

**République Algérienne Démocratique Et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

N° d'ordre :

**Université Constantine 3**

Série :

**Faculté de Génie des Procédés**

**Département de Génie Pharmaceutique**

**Thèse présentée pour l'obtention du Doctorat en Sciences**

**Option : Génie des Procédés**

**Présentée par**

**Mme : BITCHIKH Karima Ep. SMAKGHI**

**Etude expérimentale et modélisation des  
équilibres solide - liquide.  
Application à différents systèmes  
pharmaceutiques et agroalimentaires**

**Soutenue publiquement le : 10/12/2016**

**Devant le jury :**

<b>Président</b>	<b>: BENCHEIKH LEHOCINE Mossaab</b>	<b>Prof.</b>	<b>Univ. Constantine 3</b>
<b>Rapporteur</b>	<b>: MENIAI Abdeslam-Hassen</b>	<b>Prof.</b>	<b>Univ. Constantine 3</b>
<b>Examineur</b>	<b>: LOUAER Wahida</b>	<b>MCA.</b>	<b>Univ. Constantine 3</b>
<b>Examineur</b>	<b>: ZERMANE Ahmed</b>	<b>MCA.</b>	<b>Univ. Oum El Bouaghi</b>
<b>Examineur</b>	<b>: BOUKHALFA Nora</b>	<b>MCA.</b>	<b>Univ. Batna</b>
<b>Examineur</b>	<b>: MADANI Hakim</b>	<b>MCA.</b>	<b>Univ. Batna</b>

## REMERCIEMENTS

*Ce travail s'est déroulé au Laboratoire de l'Ingénierie des Procédés de l'Environnement (LIPE) de la faculté du Génie des procédés de l'Université de Constantine 3.*

*Avant tout, je remercie DIEU le tout puissant de m'avoir permis de mener à terme ce travail.*

*Mes reconnaissances s'adressent à mon Directeur de thèse, Monsieur MENIAI Abdeslam-Hassen Professeur à l'Université de Constantine3, à qui je tiens à présenter mes respects les plus distingués, pour m'avoir orientée dans le choix de mon sujet et pour m'avoir guidée avec sa pertinence scientifique, son œil critique et ses grandes qualités humaines. Très honorée de sa présence en tant que Directeur de thèse et d'enseignant pendant de longues années jusqu'à l'achèvement de ce modeste travail, il demeure un stimulant intellectuel, sans égal.*

*Merci Monsieur pour votre disponibilité et votre attention.*

*Un grand merci à mon enseignant Mr BENCHERKJH LEHOCINE Mossaab Professeur à l'Université de Constantine 3 pour l'honneur qu'il me fait en présidant ce jury, vous demeurez pour moi un modèle à suivre pour vos qualités scientifiques et humaines.*

*Je suis également reconnaissante envers Mme LOUAER Wahida et Mr ZERMANE Ahmed, Maitres de conférences aux Universités de Constantine 3 et Oum el Bouaghi, respectivement ainsi que Mme BOUKHALFA Nora et Mr MADANI Hakim, Maitres de conférences à l'Université de Batna pour avoir accepté d'examiner ce travail en tant que membres de jury. Qu'ils trouvent l'expression de mon profond respect et remerciements.*

*Un grand merci à tous ceux qui me sont chers pour leur amour, aide, présence et patience.*

*C'est avec un plaisir particulier que je remercie tous ceux qui travaillent au LIPE, auprès de qui j'ai beaucoup appris et partagé, merci pour votre amitié.*

## Résumé

### ملخص

الهدف من هذا البحث هو دراسة النماذج الترموديناميكية بالنسبة لذوبان الجزيئات العضوية بغرض الرسم البياني للتوازنات سائلة – صلبة. تطرق الجزء الأول من هذا العمل الى دراسة التوازنات سائلة – صلبة لأنظمة ثنائية و ثلاثية و ذلك بتطبيق النموذجين الترموديناميين NRTL و UNIFAC. أما الجزء الثاني فهو دراسة تجريبية بالاعتماد على (DSC) و بالتالي الحصول على الرسم البياني الخاص بهذه الأنظمة. النتائج المتحصل عليها جيدة خاصة مع نموذج NRTL مقارنة بنموذج UNIFAC الذي أعطى نتائج تقريبية.

**كلمات البحث:** التوازن سائل – صلب، تبلور، ذوبان، NRTL، UNIFAC، تحليل حراري، DSC92.

## Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier et tester différents modèles thermodynamiques pour la prédiction de la solubilité de molécules de composés pharmaceutiques et agroalimentaires dans différents solvants organiques afin d'obtenir les diagrammes de phases correspondants.

