propre temps de rétention qui dépend de ses interactions avec la phase solide. Cependant, un gaz non retenu, comme le méthane, suit le gaz vecteur à travers la colonne et émerge après un certain temps appelé temps mort t_0 . Ainsi pour chaque sonde, est défini le temps net de rétention $t_n = t_r - t_0$ qui traduit uniquement son temps de séjour sur la surface du support chromatographique. La figure III.4 représente un chromatogramme classique présentant le pic du méthane et celui de la sonde injectée. Le volume net de rétention V_n , qui sert à déterminer les grandeurs thermodynamiques, correspond au volume de gaz vecteur qui traverse la colonne depuis l'introduction de la sonde jusqu'à la sortie du maximum du pic déduit du volume de rétention du méthane V_0 . Il est lié au temps de rétention par la relation suivante :[29]

$$V_n = Dc(t_r - t_0) \quad (\text{III.1})$$

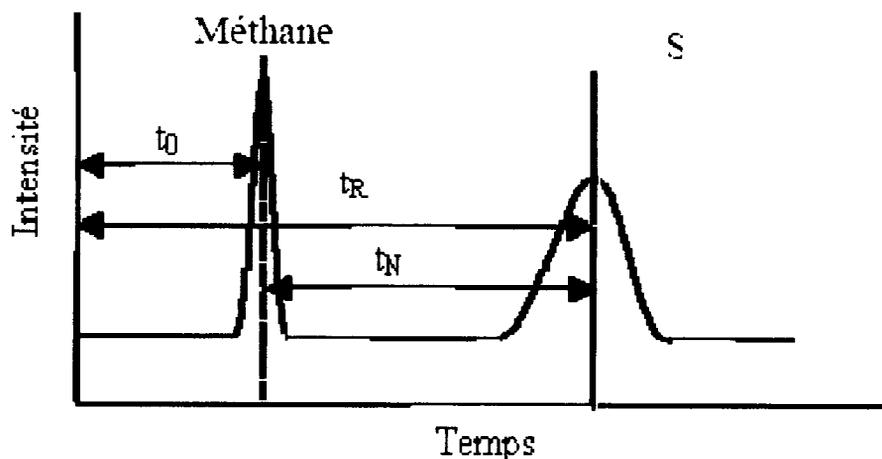


Figure III.4: Détermination du temps net de rétention t_n [29]

Avec Dc est le débit corrigé du gaz vecteur par la relation suivante :

$$D_c = jD_m \left(1 + \frac{P_{H_2O}}{P_{atm}} \right) \frac{T_c}{T_a} \quad (\text{III.2})$$

Avec :

D_m : le débit mesuré du gaz vecteur à l'aide du débitmètre à bulles à la sortie de la colonne.

T_c et T_a : sont respectivement la température de la colonne et la température ambiante au moment de la mesure du débit.

P_{atm} et P_{H_2O} : sont respectivement la pression atmosphérique au moment de l'analyse et la pression de vapeur saturante de l'eau à T_a [51].

Le coefficient j de James-Martin [52] tient compte de la compressibilité du gaz dans la colonne sous l'action de la perte de charge ΔP dans la colonne. Ce coefficient est toujours inférieur ou égal à 1 [53] :

$$j = \frac{3}{2} \left\{ \frac{\left(\frac{P_e}{P_s}\right)^2 - 1}{\left(\frac{P_e}{P_s}\right)^3 - 1} \right\} \quad (\text{III.3})$$

Avec : P_e : la pression en entrée de colonne

P_s : la pression en sortie soit la pression atmosphérique

La nature du solide, la masse de solide utilisée et le diamètre de la colonne font varier les pertes de charge d'une colonne. On rencontre également assez souvent le volume spécifique de rétention V_g [54], il est utile pour comparer des données obtenues sur des colonnes ayant des caractéristiques différentes. Il permet de rapporter le volume net de rétention à l'unité de masse d'adsorbant m_a et à la température de 0°C [51] :

$$V_g = \frac{3 t_{nj} D 273,15}{2 m_a T_c} \quad (\text{III.4})$$

III.5. Théorie des mesures de l'énergie de surface par la CGI

Une des applications les plus intéressantes et couramment utilisées de la CGI est de mesurer l'énergie libre de surface. Concernant les principes de la CGI les données fondamentales obtenues à partir de cette méthode sont soit le temps de rétention ou le volume de rétention.

Les données de rétention se réfèrent au temps requis et au volume du gaz porteur, respectivement pour générer un pic à la suite des interactions entre la molécule de sonde et la phase stationnaire. Diverses caractéristiques d'un matériau peuvent être calculées en

analysant la nature et la magnitude de ces interactions. Les surfaces des solides sont décrites par des propriétés dispersives et spécifiques (non dispersable). Les propriétés dispersives sont obtenues en calculant les composants dispersifs de l'énergie libre de surface. Les propriétés spécifiques sont déterminées par les paramètres qui mesurent la tendance de la surface à être un accepteur d'électrons ou un donneur d'électrons pour montrer respectivement les propriétés acides ou basiques selon Lewis. La somme des composantes dispersives et spécifiques représentent l'énergie de surface totale du solide [55]. Autrefois, l'énergie de surface d'un solide a été définie par la somme de la composante dispersives et de la composante polaire des énergies de surface. Après, Les contributions acide-base (accepteur-donateur) sont révélées des termes plus « robustes » pour décrire la composante non dispersive [56].

III.5.1. Composante dispersive de l'énergie libre de surface

La figure III.5 représente le chromatogramme CGI d'un échantillon de quartz (obtenu De Ward's Scientific, USA) dont la taille (après écrasement et broyage) est comprise dans la gamme $106 < x < 150 \mu\text{m}$. Chaque pic correspond à différents couvertures de surface et la surface ou la hauteur du pic sont proportionnelles au nombre de molécules détecté par FID. Plus les injections sont grandes, plus l'écart par rapport est grand de la loi de Henry, et par conséquent, plus l'écart est grand de la symétrie du chromatogramme. [22]

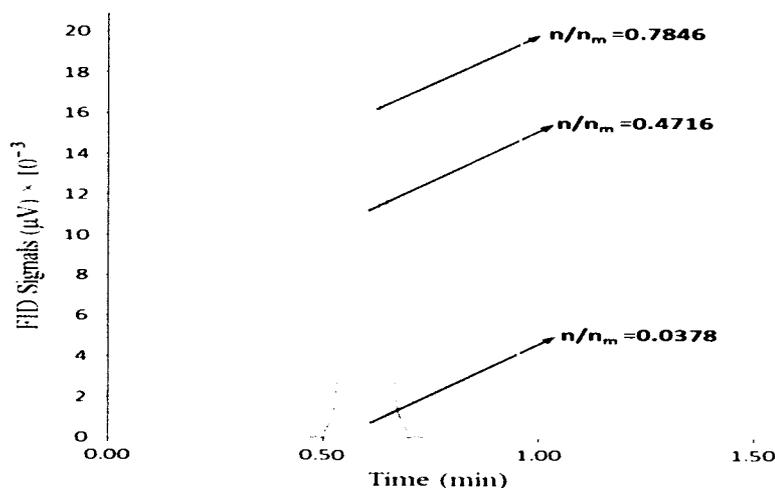


Figure III.5 : Un chromatogramme CGI typique de l'adsorption / désorption du n-octane sur le quartz. n/n_m représente la couverture de surface fractionnaire réelle.[22]

III.5.1.A. Méthode Schultz

L'une des méthodes les plus couramment appliquées pour la détermination de la composante dispersive de l'énergie de surface a été proposée par Schultz et al. [51,56]. Leurs calculs est basés sur les paramètres de rétention des sondes liquides de n-alcane à dilution infinie. Les alcanes sont utilisés parce qu'il n'y a pas d'interactions acide-base. La composantes dispersive de l'énergie de surface (γ_s^D) est calculé d'après les paramètres de rétention obtenus à une dilution infinie où la loi de Henry est vérifiée [58].

Toutes les interactions entre adsorbat et adsorbant sont soit dispersive soit spécifique. Les composantes dispersives et spécifiques de l'énergie libre de surface sont calculées à partir d'équations thermodynamiques. La variation de l'énergie libre de Gibbs est défini par le volume net de rétention, V_n , comme [58,59]:

$$\Delta G_{ad}^0 = \Delta G_{de}^0 = RT \ln V_n + C \quad (\text{III.5})$$

Où ΔG_{ad}^0 et ΔG_{de}^0 sont les variations de l'énergie libres de Gibbs standard molaires d'adsorption et de désorption, respectivement. R et T sont la constante de gaz ($8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$) et la température absolue (K), respectivement. La constante C est liée aux états de référence. L'énergie libre de l'adsorption (ΔG_{ad}^0) est la somme des composantes dispersives et spécifiques (acide-base) de l'énergie libre d'adsorption [59]:

$$\Delta G_{ad}^0 = \Delta G_{ad}^D + \Delta G_{ad}^{SP} \quad (\text{III.6})$$

Lorsque les n-alcanes sont utilisés comme sondes, il n'y a pas d'interactions spécifiques avec la phase stationnaire et donc $\Delta G_{ad}^0 = \Delta G_{ad}^D$ et leur quantité dépend du nombre d'atomes de carbone dans la molécule d'alcane [58,61]. L'énergie libre de l'adsorption est définie comme suit:

$$-\Delta G_{ad}^0 = N_A \cdot a \cdot W_{adh} \quad (\text{III.7})$$

Où N_A est le nombre d'Avogadro (mol^{-1}), a est surface de la coupe transversale de la molécule de sonde (m^2), et W_{adh} est le travail d'adhésion ($\text{mJ} \cdot \text{m}^{-2}$) qui est liée à l'énergie libre dispersive des interactions solides et liquides déterminée par l'équation de Fowkes [62]:

$$W_{\text{adh}} = 2 \cdot \sqrt{\gamma_s^D \cdot \gamma_L^D} \quad (\text{III.8})$$

Où γ_s^d et γ_L^d sont des composantes dispersives de l'énergie libre de surface du solide et de la molécule sonde ($\text{mJ}\cdot\text{m}^{-2}$), respectivement. Combinant les équations. (III.4), (III.7), et (III.8) donne [56,57,63]:

$$R \cdot T \cdot \ln V_N = 2 \cdot N_A \cdot a \cdot \sqrt{\gamma_s^D \cdot \gamma_L^D} + C \quad (\text{III.9})$$

La variation de $R \cdot T \cdot \ln V_N$ en fonction de $a \cdot \sqrt{\gamma_L^d}$ pour une série homologue de n-alcanes, est linéaire dont le gradient donne l'énergie libre de surface dispersive de la phase stationnaire. L'illustration graphique de la détermination γ_s^d pour le quartz par la méthode de Schultz est représentée sur la figure III.6. Le tracé est linéaire et s'appelle la "ligne d'alcane" et la pente donne l'énergie de surface dispersive (γ_s^d) de la phase stationnaire. La composante dispersive de l'énergie de surface pour le diagramme représenté sur la figure III.6 a été calculé, elle est égale à $52,76 \text{ mJ}\cdot\text{m}^{-2}$ à une couverture de surface fractionnée de 5%. Les points de la sonde polaire ne reposent pas sur la ligne d'alcane et la distance verticale de la ligne d'alcane à la sonde polaire est l'énergie libre de Gibbs (figure III.7). [22]

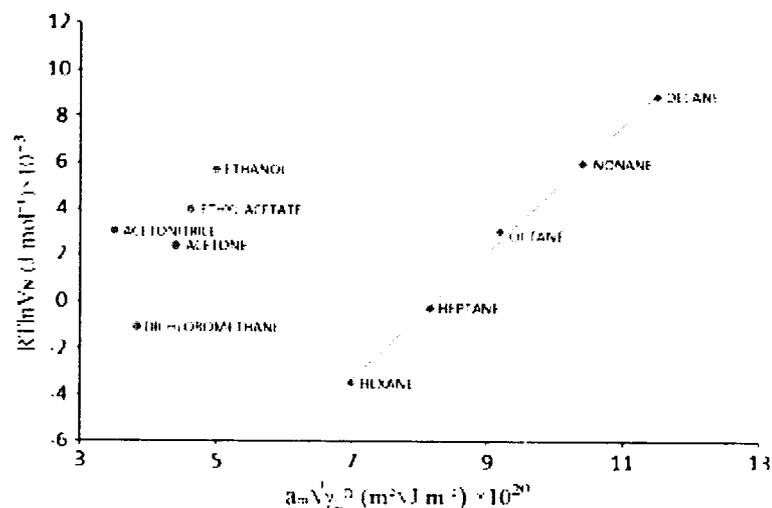


Figure. III.6. un schéma pour déterminer les énergies libres de surface pour le quartz ($53 < x < 75 \mu\text{m}$) par La méthode de Schultz [22]

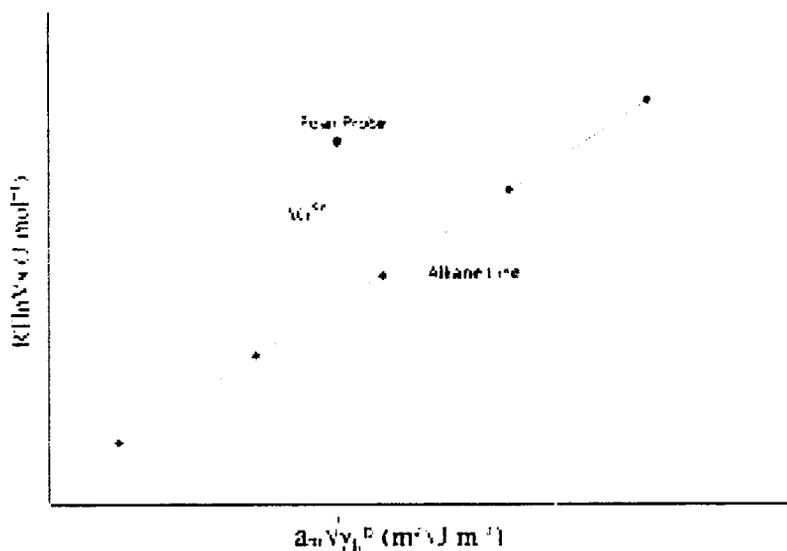


Figure. III.7. Le diagramme typique pour déterminer l'énergie libre de Gibbs (ΔG) par la méthode de Schultz.[22]

III.5.1.B. Méthode Dorris-Gray.

Une autre méthode pour déterminer la composante dispersive de l'énergie libre de surface, γ_s^d a été proposée Par Dorris et Gray [64]. Ils ont déterminé la thermodynamique de l'adsorption pour une série de n-alcane liquide à des conditions de dilution infinie (région de la loi de Henry). Leurs expériences ont montré que les changements dans le débit n'a pas affecté le volume net de rétention. Dorris et Gray ont calculé la composante dispersive de l'énergie libre de surface en considérant uniquement la contribution des groupes méthylène dans l'énergie libre d'adsorption, en supposant que l'énergie libre de Gibbs de la désorption par mole de groupe méthylène est égal au travail d'adhésion entre la phase stationnaire et les phases mobiles saturées d'hydrocarbures [65].

Dorris et Gray [26] relient l'enthalpie libre d'adsorption d'un groupe méthylène $\Delta G_{ad}^{CH_2}$ au travail d'adsorption de ce même groupement à la surface du solide $W_{adh}^{CH_2}$:

$$\Delta G_{ad}^{CH_2} = -RT \ln \frac{v_{n+1}}{v_n}$$

$$-\Delta G_{ad}^{CH_2} = N \cdot a_{ch_2} \cdot W_{adh}^{CH_2} \quad (III.10)$$

Avec N le nombre d'Avogadro et a_{ch_2} l'aire occupée par un groupement méthylène adsorbé, estimée à $0,06 \text{ nm}^2$. On peut alors établir la formule suivante :

$$-\Delta G_{adh}^{CH_2} = 2 N \cdot a_{ch_2} \cdot \sqrt{\gamma_S^d \cdot \gamma_{CH_2}} \quad (III.11)$$

Soit :

$$\gamma_S^d = \frac{(-\Delta G_a^{CH_2})^2}{4N^2 \cdot a_{CH_2}^2 \cdot \gamma_{CH_2}} \quad (III.12)$$

Ainsi en combinant les équations III.10 et III.12 on obtient :

$$\gamma_S^d = \frac{(RT \ln(\frac{V_{n+1}}{V_n}))^2}{4N^2 \cdot a_{CH_2}^2 \cdot \gamma_{CH_2}} \quad (III.13)$$

γ_{ch_2} , qui est l'énergie de surface d'un solide constitué uniquement de groupements méthylène, est déterminée sur le polyéthylène, à partir de la formule :

$$\gamma_{ch_2} = 35,6 - 0,058(T - 20) \quad (III.14)$$

avec T, température en °C. A 20°C, $\gamma_{ch_2} = 35,6 \text{ mJ} \cdot \text{m}^{-2}$.