Pour cela, une première partie consiste en une modélisation des équilibres de phases pour des systèmes binaires et ternaires par le biais de différents modèles thermodynamiques tels que NRTL et UNIFAC. L'occasion a été exploitée pour déterminer les paramètres d'interaction moléculaires pour le modèle NRTL, jusque-là inexistant.

La deuxième partie de ce travail porte sur une étude expérimentale basée sur l'analyse thermique (calorimétrie différentielle à balayage, DSC), d'où la mesure de paramètres thermophysiques requis pour la détermination des diagrammes d'équilibres de phases thermodynamiques solide-liquide pour les différents systèmes binaires et ternaires considérés.

Les résultats obtenus expérimentalement et par modélisation, concernant les diagrammes de phases ont montré une bonne concordance, particulièrement pour le modèle NRTL dont la nature est moléculaire, comparativement au modèle UNIFAC qui est basé sur le concept de contribution de groupes et est donc approximatif.

Les paramètres d'interaction calculés pour le modèle NRTL à partir de données d'équilibre ont donné d'excellents résultats et donc deviennent disponibles pour le design des

équipements de changement de phases impliquant ces systèmes. Leur avantage réside dans le fait qu'ils ont été calculés indépendamment de la température.

Les résultats de cette étude ont permis de mieux évaluer les capacités et limites des modèles NRTL, UNIFAC, ainsi que la fiabilité de la technique de calorimétrie différentielle à balayage.

**Mots-clés :** Equilibre solide - liquide, Cristallisation, Solubilité, UNIFAC, NRTL, Analyse thermique, DSC.

### **Abstract**

The objective of the present work is the study and test of different thermodynamic models for the prediction of the solubility of different pharmaceutical and food compounds in different organic solvents in order to obtain the corresponding phase diagrams.

For this purpose, a first part consists of a phase equilibria modeling for binary and ternary systems by means of different thermodynamic models such as NRTL and UNIFAC. The opportunity has been taken to determine the molecular interaction parameters which do not exist.

The second part of this work concerns an experimental study based on a thermal analysis (the differential scanning calorimetry, DSC), hence the measurements of the required thermophysical parameters for the determination of solid-liquid phase equilibria diagrams for the considered different binary and ternary systems.

The obtained experimental and calculated results concerning the phase diagrams have shown a good agreement, particularly for the NRTL model which nature is rather molecular comparatively to the UNIFAC which is based on group contribution concept, and therefore is approximated.

The NRTL interaction parameters calculated from equilibrium data have given excellent results and are then available for any design calculation of phase changes equipment's involving these systems. Their advantage is the fact that they have been calculated independently of temperature.

The results from this study have enabled a better assessment of the capacities and limits of models such as NRTL and UNIFAC as well as the reliability of the differential scanning calorimetry technique.

**Keywords:** Solid-liquid equilibrium; Crystallization; Solubility; UNIFAC; NRTL; Thermal analysis; DSC.

## Table des matières

<b>Introduction générale.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre 1 Etude bibliographique .....</b>	<b>3</b>
1.1 Introduction.....	3
1.2 Théorie de cristallisation.....	3
1.2.1 La solubilité.....	4
1.3 Mesure des propriétés thermodynamiques.....	5
1.4 Modèles thermodynamique pour le calcul du coefficient d'activité.....	6
1.4.1 Modèles semi-prédictifs .....	6
1.4.1.1 Modèle de Wilson.....	6
1.4.1.2 Modèle NRTL .....	7
1.4.1.3 Modèle UNIQUAC (Universal Quasi-chemical Activity Coefficient 1975) .....	7
1.4.2 Modèles prédictifs .....	7
1.4.2.1 Modèle UNIFAC (UNIQUAC Functional Group Activity Coefficients) .....	8
1.4.2.2 UNIFAC modifié (Dortmund).....	8
1.5 Molécules références .....	8
<b>Chapitre 2 Généralités sur la cristallisation .....</b>	<b>14</b>
2.1 Introduction.....	14
2.2 L'équilibre solide-liquide.....	14
2.2.1 Equation d'équilibre .....	14
2.2.1.1 Solubilité idéale .....	18
2.2.1.2 Solubilité non idéale .....	19
2.2.2 Représentation graphique .....	20
2.2.2.1 Systèmes binaires .....	20
2.2.2.2 Systèmes ternaires .....	21

2.2.3	Méthodes expérimentales de détermination des diagrammes de phases .....	26
2.3	Généralités sur la cristallisation .....	27
2.3.1	La solubilité.....	27
2.3.2	Sursaturation – métastabilité .....	27
2.3.3	La nucléation et ses différents types.....	28
2.3.3.1	Nucléation primaire .....	29
2.3.3.2	Nucléation secondaire .....	29
2.3.4	Le temps d'induction.....	30
2.3.5	Croissance cristalline.....	30
2.3.6	Cristallisation en présence d'un co-soluté.....	31
<b>Chapitre 3 Modèles thermodynamiques des équilibres de phases .....</b>		<b>32</b>
3.1	Introduction.....	32
3.2	Différents modèles de calcul du coefficient d'activité .....	32
3.2.1	Les modèles semi-prédictifs.....	33
3.2.1.1	Modèle de Van Laar .....	33
3.2.1.2	Modèle de Margules .....	34
3.2.1.3	Modèle de Wilson.....	35
3.2.1.4	Modèle de NRTL (Non Random Two Liquids) .....	36
3.2.1.5	Modèle UNIQUAC (Universal Quasi-chemical Activity Coefficient) .....	38
3.2.2	Les modèles prédictifs.....	39
3.2.2.1	Modèle UNIFAC (UNIQUAC Functional Group Activity Coefficients) .....	40
3.2.2.2	Modèle UNIFAC modifié (Dortmund).....	42
3.3	Modélisation des équilibres liquide – solide.....	43
3.3.1	Algorithme de calcul .....	43
3.3.2	Méthode du Simplexe.....	43
<b>Chapitre 4 Méthodologie expérimentale .....</b>		<b>47</b>
4.1	Introduction.....	47
4.2	Méthodes expérimentales classiques .....	47

4.2.1	Méthode analytique .....	47
4.2.2	Méthode synthétique .....	48
4.2.3	Méthodes dynamiques.....	48
4.3	Mesure de la solubilité et des propriétés thermodynamiques par Calorimétrie différentielle à balayage .....	48
4.3.1	DSC à flux de chaleur .....	49
4.3.2	DSC à compensation de puissance.....	49
4.4	Protocole expérimental .....	51
4.4.1	Mesure de contrôle par Indium .....	53
<b>Chapitre 5 Résultats et discussions.....</b>		<b>55</b>
5.1	Mesures expérimentales de propriétés thermo physiques et d'équilibre liquide-solide ....	55
5.1.1	Systèmes binaires considérés .....	56
5.1.1.1	Les solutés .....	56
5.1.1.2	Solubilités expérimentales des différents solutés dans l'eau.....	57
5.1.1.3	Etude calorimétrique .....	60
5.1.1.4	Modélisation de la solubilité des différents solutés dans l'eau.....	62
5.1.1.5	Résultats .....	65
5.1.2	Systèmes ternaires.....	69
5.2	Systèmes étudiés à partir de la littérature .....	77
5.2.1	Systèmes binaires .....	77
5.2.1.1	Acide salicylique dans différents solvants.....	80
5.2.1.2	Paracétamol dans différents solvants.....	84
5.2.1.3	Acide Benzoïque dans différents solvants.....	87
5.2.1.4	Ibuprofène dans différents solvants.....	89
5.2.2	Systèmes binaires à eutectique.....	93
5.2.3	Equilibre solide-liquide.....	93
5.2.3.1	Points Eutectiques .....	94
5.2.4	Systèmes ternaires.....	96
<b>Conclusion générale .....</b>		<b>101</b>

<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>103</b>
<b>Annexe 1 : Organigrammes de calcul.....</b>	<b>110</b>
<b>Annexe 2 : Molécules de référence.....</b>	<b>112</b>
<b>Annexe 3 : Travaux scientifiques .....</b>	<b>120</b>