Il faut noter que la méthode de Dorris et Gray est basée sur différentes hypothèses :

- la surface du solide doit être plane à l'échelle moléculaire (elle ne doit pas comporter de micropores à l'origine de phénomènes d'insertion non pris en compte par ce modèle),
- la surface est énergétiquement homogène,
- l'énergie d'adsorption est égale, au signe près, à l'énergie de désorption,
- ΔG_a et ΔH_a des n-alcanes doivent être corrélés de façon linéaire.

L'injection d'alcane linéaires permet le calcul de la composante dispersive de l'énergie de surface, alors que l'injection d'alcane cycliques ou ramifiés permet le calcul d'un indice de morphologie. La figure III.8 est une illustration graphique de la détermination de l'énergie de surface dispersive Pour quartz ($53 \mu\text{m} < \times < 75 \mu\text{m}$) par la méthode Dorris-Gray. Le paramètre γ_S^D pour cet échantillon a été calculé comme $52,61 \text{ mJ} \cdot \text{m}^{-2}$.

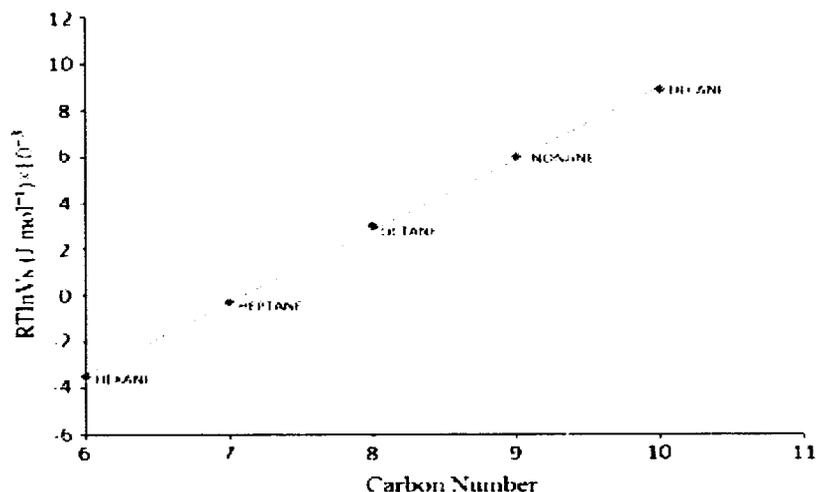


Fig. III.8. Le schéma pour déterminer l'énergie libre dispersive pour le quartz pour le quartz ($53 \mu\text{m} < x < 75 \mu\text{m}$) par la méthode Dorris-Gray.[22]

La pente de la ligne d'alcane dans le graphe représentant la variation de $R.T.\ln V_N$ en fonction du nombre de carbone du n-alcane (molécule de sonde) donne γ_s^D de l'éq. (III.15) [66]:

$$\gamma_s^D = \frac{\text{pente}^2}{4.N^2 \cdot (a_{\text{CH}_2})^2 \cdot \gamma_{\text{CH}_2}} \quad (\text{III.15})$$

Comme on peut le voir à partir de Fig. III.9, seul le composant dispersif (γ_s^D) est calculé de cette façon. Par conséquent, lorsque le concept Dorris-Gray est utilisé, le composant spécifique serait calculé en utilisant d'autres approches tel que la méthode de polarisation [67]. Dans cette méthode, l'équation utilisée pour calculer γ_s^D est [51]:

$$R.T.\ln V_N + C = C' \cdot P_{DP} \cdot P_{DS} \quad (\text{III.16})$$

Où P_{DP} et P_{DS} sont la polarisation de déformation de la sonde et du solide, respectivement. Les constantes C et C' dépendent de l'état de référence choisie. La polarisation de la déformation (P_D , $\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) est intrinsèque caractéristique et indépendante de la nature de la sonde et est calculé comme [68, 69]:

$$P_D = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \frac{M}{\rho} \quad (\text{III.17})$$

Où n , M et ρ sont l'indice de réfraction, la masse molaire (g mol^{-1}) et densité (g cm^{-3}) de la molécule sonde, respectivement.

Dans le graphe représentant la variation de $R.T \ln V_N$ en fonction de la polarisation de déformation molaire des sondes n-alcane, la pente de la ligne d'alcane est C'PDS qui est proportionnelle forces d'interaction dispersive. Comme le montre la figure III.9, la distance verticale entre les points de sonde polaire et la ligne d'alcane donnent l'énergie libre spécifique (ΔG^{SP}) [70]. Pour le quartz ($53 \mu\text{m} < x < 75 \mu\text{m}$), l'énergie libre spécifique (acide-base) d'adsorption (ΔG^{SP}) du dichlorométhane et d'acétate d'éthyle sur l'échantillon ont été calculés comme $11,35 \text{ kJmol}^{-1}$ et $12,53 \text{ kJmol}^{-1}$, respectivement à travers la méthode de polarisation.

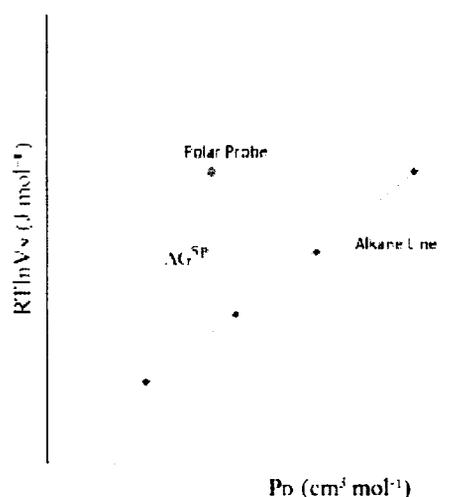


Figure III.9. Le schéma typique pour déterminer l'énergie libre spécifique (ΔG^{SP}) par la polarisation méthode.[22]

III.5.2. Composante spécifique de l'énergie de surface:

Pour déterminer des composants spécifiques ou non dispersifs, également appelés Les paramètres d'interaction acide-base de l'énergie libre de surface, γ_s^{SP} , la composante dispersive est soustraite de l'énergie libre totale d'adsorption. Expérimentalement, il est obtenu en calculant les données de rétention de solutés polaires bien caractérisés. Une des difficultés de mesure des composantes spécifiques de l'énergie de surface est que les interactions entre les sondes polaires et la surface solide sont de deux types; dispersive et spécifique. En outre, les interactions spécifiques englobent toutes les catégories

d'interactions telles que la liaison acide-base, magnétique, métallique et hydrogène à l'exception des interactions de London [58].

Dans la description de Van Oss, la composante spécifique de l'énergie libre de surface peut être divisé en contribution d'acide de Lewis (accepteur d'électrons) γ_s^+ , et base de Lewis (donneur d'électrons) γ_s^- , qui peut être calculé par Eq. (III.18) [71]:

$$-\Delta G = 2.N_A \cdot a (\sqrt{\gamma_s^+ \cdot \gamma_L^-} + \sqrt{\gamma_s^- \cdot \gamma_L^+}) \quad (\text{III.18})$$

La forme raccourcie de l'équation (III.18) proposé par Owens et Wendt, rend possible la mesure d'une composante spécifique de l'énergie libre de surface en utilisant seulement deux sondes monopolaires acides et basiques telles que le dichlorométhane (CH_2Cl_2) et l'acétate d'éthyle ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$), respectivement [71]:

$$\gamma_s^{SP} = 2 \cdot \sqrt{\gamma_s^+ \cdot \gamma_s^-} \quad (\text{III.19})$$

III.5.3. Les constantes d'acidité et de basicité

Après avoir déterminé la variation d'enthalpie libre spécifique ΔG_a^{SP} de la surface d'un solide, il est possible d'estimer son caractère acide et son caractère basique.

III.5.3.A.L'enthalpie spécifique

L'injection de sondes polaires, acides ou basiques au sens de Lewis, permet d'estimer le caractère acido-basique de la surface d'un solide. La variation de l'enthalpie libre spécifique ΔG_a^{SP} permet de calculer l'enthalpie spécifique ΔH_a^{SP} qui traduit l'interaction acido-basique du solide avec la sonde :

$$\Delta G_a^{SP} = \Delta H_a^{SP} - T\Delta S_a^{SP} \quad (\text{III.20})$$

La détermination de ΔG_a^{SP} à différentes températures permet de tracer la droite de variation de ΔG_a^{SP} en fonction de T. La pente de cette droite est égale à ΔS_a^{SP} et l'ordonnée à l'origine à ΔH_a^{SP} .

III.5.3.B. La méthode de Gutmann

La chromatographie gazeuse inverse permet d'évaluer les interactions acide-base de type Lewis échangées entre la surface d'un solide et des molécules polaires. Gutmann [71] a classifié les molécules polaires en leur attribuant un nombre donneur d'électrons (ND) et un nombre accepteur d'électrons (NA) qui rendent compte respectivement de la basicité et de l'acidité de la molécule. Par analogie avec l'approche de Gutmann, Papirer et al. [72] ont proposé de caractériser le solide par deux paramètres K_A et K_B qui reflètent respectivement le caractère acide et le caractère basique du solide. Ces deux constantes mesurent la capacité du solide à développer respectivement des interactions acide et basique avec des sondes basiques, acides ou amphotères. Elles sont reliées à l'enthalpie spécifique ΔH_a^{SP} par la relation :

$$-\Delta H_a^{SP} = K_A \cdot ND + K_B \cdot NA \quad (\text{III.21})$$

ou K_A et K_B représentent respectivement le caractère acide et le caractère basique du solide et ND et NA les nombres donneur et accepteur d'électrons de la sonde selon l'échelle de Gutmann [71]. L'équation III.21 peut s'écrire :

$$\frac{-\Delta H_a^{SP}}{NA} = K_A \cdot \frac{ND}{NA} + K_B \quad (\text{III.22})$$

La représentation de $\frac{-\Delta H_a^{SP}}{NA}$ en fonction de $\frac{ND}{NA}$ donne une droite de pente K_A et d'ordonnée à l'origine K_B .

III.5.4. L'indice de morphologie

III.5.4.A. L'indice de morphologie selon Papirer et Balard I_M [73] :

La surface d'un solide n'est que rarement plane et parfaite. Quantité de défauts peuvent y être retrouvés, comme, par exemple, des marches formées par la superposition incomplète de deux plans cristallins ou encore des défauts d'empilement de plans créant des anfractuosités de dimensions moléculaires. Aussi, certains solides présentent de par leur structure cristalline, des feuilletts suffisamment écartés pour autoriser l'insertion des sondes alcanes. Ces irrégularités de surface constituent autant de sites privilégiés où les molécules linéaires s'adsorbent en subissant des interactions de la part de plus d'une surface.

Pour les molécules ramifiées, l'adsorption est limitée par l'encombrement de la molécule et de la nanomorphologie de la surface d'adsorption. Dans ce cas, le potentiel d'interaction

est diminué et tout se passe comme si la surface accessible était plus faible. Pour rendre compte de ces effets stériques, un indice de morphologie I_M a été proposé par Balard.

Il rend compte, pour une température donnée, de la différence d'accessibilité à la surface entre une molécule d'alcane ramifiée et une molécule linéaire comportant le même nombre d'atomes de carbone :

$$I_M = 100 \times \frac{t_{N_{\text{solide(ramifie)}}}}{t_{N_{\text{solide(lineaire)}}}} \cdot \frac{t_{N_{A130(\text{lineaire})}}}{t_{N_{A130(\text{ramifie})}}} \quad (\text{III.23})$$

où $t_{N_{\text{solide(lineaire)}}}$ ($t_{N_{\text{solide(ramifie)}}$) et $t_{N_{A130(\text{lineaire})}}$ ($t_{N_{A130(\text{ramifie})}}$) sont respectivement les temps de rétention de sondes alcanes isomères linéaires (ramifiés) mesurés sur le solide étudié et sur une surface de référence (silice Aerosil 130, produite par Degussa, silice d'hydro pyrogénéation non microporeuse dont la surface est plane à l'échelle moléculaire).

Cet indice représente donc le pourcentage de la surface accessible aux molécules ramifiées. Il prend en compte à la fois l'accessibilité de la surface et la forme de la molécule sonde. En effet, dans le cas d'un solide de surface plane, le rapport $\frac{t_{N_{A130(\text{lineaire})}}}{t_{N_{A130(\text{ramifie})}}}$ reflète la différence d'accessibilité à la surface due uniquement à la géométrie des molécules.

Cependant cet indice présente des limitations. D'une part, le solide étudié doit présenter la même chimie de surface que la silice Aerosil 130, ce qui limite l'usage de cette relation aux silices et silicates. Si on veut appliquer cette relation à d'autres types de surface, il faut auparavant trouver un solide de référence de même nature chimique et plan à l'échelle moléculaire. D'autre part, pour les solides dont l'énergie "apparente" de surface mesurée par CGI est élevée, il est difficile de faire la part entre la contribution de la morphologie et celle de l'énergie de surface. Pour pallier ces difficultés, Brendlé a recherché une nouvelle méthode capable de rendre compte de la nanomorphologie des surfaces.

III.5.4.B. L'indice de morphologie selon Brendlé $I_{M(X_T)}$ [74] :

Dans le cas d'une molécule d'alcane linéaire adsorbée sur une surface plane, tous les groupements CH_2 et CH_3 qu'elle comporte peuvent interagir avec cette surface en s'adsorbant sur elle. Dans le cas d'une molécule ramifiée comportant le même nombre d'atomes venant s'adsorber sur cette même surface solide, la capacité d'interaction du solide reste inchangée du fait de sa planéité.

Ce sera donc la morphologie de la sonde elle-même et non celle de la surface qui va déterminer l'énergie d'interaction solide-sonde. Du fait de la géométrie de la molécule, tous les groupements CH_2 et CH_3 ne seront pas à la même distance de la surface lorsque la molécule sera adsorbée. La contribution de chaque groupement CH_2 et CH_3 ne sera pas équivalente à celle opérant pour la molécule linéaire.

Ce développement pour une surface plane reste valable pour des surfaces plus irrégulières. Il met en avant le facteur limitatif, d'un point de vue énergétique, que constitue la géométrie de la molécule au cours de l'adsorption. Les travaux de Brendlé ont reposé sur la détermination d'un paramètre χ_T pour chaque molécule ramifiée. χ_T traduit le nombre de groupements CH_2 et CH_3 que devrait comporter un alcane linéaire pour interagir avec une surface de la même manière que la molécule ramifiée. Il est basé sur les indices de topologie de Wiener.

χ_T peut être un nombre entier, on le calcule pour chaque molécule apolaire par la formule suivante :

$$\chi_T = 1,8789 \cdot w^{0,3271} \quad (\text{III.24})$$

où w est l'indice de Wiener. Cet indice est la somme des distances, exprimées en nombre de liaisons C-C, entre chaque couple d'atomes de carbone que comporte la molécule. Il se calcule à partir du schéma de la molécule

On peut alors calculer $I_{M(X_T)}$ par la formule suivante :

$$I_{M(X_T)} = 100 \cdot \frac{X_{\text{exp}} - X_T}{X_T} = 100 \cdot \frac{\Delta X_T}{X_T} \quad (\text{III.25})$$

χ_{exp} est calculé à partir de la formule suivante :

$$X_{\text{exp}} = \frac{\ln(t_N) - b}{a} \quad (\text{III.26})$$

avec a et b déterminés à partir des alcanes linéaires lors du tracé de $t_N = \exp(a \cdot nC + b)$.

Ainsi si le temps de rétention mesuré pour la sonde cyclique ou ramifiée correspond au temps de rétention estimé, autrement-dit si les χ_{exp} et χ_T sont équivalents, il est alors

possible d'affirmer que la surface est plane à l'échelle moléculaire ou plus exactement que l'accessibilité de la sonde cyclique ou ramifiée à la surface est équivalente à celle des alcanes linéaires (surface morphologiquement homogène). Dans le cas contraire, la surface du solide étudié n'est pas lisse (surface hétérogène).