## Liste des figures

Figure 2.1: Cycle thermodynamique .....	16
Figure 2.2 : Equilibre de phase solide-liquide pour un système binaire .....	21
Figure 2.3 : Présentation du système ternaire en trois dimensions [34].....	22
Figure 2.4 : Présentation d'un mélange ternaire (a: dans l'espace – b: dans le plan [35]).....	23
Figure 2.5 : Présentation d'un eutectique (a: en fonction de T - b: dans le triangle).....	23
Figure 2.6 : Projection polytherme.....	24
Figure 2.7 : Coupes isothermes du diagramme ternaire simple .....	25
Figure 2.8 : Diagramme concentration – température pour un système soluté – solvant donné .....	29
Figure 3.1 : Cellule élémentaire d'un mélange à $n$ constituants. ....	36
Figure 4.1 : Appareil de DSC (flux de chaleur) .....	49
Figure 4.2 : Appareil de DSC (Compensation de puissance).....	50
Figure 4.3 : DSC92 de SETARAM.....	50
Figure 4.4 : Montage de la double enveloppe .....	51
Figure 4.5 : Courbe d'étalonnage d'indium .....	53
Figure 5.1 : $\alpha$ -D-Glucose.....	56
Figure 5.2 : $\alpha$ -D-Glucose monohydrate. ....	57
Figure 5.3 : Solubilités expérimentales pour les différents solutés.....	59
Figure 5.4 : Thermogrammes des différents solutés purs. ....	62
Figure 5.5 : Solubilité des différents solutés dans l'eau.....	68
Figure 5.6 : Solubilité du D-Sorbitol dans le mélange (Eau- Formamide). ....	71
Figure 5.7 : La formule chimique de D-Mannitol.....	73
Figure 5.8 : Thermogramme de phase du D-Mannitol.....	73
Figure 5.9 : Solubilité du D-Mannitol dans le mélange (Eau- Formamide). ....	76
Figure 5.10 : Solubilité de l'acide salicylique dans différents solvants. ....	83
Figure 5.11 : Solubilité du Paracétamol dans différents solvants. ....	86
Figure 5.12 : Solubilité de l'Acide benzoïque dans différents solvants. ....	89
Figure 5.13 : Solubilité de l'Ibuprofène dans différents solvants. ....	91
Figure 5.14 : Solubilité du D-Mannitol dans le Tréhalose et le Lactose.....	94
Figure 5.15 : Solubilité de différents soluté dans le mélange (Eau-Méthanol et/ Ethanol). ..	100

## Liste des tableaux

Tableau 4.1 : Résultats d'étalonnage par In .....	54
Tableau 4.2 : Propriétés d'Indium.....	54
<b>Tableau 5.1 : Solubilités expérimentales .....</b>	<b>57</b>
<b>Tableau 5.2 : Propriétés thermodynamiques des solutés.....</b>	<b>61</b>
<b>Tableau 5.3 : Groupements fonctionnels [9].....</b>	<b>62</b>
<b>Tableau 5.4 : Paramètres de volume et de surface [9]. .....</b>	<b>63</b>
Tableau 5.5 : Paramètres d'interaction de groupes [9].....	64
<b>Tableau 5.6 : Paramètres d'interaction NRTL .....</b>	<b>65</b>
<b>Tableau 5.7 : Résultats des équilibres solides des différents solutés dans l'eau .....</b>	<b>65</b>
<b>Tableau 5.8 : Fractions molaires du système D-Sorbitol – Eau – Formamide .....</b>	<b>70</b>
<b>Tableau 5.9 : Solubilité maximale du D-Sorbitol .....</b>	<b>72</b>
<b>Tableau 5.10 : Les différents Propriétés du D-Mannitol .....</b>	<b>74</b>
<b>Tableau 5.11 : Fractions molaires du système D-Mannitol – Eau – Formamide .....</b>	<b>74</b>
<b>Tableau 5.12 : Paramètres de volume et de surface [9] .....</b>	<b>77</b>
Tableau 5.13 : Paramètres d'interaction de groupes [9].....	78
<b>Tableau 5.14 : Paramètres physico-chimiques pour l'acide salicylique et les différents solvants utilisés. ....</b>	<b>79</b>
Tableau 5.15 : Paramètres d'interaction NRTL .....	80
<b>Tableau 5.16 : Résultats obtenus par les différents modèles utilisés .....</b>	<b>81</b>
<b>Tableau 5.17 : Résultats obtenus par les différents modèles utilisés .....</b>	<b>84</b>
<b>Tableau 5.18 : Résultats obtenus par les différents modèles utilisés .....</b>	<b>87</b>
<b>Tableau 5.19 : Résultats obtenus par les différents modèles utilisés .....</b>	<b>89</b>
<b>Tableau 5.20 : Groupements fonctionnels et propriétés thermo-physiques .....</b>	<b>93</b>
Tableau 5.21 : Paramètres d'interaction NRTL ( $\alpha(i, j)=0.2$ ).....	93
<b>Tableau 5.22 : Résultats obtenus par les différents modèles utilisés .....</b>	<b>93</b>
<b>Tableau 5.23 : Point eutectique par différents modèles.....</b>	<b>94</b>
<b>Tableau 5.24 : Groupements fonctionnels et propriétés thermo-physiques .....</b>	<b>97</b>
<b>Tableau 5.25 : Résultats obtenus par les différents modèles utilisés .....</b>	<b>97</b>

## Nomenclature

### Symboles

$a$ : coefficient de proportionnalité	(-)
$A_{ij}$ : paramètre d'interaction de WILSON	(J/mole K)
$A_{wk}$ : L'aire de la surface extérieur de groupe $\text{CH}_2$	( $\text{cm}^2$ /mole)
$A_{12}$ et $A_{21}$ : Paramètres de Van Laar	(-)
$B$ : Paramètre calculé à dilution infinie	(-)
$C_{ji}^c$ et $\alpha_{ji}^c$ : Paramètres représente la valeur des paramètres à $0^\circ\text{C}$	(-)
$C_{ji}^T$ et $\alpha_{ji}^T$ : les paramètresleur dépendance avec la température	(-)
$G^M$ : Energie libres du mélange	(J/mole)
$G^{id}$ : Energie idéale du mélange	(J/mole)
$G^E$ : Energie d'excès du mélange	(J/mole)
$g_{ji}$ et $g_{ii}$ : Paramètres d'enthalpie libre pour les interactions j-i et i-i.	(-)
$K$ : Coefficient de partage	
$Q_k$ : Paramètre de surface	(-)
$q_i$ : paramètre de surface moléculaire de Van Der Waals	(-)
$R_k$ : Paramètre de volume	(-)
$r_i$ : paramètre de volume moléculaire de Van Der Waals	(-)
$R$ : Constante des gaz parfaits	(J/mole. K)
$S$ : représente la sursaturation en solution.	
$T$ : Température	[K]
$T_{pt}$ : Température du point triple	[K]
$V_i$ : Volume molaire à température donnée des constituants i purs	( $\text{cm}^3$ /mole)
$V_j$ : Volume molaire à température donnée des constituants j purs	( $\text{cm}^3$ /mole)
$V_{wk}$ : Volume de la surface extérieur de groupe $\text{CH}_2$	( $\text{cm}^3$ /mole)
$X_i$ : Fraction molaire du constituant i	(-)
$X_m$ : Fraction molaire de groupe m dans la solution	(-)
$Z$ : nombre de coordination	(-)
$\Delta g$ : Différence d'énergie	(J/mole)
$\Delta h$ : Différence d'enthalpie	(J/mole)
$\Delta s$ : Différence d'entropie	(J/mole .K)

$\Delta H_{pt}$ : Enthalpie du point triple	(J/mole)
$\Delta C_p$ : Différence de capacité calorifique du solide dans la phase liquide et dans la phase solide	(J/mole .k)
$\Delta V_p$ : Différence de volume du liquide et du solide	(cm <sup>3</sup> /mole)
$t_{ind}$ : Temps d'induction	(s)
$k$ : Constante de Boltzmann	(1.38.10 <sup>-23</sup> J/K)

### Symboles grecs

$\gamma_i$ : Coefficient d'activité du constituant i	(-)
$\gamma_1^\infty$ et $\gamma_2^\infty$ : coefficients d'activité à dilution infinie	(-)
$\alpha_{ji}$ : Caractérise la répartition non aléatoire des molécules j autour de la molécule centrale i	(-)
$\Theta$ : Paramètre de volume	(-)
$\Phi$ : Paramètre de surface	(-)
$\tau_{ij}$ : Paramètres d'interactions binaires	(-)
$\gamma_K^{(i)}$ : Nombre de groupe de type k dans la molécule i	(-)
$\Gamma_k$ : Coefficient d'activité résiduel du groupe k dans le mélange	(-)
$\Gamma_k^{(i)}$ : Coefficient d'activité résiduel du groupe k dans le liquide pur i	(-)
$\nu_k^i$ : Nombre de groupes de type k dans une molécule de type i	(-)
$\Theta_m$ : Fraction de surface de groupe m	(-)
$\Psi_{mn}$ : Facteur de Boltzmann correspondant au paramètre d'interaction entre les groupes n et m	
$\mu_A^S$ : Potentiel chimique du cristal	(J/mole)
$\mu_A^L$ : Potentiel chimique de la solution	(J/mole)
$f_A^S$ : Fugacité du cristal	(atm)
$f_A^L$ : Fugacité de la solution	(atm)
$\sigma$ : Densité surfacique de charge	(e/m <sup>2</sup> )
$v$ : Volume moléculaire	(m <sup>3</sup> )
$\epsilon$ : Epsilon	(-)

## **Indices**

E : excès

i : constituant

id : idéal

L : à l'état liquide

Pt : point triple

M : mélange

S : à l'état solide

## ***Introduction générale***

Un grand nombre de procédés de l'industrie chimique font intervenir des opérations basées essentiellement sur des équilibres thermodynamiques entre phases. Par conséquent les propriétés thermodynamiques sont fondamentales pour la description des phénomènes intervenant dans tout procédé de transformation de la matière, car elles permettent le dimensionnement des unités de production et aussi l'optimisation des paramètres opératoires.