III.5.4.C.L'indice de morphologie $I_m(\chi T)$ selon Balard et al.[75] :

Il a été montré que les molécules cycliques et branchées se retrouvent clairement en dessous de la droite des alcanes, les effets d'exclusion de taille mènent à une forte diminution de l'énergie libre d'adsorption par rapport aux alcanes linéaires. Cette diminution de l'énergie libre, $-\Delta G_{Ma}$, est obtenue en soustrayant l'enthalpie libre d'adsorption de l'alcane cyclique ou branché à l'enthalpie libre d'adsorption d'un hypothétique alcane linéaire contenant le même nombre d'atomes de carbone, cette dernière étant obtenue à partir de la droite des alcanes. La figure III.10 illustre ce calcul dans le cas d'une silice cristalline (H-magadiite). Le terme $-\Delta G_{Ma}$ correspond à la contribution du facteur morphologique à la perte d'énergie d'interaction pour un alcane cyclique ou branché par rapport à l'alcane linéaire équivalent en nombre d'atomes de carbone. L'indice de morphologie $I_m(\chi T)$ est donné par l'expression :

$$I_{m(XT)} = e^{\frac{-\Delta G_{Ma}^M}{RT}} \quad (\text{III.27})$$

Quand cet indice est faible devant 1, il témoigne d'une discrimination par la surface entre les sondes alcanes linéaires et les sondes cycliques ou ramifiées, résultant d'une rugosité de surface. A l'inverse si l'indice tend vers 1, la rugosité tend à disparaître. L'injection de sondes ramifiées permet donc d'obtenir un indice de morphologie. L'injection de sondes polaires va nous donner accès à la composante spécifique de l'énergie de surface du solide.

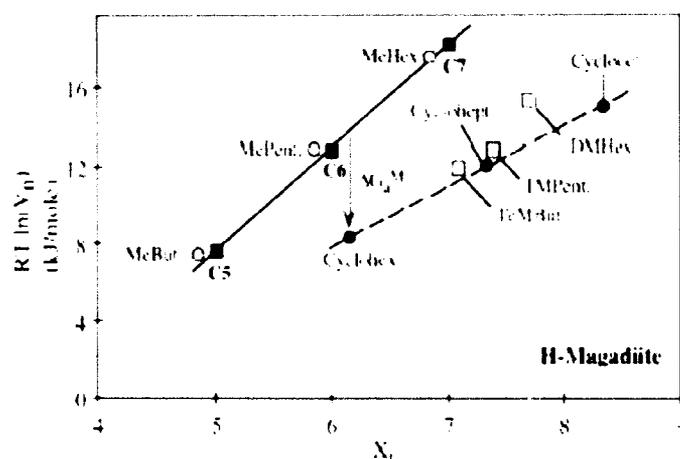


Figure III.10: Variation de $RT \ln(V_n)$ en fonction de l'indice de topologie (χT) pour des sondes alcanes linéaires, cycliques et ramifiés pour une silice cristalline : H-magadiite

III.6. Paramètre de solubilité :

Le concept de paramètre de solubilité a trouvé son application en pharmacie pour expliquer différentes propriétés des composants formant une formulation. La connaissance de données des paramètres de solubilité pour différents excipients est important de prédire l'ampleur de l'interaction entre les composants de la formulation et ainsi prédire la stabilité du produit. Les données des paramètres de solubilité sont utiles dans la description et l'interprétation de différents phénomènes qui se produisent entre les matériaux comme leur miscibilité, compatibilité ou adsorption.

Il existe plusieurs méthodes différentes pour estimer le paramètre de solubilité des matériaux, comme les mesures de gonflements (Bristow et Watson, 1958; Aharoni, 1992)[76,77], mesures de solubilité / miscibilité dans les liquides avec une énergie de cohésion connue. Ces méthodes sont souvent laborieuses. Le Paramètre de solubilité peut également être calculé en utilisant plusieurs méthodes de contribution de groupes (Van Krevelen, 1990)[78], où la connaissance de la structure moléculaire d'un matériau est nécessaire. Il est possible de déterminer le paramètre de solubilité pour différents matériaux à partir de mesures de viscosité (Hansen, 2000)[79], par chromatographie en phase gazeuse inverse (IGC) (Price, 1989) [80] par mesures mécaniques (Roberts et Rowe, 1993)[81].

La méthode de chromatographie en phase gazeuse est largement utilisée pour la caractérisation des polymères et des mélanges de polymères (Price, 1989)[80], les tensioactifs (Schaefer et al., 2001; Choi et al., 1996)[82,83], les biopolymères, les aliments solides et le pétrole (Voelkel, 1996)[84].

Selon DiPaola-Baranyi et Guillet (1978)[85], le paramètre d'interaction de Flory-Huggins ($\chi_{\infty 1,2}$) et le paramètre de solubilité (δ_2) sont calculés à partir des données de rétention collectée expérimentalement pour la série de solutés test soigneusement sélectionnés.

Le terme paramètre de solubilité est lié à la densité d'énergie de cohésion (CED), qui est l'énergie de vaporisation par unité de volume.

$$\delta = (CED)^{1/2} = \left[\frac{\Delta H - RT}{V_m} \right]^{1/2} = \left[\frac{\Delta E}{V_m} \right]^{1/2} \quad (\text{III.28})$$

où δ est le paramètre de solubilité, R la constante de gaz, T la température, ΔH l'enthalpie de vaporisation, V_m le volume molaire et E est l'énergie de la vaporisation.

Par conséquent, l'énergie de cohésion d'un matériau est l'énergie, qui maintient les molécules d'un liquide ensemble et correspond à l'énergie de toutes les interactions entre molécules: dispersion ou forces de London, interactions polaires (dipôle-dipôle et dipôle-dipôle induit) et les interactions spécifiques (liaison hydrogène).

Selon la théorie de Hildebrand-Scatchard, l'énergie du mélange pour deux liquides à volume constant sont donnés par la relation (Hildebrand et Scott, 1950)[86] :

$$\frac{\Delta E^M}{\phi_1 \phi_2} = V_m (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad (\text{III.29})$$

Où E_M est l'énergie du mélange, ϕ_1, ϕ_2 sont les fractions de volume des liquides 1 et 2 et V_m est le volume du mélange. Si les valeurs des paramètres de solubilité des deux matériaux sont comparables, ils seront mutuellement solubles et ils peuvent former un mélange thermodynamiquement miscible.

Le concept de paramètre de solubilité a été initialement appliqué pour des mélanges liquides simples, plus tard cette application est étendue aux systèmes solides / liquides et montre son utilité dans les domaines cosmétiques et pharmaceutiques, dans l'industrie des peintures et les revêtements ainsi que pour la détermination (Hansen, 2000; Hancock et al., 1997)[79,87].

III.7. Les domaines d'utilisation de la CGI :

La CGI présente des avantages sur les autres techniques d'adsorption grâce à un large choix de molécules sonde. En effet, les molécules sondes peuvent être tout type de molécules vaporisables telles que les alcanes linéaires, cycliques et ramifiés, molécules polaires, halogénées, hydroxylées, amines, cétones et esters. La CGI possède aussi une large gamme de températures d'analyse (jusqu'à 300°C), limitée par la température de dégradation de l'échantillon, une grande sensibilité liée à la nature du détecteur et son seuil de détection.

Par conséquent, la technique présente un large éventail de domaines d'applications tels que la caractérisation des énergies de surface des solides, propriétés acido-basiques, transitions solide-solide, isothermes d'adsorption, distributions énergétiques soit des hétérogénéités de surface (Balard, 1997), paramètres de solubilité (Voelkel, Adamska et al., 2008), etc. [29]

III.7.1. La CGI dans le domaine pharmaceutique : état de l'art

Après les polymères, les poudres pharmaceutiques sont les matériaux les plus étudiés par CGI. L'industrie pharmaceutique exige un haut degré de précision lors de la caractérisation de petites quantités de substances sous différentes formes, comme les amorphes, les polymorphes, les hydrates, co-cristaux et solvates. Les produits pharmaceutiques sont le plus souvent formulés avec plus d'un principe actif dans un seul produit et donc comprennent des interactions entre eux qui sont extrêmement importantes.

En outre, étant donné que les poudres pharmaceutiques sont souvent très hétérogènes, leur distribution d'énergie de surface joue un rôle important dans la qualité des produits. La caractérisation de surface des ingrédients pharmaceutiques actifs (API), les excipients et les systèmes d'administration de médicaments (DDS) par CGI est devenu d'intérêt significatif au cours des dernières années, elle a également été jugée efficace pour proposer des conditions de stockage et la durée de conservation de produits pharmaceutiques en mesurant les taux de cristallisation et les dispersions amorphe [88]. Planinšek et Buckton [89] ont mené des investigations par CGI pour caractériser divers excipients pharmaceutiques communs sous différentes formes, poudres amorphes, particules cristallines et fortement poreuses hydrophile ou hydrophobe. Ils ne détaillent pas seulement les aspects bénéfiques, mais aussi les difficultés potentielles de la CGI dans l'analyse des produits pharmaceutiques amorphes.

Certains des médicaments dont les propriétés de surface ont été déterminées par CGI sont le sulfate de salbutamol [90,91], la cellulose [92,93,94], l'indométhacine [92,95,96], lactose [96,97,98,99,100], ibuprofène [100,101,102] cristal de paracétamol [103], ibipinabant [104], mannitol [105], Et le chlorhydrate de dl-propranolol [106]. L'impact du mélange de lubrifiant et d'excipient sur les propriétés de la tablette a été étudié par Otsuka et al. [107]. Ils ont examiné les effets du type du mélangeur et du temps de mélange de trois types d'excipients avec le stéarate de magnésium sur la taille des particules, la surface spécifique et la morphologie de surface des poudres mélangées, et aussi sur le processus de compression des comprimés. Les expériences ont montré que la résistance mécanique des comprimés avant ajout de lubrifiants pourrait être prédite par CGI.

Les premières applications de la CGI dans le domaine pharmaceutique ont commencé à la fin des années 80. Cette première approche s'est focalisée sur l'étude des paramètres de solubilité de Hansen sur des solides comme le lactose, la caféine, la théophylline et l'hydroxybenzoate de méthyle (Phuoc, Luu et al., 1986 ; Phuoc, Nam-Tran et al., 1987). Ce n'est qu'à partir de 1994 que la technique a été utilisée pour la caractérisation de surface des solides d'intérêt pharmaceutique. Ces premières analyses, développées par Ticehurst et coll., ont permis de montrer la capacité de la CGI à différencier des lots provenant du même procédé de génération. Les études menées sur le sulfate de salbutamol et le lactose, ont mis en évidence la sensibilité de la technique à détecter de faibles différences de cristallinité entre les lots, différences indétectables par d'autres techniques comme la DSC (Ticehurst, R. Rowe et al., 1994 ; Ticehurst, York et al., 1996).

Dans le tableau III.1, quelques exemples de solides organiques utilisés dans le domaine pharmaceutiques et étudiés par CGI sont présentés. Ces valeurs nous permettent d'avoir une idée sur l'énergie de surface du solide, mais elles dépendent de plusieurs facteurs tels que le diamètre des particules, la composition chimique et/ou physique incluant le phénomène de polymorphisme, le facies (morphologie), la température d'analyse, le taux d'humidité, le stockage des échantillons, etc.

Tableau. III.1 : État de l'art sur l'étude de la composante dispersive de l'énergie de surface de quelques solides d'intérêt pharmaceutique par CGI-DI [29]

Molécule d'étude	γ_s^d [mJ.m ⁻²]	Référence
α -lactose	31	Newell et Buckton (2004)
	40-44	Ticehurst , York et al.(1996)
Paracétamol	59	Sunkersett et al . (2001)
Carbamazépine	58	Sunkersett et al . (2001)
Indométacine	32	Planiseke all .(2010)
	50	Lim et coll .,2013
β -mannitol	48	Grimsey,Sunkersett et all.(1999) et Saxena et all.(2007)
	49	Ho ,Hinder et all.(2010)

III.7.1.A. Polymorphisme et solubilité

La majorité des solides d'intérêt pharmaceutique peuvent exister sous plusieurs formes à l'état solide : polymorphes, pseudo-polymorphes, solvates/hydrates et amorphes, selon les conditions du milieu de génération et de croissance. Chacune de ces formes a une structure cristalline différente, et aura donc différentes propriétés physico-chimiques.

Tong et al. (2001) se sont intéressés aux forces de cohésion entre les deux formes cristallines du xinofoate de salmétérol, SX, en étudiant par CGI l'énergie de surface et les paramètres de solubilité de Hansen. Lors des analyses, trois lots de principe actif ont été caractérisés ; les deux formes cristallines du solide dénommées SXI ($\gamma_s^d = 32.5$ mJ.m⁻²) et SXII ($\gamma_s^d = 28.6$ mJ.m⁻²), générées par un procédé SEDS (acronyme de l'anglais Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluid), et une forme dénommée MSX ($\gamma_s^d = 38.3$ mJ.m⁻²) générée par micronisation et qui est composée majoritairement par la forme polymorphe SXI, selon les analyses DSC et DRX. Les résultats d'énergie de surface obtenus par CGI ont montré que la forme métastable SXII a une énergie libre plus élevée que la forme stable SXI.

Quelques années plus tard Tong et al. (2006), en utilisant les mêmes trois lots de SX, se sont intéressés aux forces d'adhésion entre eux et le lactose, en étudiant l'énergie de

surface et les paramètres de solubilité de Hansen par CGI. L'objectif de leur recherche était d'évaluer la performance des différents polymorphes du SX, en tant que principe actif, pour des inhalateurs à poudre sèche ou DPI (signe signifiant en anglais Dry Powder Inhaler). L'étude des interactions PA-PA (SXI-SXI = 190,7 MPa, SXII-SXII = 67,3 MPa et MSX-MSX = 245,0 MPa) et PA-lactose (SXI-lactose = 212,6 MPa, SXII-lactose = 47,5 MPa et MSX-lactose = 278,1 MPa) suggère que les particules de principe actif se lient plus fortement au lactose qu'à celles de leur propre espèce, sauf pour le lot SXII-lactose.

En effet, l'utilisation du lactose en tant que transporteur DPI conduit à une augmentation de la performance de l'aérosol d'environ 25 % pour le lot SXI et de 140 % pour le lot MSX. Les interactions de cohésion entre particules de SXII sont plus fortes que les forces d'adhésion SXII-lactose, donc l'utilisation du lactose en tant que transporteur DPI perd de l'intérêt pour cette forme cristalline. Lors de ce travail, les auteurs ont démontré l'utilité de la CGI pour quantifier les interactions inter-particules de poudres d'intérêt pharmaceutique, seules ou en mélange avec un support comme le lactose, pour prédire leur performance lors des formulations d'inhalation de poudre sèche.

Actuellement, à notre connaissance, seul Tong et al. a publié des études sur le polymorphisme par CGI. Ce sujet reste encore donc un enjeu à développer, peut être à cause de la difficulté d'obtenir les différentes formes cristallines d'un même solide et/ou à cause de leur instabilité dans le temps. En particulier, les produits pharmaceutiques amorphes, grâce à leur meilleure solubilité et donc une meilleure biodisponibilité, sont d'un grand intérêt et ont fait l'objet de plusieurs études en CGI.

III.7.1.B. L'amorphe et la température de transition vitreuse

Il est connu qu'une des méthodes permettant d'améliorer la solubilité des principes actifs est l'amorphisation. Comme nous l'avons vu, les amorphes sont caractérisés par leur température de transition vitreuse, T_g . Cette température de transition peut être déterminée par CGI en utilisant le volume de rétention. Smidsrod et Guillet (1969) ont été parmi les premiers à signaler l'existence d'une discontinuité dans le diagramme $\ln V_N = f(1/T)$ au voisinage de la température de transition vitreuse de polymères (J.-M. Braun et al., 1975 ; Guillet et Stein, 1970). Selon la théorie, dans le domaine de Henry, le volume de rétention, V_N , est indépendant de la quantité de sonde injectée.

Lorsque l'on étudie le mécanisme d'adsorption, une relation linéaire est attendue entre $\ln V_N$ et l'inverse de la température. Dans le cas des solides amorphes, cette relation n'est plus valable et une courbe en Z est obtenue. En effet, le mécanisme de rétention change avec la T_g du solide, pour des températures inférieures à la T_g , le mécanisme de sorption est l'adsorption physique (figure III.11, zone 1). Au-dessus de la T_g , les états vitreux et caoutchouteux coexistent et le mécanisme de sorption est une combinaison d'adsorption en surface et sorption dans le volume (figure III.11, zone 2).

Puis nous avons une zone déterminée par un phénomène d'absorption (figure III.11, zone 3). En utilisant ce raisonnement, Thielmann et D. Williams (2000) ont déterminé la T_g du D-maltose mono-hydrate en fonction du taux d'humidité relative. En utilisant le n-décane comme molécule sonde, les auteurs ont déterminé par CGI la T_g du solide à 361,6 K (0 % RH). De plus, une diminution de la T_g en augmentant l'humidité relative a été constatée ($T_g = 332,5$ K à 15 % RH). Ces résultats ont mis en évidence la plastification du solide, l'humidité permet la transformation vitreuse à des températures plus basses. Des études similaires ont été menées par Surana et al. (2003) qui se sont intéressés à l'effet de l'eau sur la T_g de l'amorphe du saccharose généré par lyophilisation.