Le présent travail porte sur l'étude des équilibres de phase solide-liquide. Ce dernier est relativement peu considéré comparativement aux deux autres types d'équilibre de phases qui sont vapeur-liquide et liquide-liquide et ce malgré le grand nombre d'applications correspondantes telle que la cristallisation dont l'utilisation est aujourd'hui assez courante dans l'industrie, notamment pharmaceutique où elle peut être considérée comme une étape clé.

En effet parmi ses multiples applications, le procédé de cristallisation est essentiellement utilisé comme une méthode de transformation d'une espèce chimique dissoute sous une forme solide, de séparation, de purification et de récupération de matériaux solides. Elle permet de créer des produits finaux (cristaux) dont les propriétés peuvent être finement contrôlées. Ce point est notamment important dans l'industrie, pour laquelle le contrôle des propriétés d'usage des solides formés est important.

Enfin, tout procédé de cristallisation dépend principalement de la solubilité de la molécule à cristalliser dans un, ou plusieurs solvants, qui elle-même traduit l'équilibre entre les phases liquide et solide de la molécule.

Cependant l'étude expérimentale et la mesure des données d'équilibre de phases n'ont jamais été une tâche facile à réaliser. Par conséquent la modélisation de telles données pour des systèmes aussi variés que possible, est indispensable, ce qui motive l'amélioration ou

le développement de modèles assez précis et fiables permettant de déterminer ces données d'équilibre quasiment nécessaires à la conception des procédés industriels.

Dans la modélisation des procédés industriels, il est toujours fait recours à des modèles thermodynamiques de nature prédictive. Ces modèles, à fondements théoriques complexes, sont le résultat d'études fondamentales probabilistes.

La grande majorité des modèles thermodynamiques existant est basée sur la prise en compte de la non idéalité des systèmes considérés selon les conditions et leur complexité, en introduisant des coefficients tels que les coefficients d'activité et de fugacité. Ces modèles sont différents l'un de l'autre par la manière adoptée pour exprimer ces coefficients.

L'objectif principal du présent travail est l'étude fondamentale de la solubilité des molécules d'intérêt pharmaceutique et agro-alimentaire dans des solvants organiques. L'étude repose sur une approche thermodynamique via l'utilisation et l'amélioration de certains modèles thermodynamiques existants: UNIFAC, NRTL, ainsi qu'une étude expérimentale basée principalement sur l'analyse thermique.

Par conséquent et après cette introduction générale, le premier chapitre présente l'état des connaissances dans la littérature concernant la cristallisation, la problématique de la solubilité et l'aspect thermodynamique des équilibres liquide-solide. Ce premier chapitre rassemble quelques informations préalables requises par les travaux précédents.

Le second chapitre aborde une étude approfondie des notions pré-requises de physique de la matière condensée nécessaires à la compréhension de nos travaux et qui concernent en particulier les équilibres liquide-solide, la solubilité ainsi que leurs applications à la cristallisation.

Concernant le troisième chapitre, une étude bibliographique sur les modèles thermodynamiques les plus utilisés pour le calcul des équilibres de phases liquide-solide est présentée.

Par la suite, le quatrième chapitre décrit la méthodologie expérimentale de mesure de la solubilité de solide dans un liquide (Analyse Thermique), ainsi que la technique et l'étalonnage de l'appareillage utilisé.

Le cinquième chapitre est consacré à la présentation, la discussion et l'interprétation des résultats obtenus expérimentalement et par le biais de la modélisation.

Enfin, la conclusion générale est dédiée à la synthèse globale du présent travail et les perspectives pouvant être envisagées.

## ***Chapitre 1***

### ***Etude bibliographique***

#### **1.1 Introduction**

Dans les applications industrielles on est souvent face à un problème d'équilibre entre phases de corps purs ou de systèmes à plusieurs constituants.