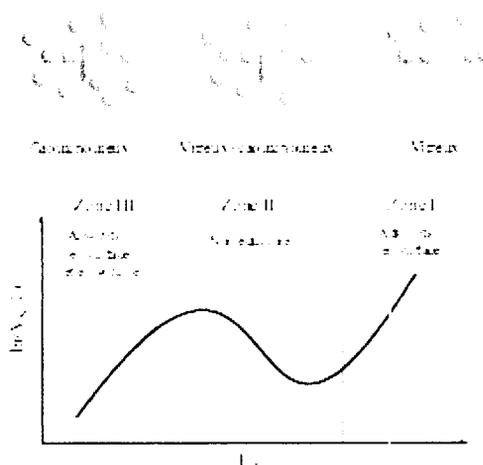


Figure. III.11 : Schéma de la détermination de la température de transition vitreuse, T_g , pour des solides amorphes. [29]

Lors du stockage, le saccharose peut être en contact avec de l'eau ou d'autres solvants. La sorption de ces molécules conduit aussi à la plastification de la phase amorphe et une baisse de la T_g . D'autres études sur ce phénomène de plasticité ont été menées en étudiant la variation de la T_g en fonction du taux d'humidité relative. Dans une première étape, en

utilisant ou non le polyvinylpyrrolidone, PVP, comme stabilisateur, trois amorphes ont été produits : le lot *A1* obtenu par la lyophilisation du saccharose, le lot *A2* obtenu par co-lyophilisation saccharose-PVP (75 :25 w/w) et le lot *A3* obtenu par co-lyophilisation saccharose-PVP (50 :50 w/w). En utilisant le dodécane comme molécule sonde, les valeurs obtenues pour les différents solides amorphes à 0 % d'humidité relative sont $TgA1 = 70$ °C, $TgA2 = 76$ °C et $TgA3 = 96$ °C.[29]

Lors d'une augmentation du taux d'humidité, une diminution de la Tg a été constatée par CGI, mettant en évidence l'effet sur la plasticité du solide. A titre d'exemple, pour une humidité relative de 20 %, $TgA1 = 46$ °C et $TgA3 = 50$ °C. Les résultats obtenus par CGI sont en accord avec les prédictions faites par l'équation de Gordon et Taylor.

En comparant les techniques de caractérisation DSC et CGI, les auteurs soulignent que la chromatographie inverse est plus adaptée pour la caractérisation des solides hygroscopiques (cas de sucres), grâce à la possibilité de contrôler la température et l'humidité relative de l'environnement lors de l'analyse. De même, si la caractérisation de la Tg par DSC est plus rapide, utilise moins de solide et semble reproductible, cette technique n'est pas adaptée pour l'étude de la plasticité des substances amorphes contrairement à la CGI.[29]

Hasegawa et al. (2009) se sont intéressés à la relaxation de l'amorphe indométacine, IDMC/PVP (70/30 m/m), généré par trempe à l'état fondu, en étudiant au cours du temps le volume de rétention du décane à des températures au-dessus de la transition vitreuse de la dispersion solide ($Tg = 69$ °C). Au cours du stockage, l'amorphe obtenu n'a pas cristallisé, donc la diminution de V_N lors du vieillissement est attribuée à la relaxation structurale de celui-ci. Des analyses sur le temps de relaxation en surface par CGI et en volume par DSC ont été menées. Les auteurs ont mis en évidence, que la relaxation structurale à la surface est plus rapide que dans le volume. Ces résultats montrent que l'étude et le contrôle de la surface du solide pourraient être la clé du développement de formes amorphes stables au cours du temps.[29]

Miyaniishi et al. (2013) ont étudié par CGI la recristallisation de la nifédipine, NFP, présente dans une dispersion solide amorphe générée par trempe à l'état fondu d'un mélange de nifédipine cristalline et PVP K-30 (96/4 m/m). En étudiant le volume de rétention de la dispersion au cours du temps, la recristallisation en surface de la NFP a été

étudiée en fonction de la température d'analyse et du rapport du mélange NFP/PVP. Lors des injections, les auteurs ont constaté une augmentation du V_N jusqu'à ce qu'il s'approche asymptotiquement d'une valeur maximale. Ce plateau a été attribué, grâce à la microscopie polarisée, à la cristallisation en surface de la nifédipine.[29]

Les caractérisations réalisées par DRX et DSC montrent que la cristallisation de la poudre se produit tout d'abord sur la surface et progresse ensuite vers l'intérieur du solide, comme constaté précédemment par T. Wu et Yu (2006) et Hasegawa et al. (2009). De plus, une dépendance entre la cristallisation du bulk et la granulométrie de la poudre a été mise en évidence. Pour des particules inférieures à $75 \mu\text{m}$, le solide cristallise plus rapidement dans le bulk à cause de sa surface spécifique plus élevée. Il faut remarquer qu'aucune différence de la valeur de T_g en fonction de la taille des particules n'a été constatée. Cette étude leur a permis de conclure que la CGI apporte des informations clés sur la cristallisation de surface. Elle est capable de suivre une transformation solide vers une forme plus stable et permet d'estimer la stabilité des alliages moléculaires amorphes pour des formulations pharmaceutiques.

Comme nous l'avons illustré, la CGI est capable de distinguer une forme cristalline d'une forme amorphe pour différents solides d'intérêt pharmaceutique. De plus, la détermination de la température de transition vitreuse et l'étude de relaxation du solide font partie des potentialités de la technique. En effet, la CGI est un excellent outil pour l'étude des transitions à partir de l'état amorphe. Elle est capable de sonder les changements critiques de surface, révélant les conditions où les transitions physiques se produisent.

Chapitre IV

Exemple d'étude des excipients par la chromatographie en phase gazeuse inverse

.IV. Exemples d'application de la CGI pour l'étude des excipients :

Dans ce chapitre nous avons pris deux exemples issues de la littérature d'application de la CGI pour l'étude des excipients. dans le premier exemple on va étudier le paramètre de solubilité des différents excipients par la chromatographie en phase gazeuse inverse ; ce travail est créé par Katarzyna Adamska, Adam Voelkel « *Inverse gas chromatographic determination of solubility parameters of excipients* »

Poznań Technical University, Institute of Chemical Technology and Engineering, Pl. M. Skłodowskiej-Curie 2, 60-965 Poznań, Poland

Dans le deuxième exemple on va étudier le comportement du lactose pendant le stockage en surveillant le changement d'énergie de surface en utilisant la chromatographie en phase gazeuse inverse ; et cette étude est faite par Shyamal DAS¹ , Ian LARSO¹, Paul YOUNG² , Peter STEWART¹ « *Understanding lactose behaviour during storage by monitoring surface energy change using inverse gas chromatography* »

¹ *Drug Delivery, Disposition and Dynamics, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University (Parkville campus), 381 Royal Parade, Victoria 3052, Australia*

² *Advanced Drug Delivery Group, Faculty of Pharmacy, University of Sydney, NSW 2006, Australia.*

IV.1. Paramètres de solubilité:

Le but de ce travail était le calcul et la comparaison des données de paramètres de solubilité pour différents excipients, selon différentes procédures et pour différentes valeurs du paramètre de solubilité du soluté d'essai. Le problème principal, lors de l'utilisation de la méthode CGI, est le choix approprié des solutés de test représentant la capacité à différents intermoléculaires: dispersives, polaires et liées à l'hydrogène.

Les excipients examinés étaient le Cetiol B (di-n-butyladipat) (Cognis), Labrasol (Gattefosse) et Tween 80 (Merck), dont voici quelques propriétés physico- chimiques :

- Le Cetiol B est une huile claire, incolore, inodore et polaire à faible poids moléculaire.
- Le Labrasol est un tensioactif non anionique, dispersible dans l'eau.
- La Tween80 est un tensioactif non anionique miscible à l'eau.

IV.1.1. Matériels et méthodes

Des mesures ont été effectuées sur le chromatographe en phase gazeuse GC équipé d'un détecteur d'ionisation de flamme (FID) . Le méthane a été utilisé comme marqueur non interagissant pour corriger la rétention du temps mort. L'hélium a été utilisé comme gaz porteur avec un débit de 20 ml/min. Les matériaux de garnissage de colonne ont été préparés en dissolvant l'excipient dans un solvant approprié, en mélangeant avec le support ensuite on procède à une évaporation lente pour enlever le solvant. Le Chromosorb P AW-DMDCS 100/120 mesh (Supelco) a été utilisé comme support solide. Le chargement de la colonne était de 20%. Les colonnes ont été conditionnées à 25 °C avant l'utilisation. Les paramètres de colonne et les conditions des mesures sont listés dans le tableau IV.1. Différents solvants organiques ont été utilisés comme solutés test (Tableau IV.2).

Tableau IV.1 : Les paramètres et les conditions des mesures

	Excipient		
	Cetiol B	labrasol	tween 80
(%)	20	20	20
Enduits de masse (g)	0,0864	0,084	0,034
Support solide	AW-DMDCS Chromosorb P 100/120 mesh		
Solvant	Chloroforme	méthanol	méthanol
La longueur (cm)	30	30	30
Identification d' colonne (mm)	2	2	2
La température de la colonne (°c)	25	25	25
La température des détecteurs (°c)	150	150	150
Gaz porteur	L'Hélium	L'Hélium	L'Hélium
Le débit (ml/min)	20.1	20.1	20.1

Tableau IV.2 : Les valeurs de paramètre de solubilité

Soluté de test	Données 1 (MPa) 1/2	Données 2 (MPa) ½
Hexane	14.9	14.9
heptane	15.3	15.3
Octane	15.4	15.5
Nonane	15.6	15.8
Nitroprone	21.3	20.6
Butanone	19.3	19.0
Pentanone	17.6	17.6
acétonitrile	24.8	24.4
Toluène	18.3	18.2
1,2-dichloroéthane	20.2	20.9

éthanol	26.1	26.5
Propanol-1	24.9	24.5
Butanol-1	28.7	23.1
pyridine	21.7	21.8
1,4-Dioxane	20.7	20.5

Les solvants d'essai ont été choisis pour représenter la capacité de chacun d'eux à engendrer différentes interactions intermoléculaires, dispersives pour les n-alcanes; polaire pour l'acétonitrile, le toluène, la 2-butanone, la 2-pentanone, le 1,2-dichloroéthane et le 1-nitropropane ainsi que la liaison hydrogène pour l'éthanol, le 1-propanol, le 1-butanol, le 1,4-dioxane et la pyridine.

Cinq injections de vapeur de chaque solvant ont été réalisées pour chaque sonde et le temps de rétention a été déterminé à partir du maximum du pic symétrique. Les calculs conduisent au volume de rétention spécifique (V_g) dont les valeurs ont été utilisées pour l'estimation paramètre de solubilité de Hansen (HSP) et ses composants.

Le paramètre d'interaction Flory-Huggins a été calculé à partir de l'équation suivante (Voelkel et al., 2001): [108]

$$X_{1,2}^{\infty} = \ln \left(\frac{273,15 R}{P_1^0 V_g M_{r,1}} \right) - \frac{P_1^0}{RT} (B_{11} - V_1) + \ln \left(\frac{\rho_1}{\rho_2} \right) - \left(1 - \frac{V_1}{V_2} \right) \quad (\text{IV.1})$$

Où $M_{r,1}$, P_1^0 , B_{11} , V_g , V_1 , V_2 , ρ_1 et ρ_2 sont la masse moléculaire, la pression de vapeur saturante du soluté d'essai, le deuxième coefficient du Viriel, le volume de rétention spécifique ainsi que le volume molaire du soluté d'essai, le volume molaire du matériau examiné, densité du soluté d'essai ainsi que la densité du matériau examiné (solvant, médicament), respectivement.

Le deuxième coefficient du Viriel a été calculé en utilisant l'équation (Voelkel et Fall, 1995) [109] :

$$\frac{B_{11}}{V_c} = 0.500 - 1.144 \left(\frac{T_c}{T} \right) - 0.480 \left(\frac{T_c}{T} \right)^2 - 0.042 \left(\frac{T_c}{T} \right)^3 \quad (\text{IV.2})$$

Où V_c et T_c sont le volume moléculaire critique et la température critique du soluté et T est la température de la colonne (K).

Les pressions de vapeur saturante (P_1^0) ont été calculées à partir de l'équation d'Antoine (Boublik et al., 1973) [110] :

$$\log P_1^0 = \frac{A-B}{t+C} \quad (\text{IV.3})$$

Où P_1^0 est la pression de vapeur en mmHg, t la température ($^{\circ}\text{C}$) et A , B et C sont des constantes

données dans la littérature.

Le paramètre de solubilité peut être calculé à l'aide de la relation suivante (Choi et al., 1996; DiPaola-Baranyi et Guillet, 1978; Price et al., 1986; Voelkel et Grzeskowiak, 2001)[111,112,113,114] :

$$\frac{\delta_1^2}{RT} - \frac{x_{1,2}^\infty}{V_i} = \frac{2\delta_2}{RT} \delta_1 - \left(\frac{\delta_2^2}{RT} + \frac{x_S^\infty}{V_i} \right) \quad (\text{IV.4})$$

Où δ_1 est le paramètre de solubilité du soluté test. En traçant la gauche de cette équation par rapport à δ_1 , il est possible d'obtenir δ_2 du matériau examiné à partir de la pente et l'interception de la droite. Cette relation a été utilisée par Price (1989) et Price et Shillcock (2002) [115,116] pour l'estimation du paramètre de solubilité pour les composés à petites masses moléculaires. Voelkel et Janas (1993) [117] ont proposé d'étendre la procédure de Price pour calculer les trois paramètres de Hansen:

$$\delta_T^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \quad (\text{IV.5})$$

Les valeurs de chaque composant du paramètre de solubilité totale peuvent être calculées à partir de la pente de la ligne droite en utilisant les relations suivantes:

$$(a) \quad \delta_d = \frac{m_{n\text{-alkanes}} \times RT}{2} \quad (\text{IV.6})$$

$$(b) \quad \delta_p = \frac{(m_1 - m_{n\text{-alkanes}}) \times RT}{2} \quad (\text{IV.7})$$

$$(c) \quad \delta_h = \frac{(m_2 - m_{n\text{-alkanes}}) \times RT}{2} \quad (\text{IV.8})$$

Où $m_{n\text{-alkanes}}$ est la valeur de la pente pour les n-alcane; M_1 la valeur de la pente pour les hydrocarbures aromatiques, les cétones, le 1-nitropropane, l'acétonitrile et le 1,2-dichloroéthane et le m_2 est la valeur de la pente pour les alcools, le 1,2-dioxane et la pyridine. Ensuite, la valeur du paramètre de solubilité totale est obtenue à partir de la relation (IV.5)

IV.1.2. Résultats et discussion

La sélection des valeurs du paramètre de solubilité pour les solutés d'essai peut influencer le résultat du calcul. Nous avons utilisé deux séries de valeurs δ_1 trouvées dans la Réf. (Barton, 1983) [118], qui sont représentés dans le tableau IV.2, en tant que données 1 et données 2. Les données 1 ont été tirées du tableau 2, p. 94 dans la Réf. (Barton, 1983) [118], alors que les données 2 du tableau 5, p.

153 dans la Réf. (Barton, 1983).

Pour tous les excipients, la relation linéaire a été obtenue (coefficient de corrélation 0.98-0.99). Les valeurs du paramètre de solubilité calculé à partir de la pente selon la procédure Guillet, avec l'utilisation de différentes valeurs δ_1 , sont résumées dans le tableau IV.3.

Tableau IV.3 : les paramètres de solubilités calculés selon Guillet

Excipient	Les données des paramètres de solubilité (MPa) ^{1/2}	
	δ_2 (1)	δ_2 (2)
Cetiol	19,077	17,715
Labrasol	21,059	20,316
Tween 80	20,935	20,068

Les valeurs des composants du paramètre de solubilité déterminés selon Voelkel et Janas [117] sont résumées dans les tableaux IV.4 et IV.5. Le résultat dépend de la qualité statistique des relations (IV.1)

Tableau IV.4: les composantes du paramètre de solubilité calculé en fonction de Voelkel et Janas pour les données 1

Excipient	Les données des paramètres de solubilité (MPa) 1 données 1/2		
	δ_d	δ_p	δ_h
Cetiol	16,517± 0,072	1,363±0,214	4,790± 0,072
Labrasol	18,045 ± 0,071	0,784 ± 0,072	3,19 ± 0,071
Tween 80	19,336 ± 0,125	0,863 ± 0,124	2,849 ± 0,248

Tableau IV.5: les composantes du paramètre de solubilité calculé en fonction de Voelkel et Janas pour les données 2

Excipient	Les données des paramètres de solubilité (MPa) 2 données 1/2		
	δ_d	δ_p	δ_h
Cetiol	16,352± 0,072	1,445±0,189	1,074± 0,072
Labrasol	17,550 ± 0,072	1,198 ± 0,072	1,527 ± 0,072
Tween 80	18,458 ± 0,130	0,967 ± 0,124	0,991 ± 0,240

Le coefficient de corrélation était suffisamment élevé (0,999) pour la corrélation à partir de laquelle le composant dispersif a été calculé (pour tous les excipients). Une fois de plus, on a observé l'influence de différentes valeurs du paramètre de solubilité pour les solutés de test δ_1 sur les valeurs

obtenues du paramètre de solubilité (δ_2) de tous les excipients. L'utilisation de la série de données 2 de δ_1 conduit, dans chaque cas, à des valeurs légèrement supérieures de la composante polaire du paramètre de solubilité δ_p et des valeurs inférieures des deux autres composants δ_d et δ_h .

La valeur totale du paramètre de solubilité δ_T pour chaque excipient a été calculée à partir de δ_d , δ_p et δ_h Eq. (IV.5) en utilisant le concept Hansen (tableau IV.6)

Tableau IV.6 : Valeur totale (δ_T) du paramètre de solubilité calculé pour les données 1, (1) et des données 2, (2)

Excipient	Les données des paramètres de solubilité (MPa) 1/2	
	δ_T (1)	δ_T (2)
Cetiol	17,253 ± 0,043	16,452 ± 0,018
Labrasol	18,340 ± 0,062	17,657 ± 0,061
La tween	19,418 ± 0,128	18,473 ± 0,120

Les valeurs du paramètre de solubilité totale pour tous les excipients calculés à partir de l'équation (IV5) sont inférieurs à ceux calculés dans la forme Eq. (IV4) et cette différence se rapporte à 2 unités.

Il est possible d'estimer les valeurs du paramètre de solubilité pour les composés à structure chimique connue à partir des méthodes de contribution du groupe. Dans ce cas, le paramètre de solubilité est calculé en additionnant la contribution apportée par les différents groupes structuraux dans la molécule.

Le problème principal lors de l'utilisation d'IGC est le choix approprié des solutés d'essai, ce qui représente la possibilité d'interactions intermoléculaires différentes: liaison dispersive, polaire et hydrogène. Les paramètres, influençant aussi (moins significativement) la valeur déterminée du paramètre de solubilité (δ_2) sont les valeurs du paramètre de solubilité des solutés d'essai (δ_1) tirés de différentes sources de littérature.

IV.2 Etude du comportement du lactose pendant le stockage

Le lactose est un excipient pharmaceutique couramment utilisé dans des formes pharmaceutiques solides, tel que les comprimés, les gélules et les formulations en poudre sèche, et est utilisé pour augmenter le volume et le flux de poudre. Les tailles typiques des particules grossières de lactose qui sont utilisées comme supports pour des médicaments dans des formulations de poudre sèche vont de 50 à 150 μm [119,120]. Récemment, des lactoses fines ayant une taille de particule $<10 \mu\text{m}$ ont été utilisées pour améliorer l'efficacité de délivrance de médicament des formulations d'inhalateur de poudre sèche [121,122].

Ces lactoses fins sont généralement produites par la micronisation de lactose grossière commerciale. Le lactose grossier et le lactose micronisé (ML) varient dans leurs propriétés de surface en raison de la dislocation des cristaux de surface et du développement de domaines amorphes sur la surface pendant le traitement ou en raison de l'orientation des groupes chimiques en surface [123]. Ainsi, l'énergie de surface qui est liée au caractère adhésif / cohésif des particules sera différente. En général, la poudre sera plus cohérente si l'énergie de surface est plus élevée. Le lactose micronisé existe habituellement sous forme d'agglomérats en raison de l'équilibre des forces de cohésion / détachement [124]. Après stockage à haute humidité relative (HR), l'énergie de surface des poudres peut changer [125].

Il peut y avoir un changement différentiel entre le lactose grossier et fin, ce qui peut avoir un effet sur leur fonctionnalité. En particulier, pour le ML, les caractéristiques d'agglomération telles que l'étendue de l'interaction pourraient être différentes après le stockage, ce qui pourrait modifier la performance du produit. La compréhension de la relation entre l'énergie de surface et la performance du produit est donc importante

L'énergie de surface (γ) peut être définie comme l'énergie requise pour produire une unité de surface. Tous les matériaux ont des sites d'interaction non-polaires, et la plupart des matériaux ont des sites d'interaction polaires [126]. Ainsi, l'énergie de surface (γ) est la somme des composants dispersifs (γ_D) et polaires (γ_P)

Parmi les options disponibles pour la détermination de l'énergie de surface, la chromatographie en phase gazeuse inverse (IGC) est considérée comme l'une des meilleures techniques de mesure de

l'énergie de surface [123]. Le matériau à étudier est placé dans la colonne chromatographique, et les solutés d'essai (sondes) sont transportés sur la surface par un gaz porteur. L'énergie de surface dispersive est calculée en utilisant une série d'alcanes comme sondes selon la méthode décrite par Schultz et al. [127]. Si seulement des forces dispersives sont présentes et que la sonde adsorbée est traitée comme un film liquide mince, la relation entre le volume net de rétention et l'enthalpie libre ou l'énergie d'adsorption (ΔG) est donnée par :

$$\Delta G = RT \ln V_n + C \quad (\text{IV.9})$$

Où R est la constante de gaz et C est une autre constante qui dépend d'un indicateur de référence choisi. L'énergie libre de l'adsorption, ΔG , peut également être liée à l'énergie d'adhésion (W_A) entre une molécule de sonde et un substrat par l'équation suivante:

$$\Delta G = N_A a W_A \quad (\text{IV.10})$$

Où N_A est le nombre d'Avogadro et a est la zone de surface occupée par une molécule sonde. Les interactions dispersives sont dominantes lorsque les alcanes sont utilisés comme sondes, et il n'y a pas de différence entre ΔG et ΔG_D (énergie d'adsorption). Ainsi, le travail d'adhésion (W_A) peut être calculé à partir de l'énergie de dispersion de surface du substrat et se présente comme suit [110]:

$$W_A = 2\sqrt{\gamma_S^D \gamma_L^D} \quad (\text{IV.11})$$

Où γ_S^D est la composante dispersive de l'énergie de surface du solide (c'est-à-dire l'échantillon dont l'énergie de surface doit être déterminée, phase stationnaire) et γ_L^D est la composante dispersive de l'énergie de surface du liquide (dans ce cas, les hydrocarbures considérés comme une phase mobile). Combinant les équations (IV.9), (IV.10) et (IV.11), on aboutit à l'équation suivante :

$$RT \ln V_n = 2N_A a \sqrt{\gamma_S^D \gamma_L^D} - C \quad (\text{IV.12})$$

L'énergie libre spécifique (ΔG_p) peut être déterminée directement en utilisant différents sondes polaires [127,129]. Chaque sonde interagit avec des sites polaires complémentaires du matériau. Par exemple, une sonde acide comme le dichlorométhane interagit avec les sites basiques du matériau et détermine donc le caractère basique de la surface du matériau. D'autre part, une sonde de base telle que l'acétate d'éthyle interagit avec des sites acides du matériau et, par conséquent, détermine le

composant acide ou le caractère acide du matériau. Toutes ces sondes polaires interagissent en raison de forces polaires et dispersives.

Par conséquent, lorsque leur comportement est tracé sur le même ensemble d'axes utilisé pour le calcul de l'énergie de surface dispersive, leurs données se situent au-dessus de la ligne d'alcane et la grandeur de cette déviation est égale à la composante spécifique ou polaire de l'énergie libre d'adsorption ou de désorption (ΔG_p), tel que le montre l'équation suivante :

$$\Delta G = \Delta G_D + \Delta G_p \quad (\text{IV.13})$$

Les énergies de surface polaire (γ_p) du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle peuvent être calculées à partir de valeurs énergétiques libres spécifiques (ΔG_p) en utilisant le concept Good-van Oss [130]. L'énergie de surface dispersive mesurée par IGC à dilution infinie est une indication des sites énergétiques les plus élevés, et non des sites énergétiques totaux. Il est important de connaître la répartition des sites énergétiques à la surface pour une meilleure prédiction du comportement du matériau. Les profils d'hétérogénéité de l'énergie de surface peuvent cartographier les sites de surface de différents niveaux d'énergie. Ainsi, ils peuvent aider à prédire les caractéristiques et les performances du produit.

L'une des façons de décrire l'hétérogénéité énergétique de surface est la distribution du potentiel d'adsorption, qui peut être calculée à partir de l'isotherme de sorption [131]. Cet exemple concerne la possibilité d'utiliser l'IGC pour examiner les changements potentiels de l'énergie de surface différentielle des lactoses grossières et ML pendant le stockage à 75% de HR (cette HR a été choisie car elle était conforme à la recommandation de RH élevée par *International Conference of Harmonization* dans leurs lignes directrices pour les tests de stabilité des produits pharmaceutiques) et pour relier ces changements aux changements dans les propriétés de la poudre. L'IGC a été utilisé pour déterminer l'énergie de surface dispersive, polaire et totale, le travail de cohésion et l'hétérogénéité de l'énergie de surface en utilisant des distributions potentielles d'adsorption. Les modifications physiques dans les lactoses ont été déterminées par des analyses de granulométrie pour indiquer une agglomération de particules et une capacité à disperser dans des conditions de pression de cisaillement, et la sorption dynamique de vapeur (DVS) sera utilisée pour distinguer les

caractéristiques d'adsorption d'humidité et pour détecter des domaines amorphes dans les poudres de lactose.

IV.2.1. Matériels et méthodes

Monohydrate d' α -lactose grossier, et le monohydrate d' α -lactose micronisé (produit par micronisation puis stocké sur une étagère de laboratoire à 15-20 °C à 45-50% d'HR pendant plusieurs mois) ont été utilisés comme lactose grossier et ML.

IV.2.2. Détermination de l'énergie de surface par IGC

L'énergie de surface des lactoses grossières et MLs avant et après stockage à 75% d'HR pendant trois mois a été déterminée par un système IGC entièrement automatisé. Avant chaque mesure, le système a été conditionné pendant 2 h à 0% HR pour les échantillons avant stockage et à 75% HR pour les échantillons après stockage. Le n-décane, le d-décane, le nonane, l'octane et l'heptane ont été utilisés comme sondes pour mesurer l'énergie de surface dispersive, tandis que le dichlorométhane et l'acétate d'éthyle ont été utilisés pour mesurer l'énergie polaire. Le méthane a été utilisé pour mesurer le volume mort et le débit du gaz porteur, l'hélium, était de 10 mL/min. Pour chaque mesure, deux colonnes séparées ont été remplies avec chaque échantillon de lactose, et l'expérience a été répétée trois fois par colonne remplie. Aucune différence significative entre les répétitions dans la même colonne ainsi qu'entre différentes colonnes remplies de poudres du même lot a été observée. Pour les mesures d'hétérogénéité de surface des échantillons frais et stockés, chacun de l'heptane, du dichlorométhane et de l'acétate d'éthyle a été effectué à des concentrations de 0,03, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,8 et 0,94 p/p à la HR conditionnée de 0%

En ce qui concerne les conditions de stockage, le lactose grossier et le ML dans les casseroles ouvertes ont été stockés pendant trois mois dans un dessiccateur ayant une HR de 75% produite par une solution saturée de chlorure de sodium (NaCl) [132]. Au cours de la période d'étude, HR et température, surveillées par un thermohygromètre, ont été de $75 \pm 2\%$ et 25 ± 2 °C respectivement.

IV.2.3. Résultats et discussion :

Le diamètre moyen volumique (VMD) du lactose grossier était de $127,5 \pm 3,8$ μm , ayant seulement 0,8% $< 5,0$ μm . Le lactose grossier avait 10% et 90% de particules $< 84,8 \pm 2,3$ μm et $192,0 \pm 5,5$ μm , respectivement (Tableau. IV.7). D'autre part, le VMD de ML était de $2,4 \pm 0,2$ μm , ayant 10% et 90% de particules $< 0,8 \pm 0,1$ μm et $5,0 \pm 0,1$ μm , respectivement.

Tableau IV.7 : Paramètres de distribution granulométrique du lactose grossier et du lactose micronisé avant et après stockage à 75% HR (n = 3, les données sont indiquées en moyenne ± écart-type) (d10, d50 et d90 indiquent 10%, 50% et 90% du volume de particules sont inférieures à ces granulométries, respectivement).

paramètre de granulométrie	lactose grossier		lactose micronisé	
	avant stockage	après stockage	avant stockage	après stockage
d10 (um)	84.8 ± 2.3	81.0 ± 4.2	0.8 ± 0.1	1.3 ± 0.1
d50 (um)	127.5 ± 3.8	125.0 ± 5.2	2.4 ± 0.2	3.1 ± 0.2
d90 (um)	192.0 ± 5.5	191.0 ± 6.1	5.0 ± 0.1	5.6 ± 0.3
extension	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.8 ± 0.1	1.4 ± 0.1

IV.2.3.A. L'énergie de surface du lactose avant stockage

Avant le stockage, les agents de surface dispersifs (γ^D) du lactose grossier et ML étaient de $39,4 \pm 1,4 \text{ mJ.m}^{-2}$ et $45,7 \pm 1,3 \text{ mJ.m}^{-2}$ respectivement (figure IV.1). La valeur de γ^D pour le lactose grossier était similaire à celle rapportée par Ahfat et al. [115] pour le monohydrate d' α -lactose ($41,4 \text{ mJ.m}^{-2}$). L'énergie polaire (γ^P) a également été significativement ($P < 0,05$) plus élevée pour ML ($150,9 \pm 9,0 \text{ mJ.m}^{-2}$) que pour le lactose grossier ($129,6 \pm 18,5 \text{ mJ.m}^{-2}$). Par conséquent, l'énergie de surface totale (γ) de ML ($196,6 \pm 9,9 \text{ mJ.m}^{-2}$) était significativement ($P < 0,05$) supérieur à celle du lactose grossier ($169,9 \pm 19,9 \text{ mJ.m}^{-2}$). L'énergie de surface significativement plus élevée de ML par rapport à celle du lactose grossier peut être due à différentes orientations et à l'écart entre différentes molécules de surface car l'énergie de surface dépend de l'orientation des molécules sur la surface produite lors du processus de micronisation [134,135].

La micronisation de substances pharmaceutiques a déjà été vue pour augmenter l'énergie de surface dispersive [136,137,138]. Le travail de cohésion pour ML était significativement plus élevé ($393,5 \pm 12,0 \text{ mJ.m}^{-2}$) que pour le lactose grossier ($339,6 \pm 26,0 \text{ mJ.m}^{-2}$) ($P < 0,05$).

Le plus grand travail de cohésion de ML était cohérent avec les interactions de particules plus fortes qui étaient responsables de la formation d'agglomérats observées par SEM. En outre, bien que le travail accru de cohésion ait suggéré des interactions plus fortes, la formation d'agglomérats a également été facilitée par une diminution de la force de détachement (gravitationnelle) due à la petite taille des particules et donc à la masse des particules ML. réversible, suggérant que les matériaux utilisés est cristallin sans contenu amorphe détectable [139,140].