L'étude expérimentale et la mesure des données d'équilibre de phases n'ont jamais été une tâche facile. Par conséquent la modélisation de telles données pour des systèmes aussi variés que possible, est indispensable, ce qui motive l'amélioration ou le développement de modèles assez fiables et rigoureux permettant de déterminer ces données d'équilibre quasiment nécessaires à la conception des procédés industriels.

Ce chapitre présente une revue générale sur les théories concernant la solubilité d'un soluté dans une solution. Celle-ci est la base de tout procédé de cristallisation et donc la méthode expérimentale utilisée pour sa mesure ou celle d'autres propriétés thermodynamiques des composés solides, est donc décrite avec les différents modèles thermodynamiques qui peuvent mener à une estimation de sa valeur, rapportant certains travaux issus de la littérature et concernant ces phénomènes.

#### **1.2 Théorie de cristallisation**

La cristallisation est une opération de séparation et de purification qui peut être définie comme un changement de phase durant lequel se développe une phase solide cristalline à partir d'un solide fondu ou d'une solution et l'un de ses principaux rôles dans l'industrie chimique c'est la production de cristaux tout en contrôlant leurs propriétés. Dans l'industrie pharmaceutique, l'étape de cristallisation est l'une des phases les plus sensibles. En



raison de l'utilisation finale des produits pharmaceutiques, le contrôle du procédé doit être particulièrement strict. Ainsi, la distribution de taille, la morphologie, la pureté, la structure cristalline (polymorphe, solvants...), la densité, la viscosité et la filtrabilité des suspensions doivent être maîtrisées par ce procédé [1].

### 1.2.1 La solubilité

A pression et température fixées, la solubilité est définie comme étant l'équilibre entre une solution de concentration donnée et une phase solide de composition et de structure données. D'un point de vue thermodynamique, elle est définie par l'égalité entre les fugacités des phases liquide et solide d'un soluté ou d'une manière équivalente par l'égalité des potentiels chimiques.

La solubilité d'un soluté dans un solvant dépend très fortement du choix de ce dernier qui est généralement organique, parmi le grand nombre existant [2]. Choisir le "meilleur solvant" n'est pas facile de par les nombreux paramètres tels que les propriétés physico-chimiques, les conditions opératoires, le coût, etc. qui doivent être pris en considération.

En pratique, les solvants les plus couramment utilisés sont les alcools à longueur de chaîne carbonée courte, les esters, l'acide acétique, les cétones, ou encore les produits issus des fractions légères de pétrole, etc. [2].

Alternativement des mélanges de solvants peuvent montrer de meilleures propriétés, comparativement aux solvants purs d'où l'importance d'explorer de tels systèmes.

De manière générale, le solvant et l'anti-solvant sont choisis de sorte que le principe actif y soit bien et rapidement soluble.

En pratique, le principe de similarité concernant la nature et la structure moléculaire des constituants considérés et qui est exprimé comme *'like dissolves like'* peut servir de guide simple pour choisir un solvant tout en distinguant certaines catégories telles que:

- Solvants polaires et protiques (eau, méthanol, acide acétique...);
- Solvants polaires et aprotiques (acétonitrile, nitrobenzène...);
- Solvants aprotiques et apolaires (hexane, benzène, éther éthylique...).

Souvent, un soluté apolaire se montre assez soluble dans des solvants apolaires où seules des interactions faibles de type van der Waals sont mises en jeu.

Un solvant polaire protique caractérisé par des interactions de type liaisons hydrogène assez fortes peut mieux dissoudre un soluté pouvant engendrer le même type d'interactions (liaisons Hydrogène). Aussi dans des solvants polaires aprotiques, les

interactions de type dipôle-dipôle avec les molécules de soluté sont prépondérantes. Donc si le soluté est également polaire, ces interactions entraînent une bonne solubilité, sinon il ne peut pas interagir avec le dipôle solvant et se trouve moins, ou peu, soluble. Par contre si le soluté est protique et polaire, la solubilité dans ce type de solvants risque d'être faible, car les interactions de type hydrogène dans la maille cristalline sont préférées aux plus faibles interactions dipôle-dipôle au sein de la solution.

### 1.3 Mesure des propriétés thermodynamiques

L'équation d'équilibre qui traduit la solubilité d'un soluté dans un solvant la plus utilisée est exprimée comme suit :

$$\ln(x_i \gamma_i) = \frac{\Delta h^f}{R} \left( \frac{1}{T_f} - \frac{1}{T} \right) \quad (1.1)$$

Avec  $\Delta h^f$  et  $T_f$  l'enthalpie et la température de fusion, respectivement, T la température du système, R la constante des gaz parfaits,  $x_i$  la fraction molaire de i et  $\gamma_i$  le coefficient d'activité de i.