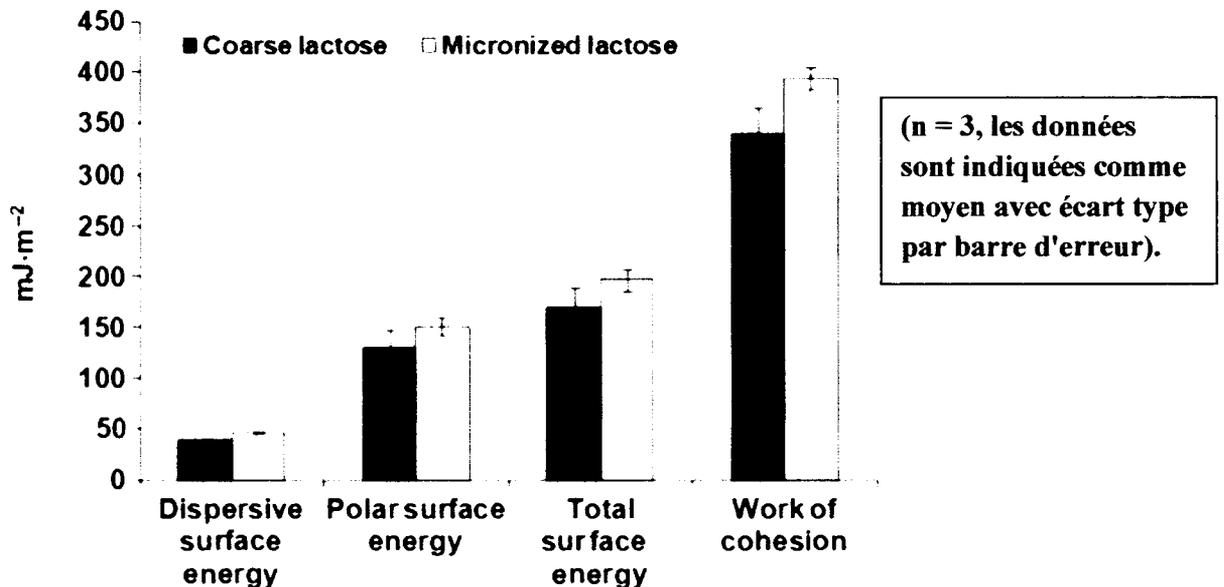


Figure IV.1. Energies de surface dispersives, polaires et totales et travail de cohésion: comparaison entre le lactose grossier et le lactose micronisé

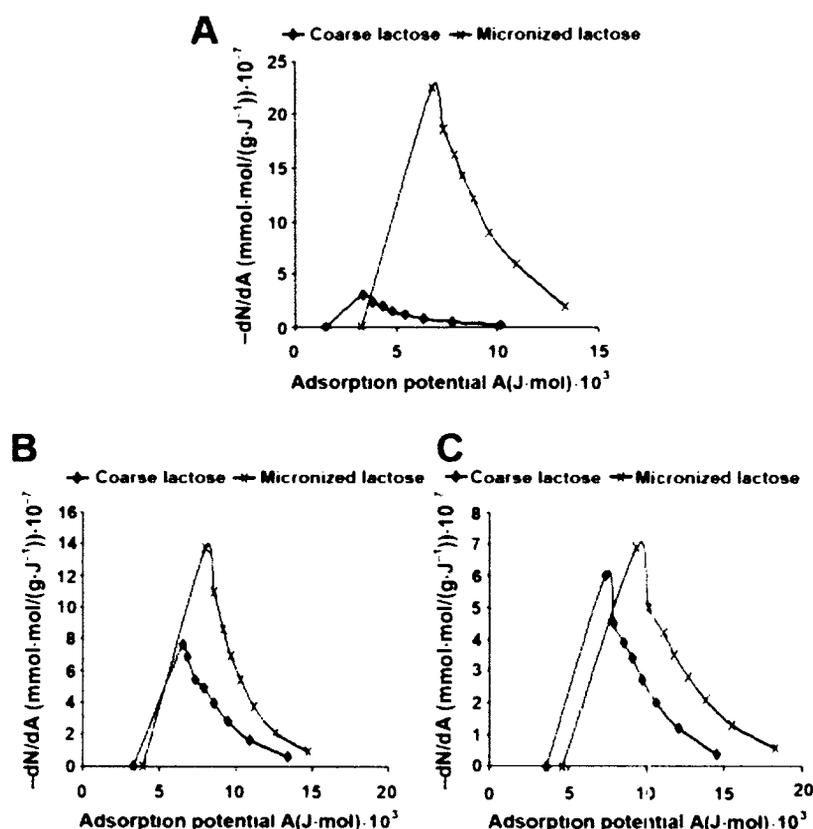
IV.2.3.B. Hétérogénéité énergétique de surface déterminée par IGC

Les mesures de l'énergie de surface ont été effectuées à dilution infinie. Dans ces conditions, les molécules de sonde interagissent avec les sites d'énergie les plus élevés qui représentent ~ 1-3% des sites d'énergie de surface [141].

Afin de connaître les sites moins énergétiques à la surface, les profils d'hétérogénéité de surface ont été construits en augmentant progressivement les concentrations de sonde. Dans cette étude, on a utilisé une sonde non polaire, l'heptane, une sonde acide dichlorométhane et une sonde de base, l'acétate d'éthyle. Les deux poudres de lactose n'ont montré qu'un seul pic pour l'interaction avec toutes les sondes dans la gamme de potentiel d'adsorption (figure IV.2). Une distribution monomodale implique seulement un ensemble de sites d'adsorption. Des exemples de surfaces hétérogènes présentant plus d'un pic peuvent être trouvés dans la littérature [131].

Le potentiel maximal d'adsorption pour ML était supérieur à celui du lactose grossier pour toutes les sondes (figure IV.4). Comme la position de pointe est une indication du niveau d'énergie des sites d'adsorption, ces résultats confirment la présence de sites d'adsorption d'énergie plus élevés dans ML

que dans le lactose grossier. En outre, les prises de sondes, telles que désignées par la zone sous la courbe (AUC), étaient plus faibles pour le lactose grossier que pour le ML et, par conséquent, liées à moins de sites d'interaction sur le lactose grossier. Cela peut être une conséquence de la surface ou des nombres de sites inhérents.



(A) l'heptane,
(B) le dichlorométhane
(C) l'acétate d'éthyle

Figure IV.2. Comparaison des profils d'hétérogénéité superficielle du lactose grossier et du lactose micronisé

IV.2.3.C. Énergie de surface déterminée après stockage à 75% de HR

Après stockage à 75% de HR, le γ^D du lactose grossier et micronisé a considérablement diminué à $33,8 \pm 2,3$ mJ·m⁻² ($P = 0,02$) et $34,8 \pm 2,3$ mJ·m⁻² ($P = 0,002$), respectivement (figure IV.3). Une diminution de γ^D avec augmentation de la HR a été observée précédemment pour les lactoses stockés [142], la cellulose [143] et les argiles [144].

L'énergie polaire totale des deux poudres de lactose a considérablement augmenté ($P < 0,05$) après stockage. L'énergie polaire totale était liée aux propriétés des accepteurs d'électrons et des donneurs. L'énergie de surface totale du lactose micronisé a considérablement augmenté de $196,6 \pm 9,9 \text{ mJ.m}^{-2}$ à $247,2 \pm 18,9 \text{ mJ.m}^{-2}$, alors que celle du lactose grossier n'a pas changé de manière significative ($P = 0,21$) (figure IV.3).

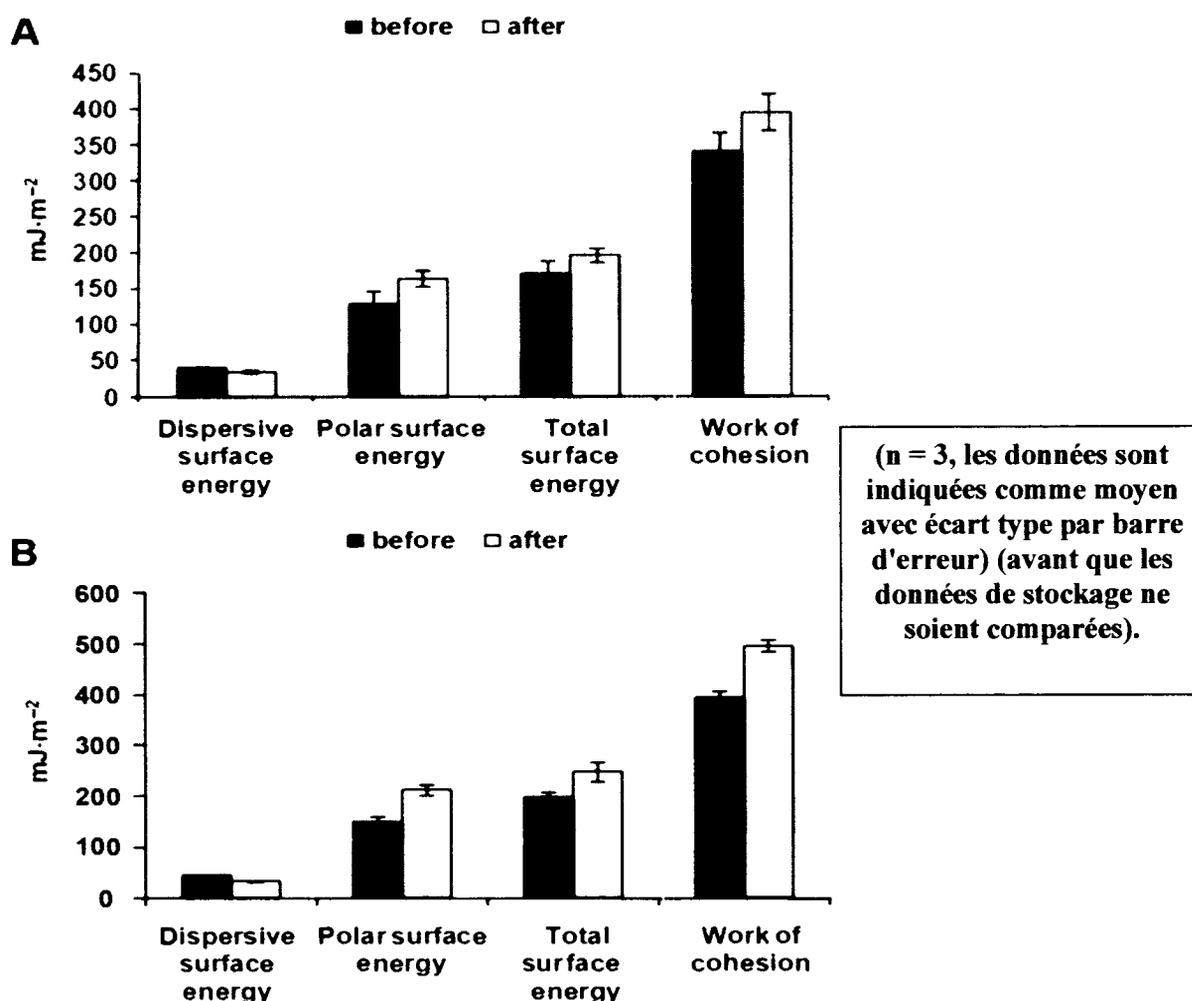


Figure IV.3 : Comparaison des énergies de surface dispersives, polaires et totales et travail de cohésion du lactose grossier (A) et du lactose micronisé (B) avant et après stockage à 75% de HR (avant que l'échantillon de stockage soit conditionné à 0% d'HR pendant 2 h Après que l'échantillon de stockage a été conditionné à 75% HR pendant 2 h)

L'énergie de surface dispersive était une indication de l'interaction des sondes non-polaires telles que l'heptane avec des sites de surface non polaires tels que des anneaux hydrophobes et hHydrocarbures à longue chaîne.

L'énergie de surface polaire impliquait l'interaction de sondes polaires avec des sites polaires. Le monohydrate de lactose était de nature hydrophile et était complètement mouillé par l'eau [145]. Le lactose a à la fois des chaînes non polaires (chaînes carbonées et cycles cycliques) et polaires (par exemple, groupe -OH). Pendant le stockage à 75% d'HR, le lactose micronisé a gagné de l'humidité dans une plus grande mesure que le lactose grossier [146]. L'humidité de la surface liée peut fournir de nouveaux sites polaires qui pourraient interagir avec les sondes polaires.

Comme les échantillons de lactose étaient dépourvus de toute teneur amorphe détectable, la diminution de l'énergie de surface dispersive des lactoses (les deux poudres de lactose) après stockage à 75% de HR (figure IV.3) résulterait probablement du blindage des sites d'énergie dispersive, qui est conforme aux rapports précédents [142,147]. L'augmentation de l'énergie de la surface polaire a été attribuée à l'interaction des sondes polaires avec l'humidité superficielle du lactose. L'énergie de surface totale du lactose micronisé a augmenté après stockage à 75% de HR car l'augmentation de l'énergie de surface polaire a submergé la diminution de l'énergie de surface dispersive. Le travail de cohésion du lactose micronisé a considérablement augmenté après le stockage ($P < 0,05$), tandis que celui du lactose grossier n'a pas changé de manière significative ($P > 0,05$) (figure IV.3).

IV.2.3.D. Profils d'hétérogénéité de surface après stockage à 75% de HR

En général, le lactose grossier et les lactoses micronisées ont montré une interaction monomodale avec toutes les sondes dans la gamme de potentiel d'adsorption (tableau IV.8), ce qui indique que les sites d'adsorption de surface ne sont pas passés d'une distribution homogène à une répartition hétérogène après stockage. Pour l'interaction avec l'heptane, il n'y a pas eu de changement dans le potentiel d'adsorption maximale pour le lactose micronisé et un changement très mineur pour le lactose grossier après stockage. Par conséquent, ces résultats indiquent qu'il n'y a pas eu de changement majeur dans l'état énergétique global des surfaces en poudre après stockage.

L'absorption de l'heptane, telle qu'indiquée par la zone sous la courbe (AUC), a diminué remarquablement pour l'interaction avec le lactose micronisé après stockage et pourrait être due à l'accès réduit de cette sonde au lactose micronisé aggloméré. Le pic pour l'interaction du dichlorométhane avec le lactose micronisé après le stockage a changé le potentiel d'adsorption qui est plus élevé et plus énergétique. Le pic maximal pour l'interaction avec l'acétate d'éthyle a légèrement changé pour un potentiel d'adsorption plus faible pour le lactose micronisé, alors que celui du lactose grossier est resté inchangé.

Tableau IV.8 : Comparaison des paramètres de profil d'hétérogénéité de surface du lactose grossier et du lactose micronisé avant et après stockage à 75% d'HR pendant trois mois

Sondes	Echantillons de lactose	Paramètres des profils d'hétérogénéité des surfaces		
		Mode	AUC	Potentiel d'adsorption maximale
Heptane	lactose grossier lactose micronisé	Pas de changement Pas de changement	Diminué Diminué	changement mineur droit pas de changement
Dichlorométhane	lactose grossier lactose micronisé	Pas de changement Pas de changement	Diminué Pas de changement	pas de changement changement de droite
Acétate d'éthyle	lactose grossier lactose micronisé	Pas de changement Pas de changement	Pas de changement Pas de changement	pas de changement changement de mineur gauche

IV.2.3.E. Relation entre l'énergie de surface et les changements physiques pendant le stockage

Les paramètres d'énergie de surface tels que l'énergie de surface dispersive, polaire et totale, Le travail de cohésion et les distributions d'énergie de surface mesurées par IGC ont été particulièrement utiles pour distinguer les lactoses grossières et micronisées. Dans ces circonstances, les surfaces du lactose micronisé et grossier sont susceptibles d'être très différentes en raison des dislocations de cristaux causées par la micronisation. Bien qu'aucun domaine amorphe ne puisse être identifié par DVS, les énergies de surface et le travail de cohésion mesurés à la dilution infinie et les profils d'hétérogénéité de surface permettent de distinguer les échantillons de lactose. Bien que les changements observés dans les énergies de surface mesurent à une dilution infinie et les profils d'hétérogénéité de surface ont coïncidé avec les changements dans les propriétés physiques des

lactoses étudiés, il était difficile de dire de façon concluante qu'il existait une relation d'association et d'effet.

La présence de sites d'énergie dispersive protégée contre l'humidité de surface adsorbée et agissait comme des sites polaires pour les sondes, étant donné que la capacité inhérente d'adsorption d'humidité du lactose grossier et micronisé était différente, on pourrait s'attendre à ce que le comportement pendant le stockage soit différent et, par conséquent, les changements observés dans les propriétés physiques ne pourraient pas être directement liés aux changements inhérents de l'énergie de surface dans le lactose pendant le stockage.

Les changements physiques observés dans le lactose micronisé ont été montrés très liés à une adhérence accrue causée par des interactions capillaires accrues

Et peut-être un pont solide [146]

Que les changements physiques soient également liés à des changements dans l'énergie de surface inhérente et, par conséquent, l'interaction des particules due à l'humidité adsorbée était difficile à dire. C'est parce que l'effet de l'humidité adsorbée n'a pas pu être disséqué dans son influence sur l'évolution des sites actifs polaires et dispersifs ou sur son influence sur la modification de l'énergie de surface inhérente de la surface de lactose micronisée.

L'étude a conclu que l'IGC était utile pour caractériser et distinguer entre les lactose. L'énergie de surface du lactose micronisé était plus élevée que celle du lactose grossier, ce qui était probablement causé par les dislocations de cristaux de surface dues au broyage à haute énergie. Le contenu amorphe dans le lactose micronisé n'a pas été détecté par DVS et n'a pas contribué à l'énergie de surface supérieure

Les changements d'énergie de surface pendant le stockage ont été attribués à l'adsorption de l'humidité. L'énergie de surface dispersive a diminué, tandis que l'énergie polaire a augmenté. Après stockage à haute HR, l'énergie de surface polaire augmente à la fois des lactoses grossières et micronisée peut être due à l'interaction de l'humidité avec les sites polaires, exposant simultanément les nouveaux sites polaires à l'interaction. La diminution de l'énergie de surface dispersive du lactose grossier et du lactose micronisé était probablement due au blindage de certains sites d'énergie non polaire lorsque l'humidité interagissait avec les sites d'énergie polaire. L'augmentation de l'énergie de surface totale et le travail de cohésion du lactose micronisé après stockage ont coïncidé avec la

formation d'agglomérats plus grands et plus forts. Bien que cette relation existait, la force accrue des agglomérats était probablement liée aux interactions capillaires entre les particules de lactose conduisant à un pontage solide.

CONCLUSION

La chromatographie en phase gazeuse inverse (IGC) en tant que domaine d'étude indépendant s'est révélée bénéfique pour de nombreuses industries. Malgré une longue histoire et plusieurs centaines de publications au cours des 50 dernières années, elle évolue toujours et est considérée comme une technique moderne qui est assez attrayante pour les ingénieurs chimiques, les chimistes analytiques et les matériels scientifiques dans divers des champs. Les résultats d'une grande quantité d'expériences de recherche sur une large gamme de matériaux a mis en évidence que la CGI est appliquée avec succès pour caractériser les différentes propriétés de surface et de masse des solides dans différents excipients tels que le lactose, le Cetiol B, le Labrasol ... sa polyvalence aussi bien que sa haute précision et la simplicité peut établir sa position comme élément indispensable d'analyse.

Dans l'étude du paramètre de solubilité on a conclu que le choix approprié des solutés tests lors de l'utilisation de la CGI est très important parce qu'il influence dans les différentes interactions intermoléculaires : liaison dispersive, hydrogène et polaire

Pour le deuxième exemple on a conclu que l'énergie de surface du lactose micronisé est plus élevée que celle du lactose grossier ; du ce fait la CGI était utile pour la caractérisation et la distinction entre les lactoses

Références

- [1] Pharmacopée Européenne, 5^{ème} édition, addendum 5.3, Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2005.
- [2] Pifferi G, Santoro P, Pedrani M, *Quality and functionality of excipients*, Giorgio Pifferi, Paola Santoro, Massimo Pedrani, *Il Farmaco* 54 (1999) 1CE
- [3] A. Le Hir, Abrégé de pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8^{ème} édition, MASSON, 2001.
- [4] Djamila Abbas ; synthèse et modélisation de molécules bioactives, Université de la MEDITERRANEE AIX-MARSEILLE II ,thèse de Doctorat;specialité :science chimique, Présentée et soutenue publiquement le 10 décembre 2010,
- [5] USP Suncommitee on excipients, Pharm. Forum, 187, 1992, 4387.
- [6] G. Pifferi, P. Santoro, M. Pedrani, quality and functionality of excipients, *Il Farmaco*, 54 (1-2), 1999, 1-14.
- [7] K. Jackson, D. Young, S. Pant, *Drug-excipients interactions and their affect on absorption*, *PSTT*, 3 (10), 2000, 336-345.
- [8] P. J. Crowley, Excipients as stabilizers, *PSTT*, 2 (6), 1999, 237-243.
- [9] <http://webphysique.fr/les-excipients/>
- [10] Céline Laflon Thèse pour l'obtention du diplôme d'état du Docteur en pharmacie Université de Bordeaux, URF des sciences pharmaceutiques.
- [11] <http://www.ingenieurs.fr>
- [12] Emilie Vincent, les alginates et leur application en pharmacie et en ingénierie. Université Henri Poincaré- Nancy1 ,thèse pour l'obtention du diplôme d'état du docteur en pharmacie, présentée et soutenue publiquement le 02 Juillet 2010
- [13] Drut-Grevoz Aline Laubriet. Reconnaissance et préparation de médicaments à l'officine, Guylaine ,P207,208,210,217.
- [14] <http://pharmaciedelepouille.com/blog/tag/excipient-a-effet-notoire/>
- [15] wikipedia
- [16] F. Rouessac et A. Rouessac. Analyse Chimique. Méthodes et techniques instrumentales modernes, 6^{ème} édition (Dunod)
- [17]-M. Beljean-Leymarie Bases pratiques des chromatographies
- [18] Mabrouk Ouenada Livre Pratique de la chromatographie en phase gazeuse
- [19] Publié le 9 novembre 2007 par bab

- [20] Conder, J. et C. Young (1979). *Physicochemical measurement by gas chromatography*. Royaume-Uni : John Wiley & Sons Ltd, p. 652. isbn : 0471996742 (cf. p. 44,108).
- [21] Derminot, J. (1981). *Physicochimie des polymères et surfaces par chromatographie en phase gazeuse*. Paris : Technique et documentation, p. 196. isbn : 285206104X (cf. p. 44).
- [22] Mohammadi-Jam, S. et K. Waters (2014). « Inverse gas chromatography applications: A review ». In : *Advances in Colloid and Interface Science*. issn : 00018686. doi : 10.1016/j.cis.2014.07.002 (cf. p. 44).
- [23] Gamble JF, Leane M, Olusanmi D, TobynM, Šupuk E, Khoo J, et al. *Surface energy analysis as a tool to probe the surface energy characteristics of micronized materials—A comparison with inverse gas chromatography*. *Int J Pharm* 2011;422:238–44.
- [24] Voelkel, A. et J. Fall (1995). « *The use of the Flory-Huggins interaction parameter for the characterization of vacuum distillation residue fractions of mineral oils* ». In : *Chromatographia* 41.7-8, p. 414–418. issn : 0009-5893. doi : 10.1007/BF02318615 (cf. p. 45).
- [25] Buckton, G. et H. Gill (2007). « *The importance of surface energetics of powders for drug delivery and the establishment of inverse gas chromatography*. » In : *Advanced drug delivery reviews* 59.14, p. 1474–9. issn : 0169-409X. doi : 10.1016/j.addr.2007.06.017 (cf. p. 39, 45).
- [26] Grimsey, I., J. C. Feeley et P. York (2002). « *Analysis of the surface energy of pharmaceutical powders by inverse gas chromatography*. » In : *Journal of pharmaceutical sciences* 91.2, p. 571–83. issn : 0022-3549 (cf. p. 45).
- [27] Ho, R. et J. Y. Heng (2013). « *A Review of Inverse Gas Chromatography and its Development as a Tool to Characterize Anisotropic Surface Properties of Pharmaceutical Solids* ». In : *KONA Powder and Particle Journal* 30, p. 164–180. issn : 0288-4534. doi : 10.14356/kona.2013016 (cf. p. 45).
- [28] Ticehurst, M., R. Rowe et P. York (1994). « *Determination of the surface properties of two batches of salbutamol sulphate by inverse gas chromatography* ». In : *International Journal of Pharmaceutics* 111.3, p. 241–249. issn : 03785173. doi : 10.1016/0378-5173(94)90347-6 (cf. p. 45, 86, 115).
- [29] Maria Graciela Cares Pacheco. *Caracterisation de solides organiques par chromatographie gazeuse inverse : potentialites, confrontation a d'autres techniques*. Genie

des procedes. Ecole des Mines d'Albi-Carmaux, 2014. Francais. <NNT : 2014EMAC0013>. <tel-01149190>.

[30] Sébastien COMTE Couplage de la chromatographie gazeuse inverse à un générateur d'humidité etude de l'hydrophilie de surface de solides divisés et des limites de la technique.

[31] Thielmann F, Butler D, Williams D, Baumgarten E. *Characterisation of microporous materials by dynamic sorption methods. Stud Surf Sci Catal* 2000;129:633–8.

[32] Sen A. *Inverse gas chromatography: Defence Scientific Information & Documentation Centre*. UK: Defence Research & Development Organisation, Ministry of Defence; 2005.

[33] Thielmann F. *Introduction into the characterisation of porous materials by inverse gas chromatography*. *J Chromatogr A* 2004;1037:115–23.

[34] Mukhopadhyay P, Schreiber H. *Aspects of acid–base interactions and use of inverse gas chromatography*. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 1995;100:47–71.

[35] Voelkel A. *Inverse gas chromatography: characterization of polymers, fibers, modified silicas, and surfactants*. *Crit Rev Anal Chem* 1991;22:411–39.

[36] Thielmann F, Baumgarten E. *Characterization of microporous aluminas by inverse gas chromatography*. *J Colloid Interface Sci* 2000;229:418–22.

[37] Chehimi MM, Abel M-L, Perruchot C, Delamar V, Lascelles SF, Armes SP. *The determination of the surface energy of conducting polymers by inverse gas chromatography at infinite dilution*. *Synth Met* 1999;104:51–9.

[38] Papirer E, Brendle E, Ozil F, Balard H. *Comparison of the surface properties of graphite, carbon black and fullerene samples, measured by inverse gas chromatography*. *Carbon* 1999;37:1265–74.

[39] Hamieh T, Fadlallah M-B, Schultz J. *New approach to characterise physicochemical properties of solid substrates by inverse gas chromatography at infinite dilution: III. Determination of the acid–base properties of some solid substrates (polymers, oxides and carbon fibres): a new model*. *J Chromatogr A* 2002;969:37–47.

[40] Bandosz TJ, Jagiello J, Andersen B, Schwarz JA. *Inverse gas chromatography study of modified smectite surfaces*. *Clays Clay Miner* 1992;40:306–10.

[41] Dong S, Brendle M, Donnet J. *Study of solid surface polarity by inverse gas chromatography at infinite dilution*. *Chromatographia* 1989;28:469–72.

- [42] Mutelet F, Jaubert J-N, Rogalski M, Harmand J, Sindt M, Mieloszynski J-L. *Activity coefficients at infinite dilution of organic compounds in 1-(meth) acryloyloxyalkyl-3-methylimidazolium bromide using inverse gas chromatography*. *J Phys Chem B* 2008;112:3773–85.
- [43] Kozłowska MK, Domańska U, Lempert M, Rogalski M. *Determination of thermodynamic properties of isotactic poly (1-butene) at infinite dilution using density and inverse gas chromatography*. *J Chromatogr A* 2005;1068:297–305.
- [44] Papirer E, Vidal A, Jiao WM, Donnet J. *Modification of silica surfaces by grafting of alkyl chains. II-Characterization of silica surfaces by inverse gas-solid chromatography at finite concentration*. *Chromatographia* 1987;23:279–85.
- [45] Vidal A, Papirer E, Jiao WM, Donnet J. *Modification of silica surfaces by grafting of alkyl chains. I-Characterization of silica surfaces by inverse gas-solid chromatography at zero surface coverage*. *Chromatographia* 1987;23:121–8.
- [46] Jagiełło J, Ligner G, Papirer E. *Characterization of silicas by inverse gas chromatography at finite concentration: determination of the adsorption energy distribution function*. *J Colloid Interface Sci* 1990;137:128–36.
- [47] Tjiburg I, Jagiełło J, Vidal A, Papirer E. *Inverse gas chromatographic studies on silica: infinite dilution and finite concentration measurements*. *Langmuir* 1991;7:2243–7.
- [48] Balard H. *Estimation of the surface energetic heterogeneity of a solid by inverse gas chromatography*. *Langmuir* 1997;13:1260–9.
- [49] Papirer E, Balard H, Vidal A. *Inverse gas chromatography: a valuable method for the surface characterization of fillers for polymers (glass fibres and silicas)*. *Eur Polym J* 1988;24:783–90
- [50] Thielmann F, Butler D, Williams D. *Characterization of porous materials by finite concentration inverse gas chromatography*. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 2001;187:267–72.
- [51] Christelle Tisserand ,étude par chromatographie gazeuse inverse des propriétés de surface de deux formes cristallographiques d'alumines : Influence de différents paramètres tels l'humidité ou le dopage en magnésie.
- [52] A.T. James and J.P. Martin. *Gas-liquid partition chromatography : the separation and micro-estimation of volatile fatty acids from formic acid to dodecanoic acid*. *Biochem J*, Vol. 50, 679-690, 1952.
- [53] J.R. Conder and C.L. Young. *Physicochemical measurement by gas chromatography*. *Wiley-interscience, 1979*.

- [54] Derminot J., Physicochimie de polymères & surfaces par chromatographie gazeuse, *collection de l'ANRT*, Paris, 1900, 178p.
- [55] Voelkel A, Strzemińska B, Adamska K, Milczewska K. *Inverse gas chromatography as a source of physicochemical data. J Chromatogr A* 2009;1216:1551–66.
- [56] Schultz J, Lavielle L, Martin C. *The role of the interface in carbon fibre-epoxy composites. J Adhes* 1987;23:45–60.
- [57] Schultz J, Lavielle L. *Interfacial properties of carbon fiber-epoxy matrix composites. Inverse gas chromatography characterisation of polymers and other materials, ACS Symposium Ser. vol. 391: ACS Publications; 1989. p. 185–202.*
- [58] Voelkel A. *Physicochemical measurements (inverse gas chromatography)*. In: Poole C, editor. *Gas Chromatography*. Elsevier; 2012. p. 477–94 (Chapter 20).
- [59] Ho R, Heng JYY. *A review of inverse gas chromatography and its development as a tool to characterize anisotropic surface properties of pharmaceutical solids. KONA Powder Part J* 2013:164–80.
- [60] Balard H, Brendlé E, Papirer E. *Determination of the acid–base properties of solid surfaces using inverse gas chromatography: advantages and limitations*. In: Mittal KL, editor. *Acid–Base Interactions, Relevance to Adhesion Science and Technology. vol. 2: CRC Press; 2000. p. 299–316.*
- [61] Voelkel A. *Inverse gas chromatography in the examination of acid–base and some other properties of solid materials. Stud Surf Sci Catal* 1996;99:465–77.
- [62] Fowkes FM. *Attractive forces at interfaces. Ind Eng Chem Chem* 1964;56:40–52.
- [63] Newell HE, Buckton G, Butler DA, Thielmann F, Williams DR. *The use of inverse phase gas chromatography to measure the surface energy of crystalline, amorphous, and recently milled lactose. Pharm Res* 2001;18:662–6.
- [64] Dorris GM, Gray DG. *Adsorption of n-alkanes at zero surface coverage on cellulose paper and wood fibers. J Colloid Interface Sci* 1980;77:353–62.
- [65] Vukov AJ, Gray DG. *Properties of Carbon Fiber Surfaces. Inverse Gas Chromatography, ACS Symposium Series 1988;391:168–84.*
- [66] Ylä-Mäihäniemi PP, Heng JY, Thielmann F, Williams DR. *Inverse gas chromatographic method for measuring the dispersive surface energy distribution for particulates. Langmuir* 2008;24:9551–7.
- [67] Gamble JF, Davé RN, Kiang S, Leane MM, Toba M, Wang SS. *Investigating the applicability of inverse gas chromatography to binary powdered systems: an application*

of surface heterogeneity profiles to understanding preferential probe–surface interactions. *Int J Pharm* 2013;445:39–46.

[68] Dong S, Brendle M, Donnet J. *Study of solid surface polarity by inverse gas chromatography at infinite dilution. Chromatographia* 1989;28:469–72.

[69] Gamble JF, Leane M, Olusanmi D, TobynM, Šupuk E, Khoo J, et al. *Surface energy analysis as a tool to probe the surface energy characteristics of micronized materials—A comparison with inverse gas chromatography. Int J Pharm* 2011;422:238–44.

[70] Jones MD, Young P, Traini D. *The use of inverse gas chromatography for the study of lactose and pharmaceutical materials used in dry powder inhalers. Adv Drug Deliv Rev* 2012;64:285–93.

[71] V. Gutmann. *The donor acceptor approach to molecular interactions. Plenum Press, New York, chap2, 1978.*

[72] C. Saint Flour and E. Papirer. *Gas-solid chromatography. a method of measuring surface free energy characteristics of short glass fibers. 2. through retention volumes measured near zero surface coverage. Industrial and Engineering Chemistry Product Research and Development, Vol. 21, n°4, 666-669, 1982.*

[73]H. Balard and E. Papirer. *Characterization and modification of fillers for paints and coatings. Progress in Organic Coatings, Vol. 22, 1-17, 1993.*

[74] E. Brendl'e and E. Papirer. *A new topological index for molecular probes used in inverse gas chromatography for the surface nanorugosity evaluation. i)method of evaluation. Journal of Colloid and Interface Science, Vol. 194, 207-216, 1997.*

[75] H. Balard, E. Brendle, and E. Papirer. *Determination of the acid-base properties of solid surfaces using inverse gas chromatography : Advantages and limitations.*

[76] Bristow, G.M., Watson, W.F., 1958. *Cohesive energy of rubbers by swelling measurements. Trans. Faraday Soc.* 54, 1731–1741.

[77] Aharoni, S.M., 1992. *The solubility parameter of aromatic polyamides. J. Appl. Polym. Sci.* 45, 813–817.

[78] Van Krevelen, D.W., 1990. *Properties of Polymers. Elsevier, Amsterdam, pp. 213–217.*

[79] Hansen, C.M., 2000. *Hansen Solubility Parameter. A User's Handbook. CRC Press LLC.*

[80] Price, G.J., 1989. *Calculation of solubility parameters by inverse gas chromatography. In: Lloyd, D.R., Ward, T.C., Schreiber, H.P. (Eds.), Inverse Gas*

Chromatography, Characterization of Polymers and Other Materials. ACS Symposium Series, No. 391, Chapter 5. American Chemical Society, Washington, DC, pp. 48–58.

[81] Roberts, R.J., Rowe, R.C., 1993. *The solubility parameter and fractional polarity of microcrystalline cellulose as determined by mechanical measurement*. *Int. J. Pharm.* 99, 157–164.

[82] Schaefer, C.R., De Ruiz Holgado, M.E.F., Arancibia, E.L., 2001. *Sucrose derivative surfactants studied by inverse gas chromatography*. *J. Colloid Interface Sci.* 239, 222–225.

[83] Choi, P., Kavassalis, T., Rudin, A., 1996. *Measurement of three dimensional solubility parameter of nonyl phenol ethoxylates using inverse gas chromatography*. *J. Colloid Interface Sci.* 180, 1–8.

[84] Voelkel, A., 1996. IGC what is this In: Dabrowski, A., Tertykh, V.A. (Eds.), *Adsorption on New and Modified Inorganic Sorbents, Studies in Surface Science and Catalysis*, vol. 99. Elsevier Science B.V., pp. 65–477.

[85] DiPaola-Baranyi, G., Guillet, J.E., 1978. *Estimation of polymer solubility parameters by gas chromatography*. *Macromolecules* 11, 228–235.

[86] Hildebrand, J.H., Scott, R.L., 1950. *The Solubility of Nonelectrolytes*. Van Nostrand, Princeton, NJ.

[87] Hancock, B.C., York, P., Rowe, R.C., 1997. *The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design*. *Int. J. Pharm.* 148, 1–21.

[88] Guo Y, Shalaev E, Smith S. *Solid-state analysis and amorphous dispersions in assessing the physical stability of pharmaceutical formulations*. *Trends Anal Chem* 2013;49:137–44.

[89] Planinšek O, Buckton G. *Inverse gas chromatography: considerations about appropriate use for amorphous and crystalline powders*. *J Pharm Sci* 2003;92:1286–94.

[90] Davies MJ, Kerry TD, Seton L, Murphy MF, Gibbons P, Khoo J, et al. *The crystal engineering of salbutamol sulphate via simulated pulmonary surfactant monolayers*. *Int J Pharm* 2013;446:34–45.

[91] Tay T, Das S, Stewart P. *Magnesium stearate increases salbutamol sulphate dispersion: what is the mechanism?* *Int J Pharm* 2010;383:62–9.

[92] Chamarthy SP. *The different roles of surface and bulk effects on the functionality of pharmaceutical materials*: ProQuest; 2007.

[93] Steele DF, Moreton RC, Staniforth JN, Young FM, Tobyn MJ, Edge S. *Surface energy of microcrystalline cellulose determined by capillary intrusion and inverse gas*

chromatography. AAPS J 2008;10:494–503.

[94] Zhang D, Flory J, Panmai S, Batra U, Kaufman M. *Wettability of pharmaceutical solids: its measurement and influence on wet granulation. Colloids Surf A Physicochem Eng Asp 2002;206:547–54.*

[95] Burnett D, Khoo J, Naderi M, Heng JY, Wang G, Thielmann F. *Effect of processing route on the surface properties of amorphous indomethacin measured by inverse gas chromatography. AAPS PharmSciTech 2012;13:1511–7.*

[96] Das SC, Stewart PJ. *Characterising surface energy of pharmaceutical powders by inverse gas chromatography at finite dilution. J Pharm Pharmacol 2012;64:1337–48.*

[97] Planinšek O, Zadnik J, Rozman Š, Kunaver M, Dreu R, Srčič S. *Influence of inverse gas chromatography measurement conditions on surface energy parameters of lactose monohydrate. Int J Pharm 2003;256:17–23.*

[98] Das S, Larson I, Young P, Stewart P. *Understanding lactose behaviour during storage by monitoring surface energy change using inverse gas chromatography. Dairy Sci Technol 2010;90:271–85.*

[99] Ambarkhane AV, Pincott K, Buckton G. *The use of inverse gas chromatography and gravimetric vapour sorption to study transitions in amorphous lactose. Int J Pharm 2005;294:129–35.*

[100] Das SC, Zhou Q, Morton DA, Larson I, Stewart PJ. *Use of surface energy distributions by inverse gas chromatography to understand mechanofusion processing and functionality of lactose coated with magnesium stearate. Eur J Pharm Sci 2011;43:325–33.*

[101] Capece M, Huang Z, To D, Aloia M, Muchira C, Davé R, et al. *Prediction of porosity from particle scale interactions: surface modification of fine cohesive powders. Powder Technol 2014;254:103–13.*

[102] Han X, Jallo L, To D, Ghoroi C, Davé R. *Passivation of high-surface-energy sites of milled ibuprofen crystals via dry coating for reduced cohesion and improved flowability. J Pharm Sci 2013;102:2282–96.*

[103] Heng JY, Thielmann F, Williams DR. *The effects of milling on the surface properties of form I paracetamol crystals. Pharm Res 2006;23:1918–27.*

[104] Gamble JF, Leane M, Olusanmi D, Tobyn M, Šupuk E, Khoo J, et al. *Surface energy analysis as a tool to probe the surface energy characteristics of micronized materials—A comparison with inverse gas chromatography. Int J Pharm 2011;422:238–44.*

[105] Jefferson AE, Williams DR, Heng JY. *Computing the surface energy distributions of*

heterogeneous crystalline powders. J Adhes Sci Technol 2011;25:339–55.

[106] York P, Ticehurst M, Osborn J, Roberts R, Rowe R. *Characterisation of the surface energetics of milled dl-propranolol hydrochloride using inverse gas chromatography and molecular modelling. Int J Pharm* 1998;174:179–86.

[107] Otsuka M, Yamane I, Matsuda Y. *Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets. Adv Powder Technol* 2004;15:477–93. *lactose with mechanofusion process with additives and evaluation by IGC. Chem Pharm Bull* 2006;54:1508–14.

[108] Voelkel, A., Milczewska, K., Jeczalik, J., 2001. *Characterization of the interactions in polymer/silica systems by inverse gas chromatography. Macromol. Symp.* 169, 45–55.

[109] Voelkel, A., Fall, J., 1995. *Influence of prediction method of second virial coefficient on inverse gas chromatographic parameters. J. Chromatogr. A* 721, 139–145

[110] Boublik, T., Fried, V., Hala, E., 1973. *The Vapour Pressures of Pure Substances. Elsevier, Amsterdam*

[111] Choi, P., Kavassalis, T., Rudin, A., 1996. *Measurement of three dimensional solubility parameter of nonylphenoethoxylates using inverse gas chromatography. J. Colloid Interface Sci.* 180, 1–8.

[112] DiPaola-Baranyi, G., Guillet, J.E., 1978. *Estimation of polymer solubility parameters by gas chromatography. Macromolecules* 11, 228–235.

[113] Price, J., Guillet, J.E., Purnell, J.H., 1986. *Measurement of solubility parameters by gas-liquid chromatography. J. Chromatogr.* 369, 273–280.

[114] Voelkel, A., Grzeskowiak, T., 2001. *Properties of zirconate modified silica gel as examined by inverse gas chromatography. Macromol. Symp.* 169, 35–43

[115] Price, G.J., 1989. *Calculation of solubility parameters by inverse gas chromatography. In: Lloyd, D.R., Ward, T.C., Schreiber, H.P. (Eds.), Inverse Gas Chromatography, Characterization of Polymers and Other Materials. ACS Symposium Series, No. 391, Chapter 5. American Chemical Society, Washington, DC, pp. 48–58.*

[116] Price, G.J., Shillcock, I.M., 2002. *Inverse gas chromatographic measurement of solubility parameters in liquid crystalline systems. J. Chromatogr. A* 964, 199–204.

- [117] Voelkel, A., Janas, J., 1993. *Solubility parameters of broad and narrow distributed oxyethylates of fattyalcohols. J. Chromatogr.* 645, 141–151.
- [118] Barton, A.F.M., 1983. *CRC Handbook of SolubilityParameters and Other Cohesion Parameters. CRC Press Inc., Boca Raton, FL*
- [119] Borgstrom L., Bisgaard H., O'Callaghan C., Pedersen S., *Dry powderinhalers, in: Bisgaard H., O'Callaghan C., Smaldone G.C. (Eds.), Drug Delivery to the Lung, Marcel Dekker, New York, USA, 2002, pp. 421–448.*
- [120] Islam N., Stewart P., Larson I., Hartley P., *Lactose modification by decantation: are drug-fine lactose ratios the key to better dispersion of salmeterol xinafoate from lactose-interactive mixtures Pharm. Res.* 21 (2004) 492–499.
- [121] Louey M., Stewart P., *Particle interactions involved in aerosol dispersion of ternary interactive mixtures, Pharm. Res.* 19 (2002) 1524–1531.
- [122] Lucas P., Anderson K., Staniforth J., *Protein deposition from dry powderinhalers: fine particle multiplets as performance modifiers, Pharm. Res.* 15 (1998) 562–569.
- [123] Newell H., Buckton G., Butler D., Thielmann F., Williams D., *The use of inverse gas chromatography to measure the surface energy of crystalline, amorphous and recently milled lactose, Pharm. Res.* 18 (2001) 662–666
- [124] Matthew J., Price R., *The influence of fine excipient particles on the performance of carrier-based dry powder inhalation formulations, Pharm. Res.* 23 (2006) 1665–1674
- [125] Ohta M., Buckton G., *Determination of the changes in surface energetics of cefditorenpiroxil as a consequence of processing induced disorder and equilibration to different relative humidities, Int. J. Pharm.* 269 (2004) 81–88.
- [126] Grimsey I., Feeley J., York P. “ *Analysis of the surface energy of pharmaceutical powders by inverse gas chromatography*”, *J. Pharm. Sci.* 91 (2002) 571–583
- [127] Schultz J., Lavielle L., Martin C., *The role of interface in carbon fibre-epoxy composites, J. Adh.* 23 (1987) 45–60.
- [128] Fowkes F., *Attractive forces at interfaces, J. Ind. Eng. Chem.* 56 (1964) 40–52.

[129] Schultz J., Lavielle L., *Interfacial properties of carbon fibre-epoxy matrix composites*, in: Lloyd D., Ward T., Schreiber H. (Eds.), *Inverse Gas Chromatography Characterisation of Polymers and Other Materials*, ACS Symposium Ser. 391, American Chemical Society, Washington DC, USA, 1989, pp. 185–202.

[130] Van Oss C., Good R., Chaudhury M., *Additive and nonadditive surface tension components and the interpretation of contact angles*, *Langmuir* 4 (1988) 884–891.

[131] Thielmann F., Pearse D., *Determination of surface heterogeneity profiles on graphite by finite concentration inverse gas chromatography*, *J. Chromatogr. A* 969 (2002) 323–327.

[132] Callahan J., Cleary G., Elefant M., Kaplan G., Kensler T., Nash R., *Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients*, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 8 (1982) 355–369.

[133] Ahfat N., Buckton G., Burrows R., Ticehurst M., *An exploration of inter-relationships between contact angle, inverse phase gas chromatography and triboelectric charging data*, *Eur. J. Pharm. Sci.* 9 (2000) 271–276

[134] Feeley J., York P., Sumbly B., Dicks H., *Determination of surface properties and flow characteristics of salbutamol sulphate before and after micronization*, *Int. J. Pharm.* 172 (1998) 89–96.

[135] Trowbridge L., Grimsey I., York P., *Influence of milling on the surface properties of acetaminophen*, *Pharm. Sci.* 1 (1998) 310

[136] Briggner L., Buckton G., Bystrom K., Darcy P., *The use of isothermal microcalorimetry in the study of changes in crystallinity induced during the processing of powders*, *Int. J. Pharm.* 105 (1994) 125–135

[137] Egawa H., Maeda S., Yonemochi E., Oguchi T., Yamamoto K., Nakai Y., *Solubility parameter and dissolution behaviour of cephalexin powders with different crystallinity*, *Chem. Pharm. Bull.* 40 (1992) 819–820

[138] Florence A., Salole E., *Changes in crystallinity and solubility on comminution of digoxin and observations on spironolactone*, *J. Pharm. Pharmacol.* 28 (1976) 479–480.

[139] Young P.M., Sung A., Traini D., Kwok P., Chiou H., Chan H.K., *Influence of humidity on the electrostatic charge and aerosol performance of dry powder inhaler carrier based systems*, *Pharm. Res.* 24 (2007) 963–970.

[140] Zhu K., Tan R.B.H., Ng W.K., Shen S., Zhou Q., Heng P.W.S., *Analysis of the influence of relative humidity on the moisture sorption of particles and the aerosolization process in a dry powder inhaler*, *AerosolSci.* 39 (2008) 510–524.

[141] Ticehurst M., York P., Rowe R., Dwivedi S., *Characterisation of the surface properties of α -lactose monohydrate with inverse gas chromatography used to detect batch variation*, *Int. J. Pharm.* 141 (1996) 93–99

[142] Newell H., Buckton G., Butler D., Thielmann F., Williams D., *The use of inverse gas chromatography to study the change of surface energy of amorphous lactose as a function of relative humidity and the processes of collapse and crystallisation*, *Int. J. Pharm.* 217 (2001) 45–56.

[143] Sooben K., Buckton G., Newton J., *The measurement of surface energies of materials used in wet granulation under dynamic and moist conditions*, *Pharm. Sci. Suppl.* (2000) 2

[144] Balard H., Saada A., Siffert B., Papirer E., *Influence of water on the retention of organic probes on clays studied by IGC*, *Clays Clay Miner.* 45 (1997) 489–495

[145] Podczeck F., Newton J., James M., *Influence of relative humidity of storage air on the adhesion and autoadhesion of micronized particles to particulate and compacted powder surfaces*, *J. Colloid Interface Sci.* 187 (1997) 484–491.

[146] Das S., Larson I., Young P., Stewart P., *Influence of storage relative humidity on the dispersion of salmeterol xinafoate powders for inhalation*, *J. Pharm. Sci.* 98 (2008) 1015–1027

[147] Comte S., Calvet R., Dodds J., Balard H., *Surface properties of low specific surface powders using inverse gas chromatography*, *Powder Technol.* 157 (2005) 39–47.

MOKHTARI ANISSA nissa.smo@gmail.com	GUERZOU AMEL phrm.iness@gmail.com
--	--------------------------------------

RESUME :

La CGI est une technique de développement en raison de son potentiel théorique et une large application. à ce jour, la CGI pourrait être qualifiée étape importante en testant les propriétés physicochimiques des matériaux liquides et solides. la CGI offre son applicabilité où il est difficile et même impossible caractériser la surface de certaines formes de solides (poudres et grains) au moyen d'autres techniques populaires comme méthode de mouillage ou FTIR. En fait, plusieurs excipients peuvent être facilement étudiés au moyen de la CGI. Cette méthode était le plus souvent utilisée pour étudier l'activité de la surface des solides par l'estimation de γ_S^D ; K_A K_D , qui sont des paramètres conduisant à la déduction de la capacité d'adhérence.

Mots clé : excipients, chromatographie , solubilité, energie de surface.

ABSTRACT :

The CGI is still a development technique because of its theoretical potential and wide application. to date, the CGI could be called an important step by testing the physicochemical properties of liquid and solid materials. the CGI offers its applicability where it is difficult and even impossible to characterize the surface of certain forms of solids (powders and grains) using other popular techniques such as FTIR wetting method. In fact, several excipients can be readily studied by means of the CGI. This method was most often used to study the surface activity of solids by estimating γ_S^D ; K_A K_D , which are parameters leading to the deduction of the adhesion capacity.

Key words : excipients, chromatography, solubility, surface energy.

MOKHTARI ANISSA nissa.symo@gmail.com	GUERZOU AMEL phrm.iness@gmail.com
---	--------------------------------------

RESUME :

La CGI est une technique de développement en raison de son potentiel théorique et une large application. à ce jour, la CGI pourrait être qualifiée étape importante en testant les propriétés physicochimiques des matériaux liquides et solides. la CGI offre son applicabilité où il est difficile et même impossible caractériser la surface de certaines formes de solides (poudres et grains) au moyen d'autres techniques populaires comme méthode de mouillage ou FTIR. En fait, plusieurs excipients peuvent être facilement étudiés au moyen de la CGI. Cette méthode était le plus souvent utilisée pour étudier l'activité de la surface des solides par l'estimation de γ_S^D ; K_A K_D , qui sont des paramètres conduisant à la déduction de la capacité d'adhérence.

Mots clé : excipients, chromatographie , solubilité, energie de surface.

ABSTRACT :

The CGI is still a development technique because of its theoretical potential and wide application. to date, the CGI could be called an important step by testing the physicochemical properties of liquid and solid materials. the CGI offers its applicability where it is difficult and even impossible to characterize the surface of certain forms of solids (powders and grains) using other popular techniques such as FTIR wetting method. In fact, several excipients can be readily studied by means of the CGI. This method was most often used to study the surface activity of solids by estimating γ_S^D ; K_A K_D , which are parameters leading to the deduction of the adhesion capacity.

Key words : excipients, chromatography, solubility, surface energy.