L'équation 1.1 renferme des propriétés thermophysiques telles que l'enthalpie et la température de fusion dont la mesure se fait généralement par DSC (Differential Scanning Calorimetry).

L'analyse thermique différentielle fût développée par Le Chatelier dès 1887 [3]. Bien que l'industrie pharmaceutique ne s'intéressa à la méthode que dans les années 1960-1970 avec l'apparition sur le marché de la première analyse différentielle quantitative calorimétrique. Cependant un grand intérêt pour la technologie a suivi, en raison de ses nombreuses applications particulièrement en pharmacie où la technique a été même décrite dans l'USP (USP - U.S. Pharmacopoeia Convention). Cependant l'intérêt de son utilisation a été limité de par l'indisponibilité de logiciel et de matériel informatique durant cette époque.

Les progrès technologiques de ces dernières années ont permis un développement important de la calorimétrie différentielle à balayage ou (DSC), avec l'apparition de nouvelles techniques et aussi d'applications.

Généralement l'analyse thermique consiste à mesurer les évolutions d'une propriété physique d'un échantillon lorsqu'il est soumis à une variation programmée (généralement linéaire) de température avec le temps dans une atmosphère contrôlée. Cependant on trouvera

aussi des études en fonction du temps à température constante ou pas, d'où la couverture de nombreux domaines de l'analyse tels que la calorimétrie, la thermogravimétrie, etc.

La calorimétrie différentielle à balayage se rapporte à l'étude de la température de l'échantillon et des échanges thermiques entre celui-ci et le milieu extérieur. Les domaines d'application de la DSC sont donc très variés : mesure de la pureté d'un produit, mesure de la capacité thermique, étude des solides non cristallins (verres, polymères et caoutchouc), étude du polymorphisme, étude des diagrammes de phases binaires et ternaires de produits minéraux et organiques, étude de la stabilité thermique des composés organiques, étude des réactions d'oxydation, de réduction, etc. [4], impliquant un grand nombre d'industries: chimiques, pétrochimiques, pharmaceutiques, alimentaires, électroniques, minières, métallurgiques, etc. Ceci a fait de l'analyse thermique un outil assez puissant.

## **1.4 Modèles thermodynamique pour le calcul du coefficient d'activité**

L'utilisation de l'équation 1.1 nécessite la connaissance du coefficient d'activité  $\gamma_i$  du soluté 'i'. Ce coefficient quantifie l'écart à l'idéalité d'un mélange, dû aux différentes natures et grandeurs des interactions moléculaires existantes.

Un grand nombre de différents modèles rapportés dans la littérature ont été développés pour le calcul du coefficient d'activité. La section suivante présente la description de quelques modèles assez utilisés dans le calcul des équilibres de phases.

### **1.4.1 Modèles semi-prédictifs**

Les modèles semi-prédictifs nécessitent des données expérimentales à partir desquelles, généralement, des paramètres d'interaction sont estimés, permettant d'étendre leur utilisation à différentes températures.

#### **1.4.1.1 Modèle de Wilson**

Développé en 1964 par G.M Wilson [5], ce modèle repose, comme bien d'autres, sur le concept de composition locale supposant que la composition locale autour d'une molécule *i* est indépendante de celle autour d'une autre molécule *j*. Cette composition locale peut ensuite être étendue à toute la solution par l'intermédiaire de facteur de Boltzmann.

Ce modèle permet de prendre en compte un mélange de particules qui diffèrent non seulement par leurs tailles mais aussi par leurs propriétés énergétiques [5].

Cependant, de tels modèles ne sont pas cohérents thermodynamiquement, du fait que cette hypothèse n'étant pas assez réaliste comme rapporté Mc Dermott [2], mais paradoxalement ils se sont montrés assez fiables dans bon nombre de cas.

#### 1.4.1.2 Modèle NRTL

Proposé par (Renon et Prausnitz en 1968) [6], ce modèle a introduit le concept de « concentration molaire locale » [7], basé sur une hypothèse de répartition non aléatoire des molécules, mais contrairement au modèle de Wilson, il a l'avantage de prédire raisonnablement les équilibres liquide-liquide. Cependant il nécessite un troisième paramètre de dispersion non aléatoire de la solution.

Le modèle NRTL consiste à considérer un mélange de  $n$  constituants, comme constitué de  $n$  cellules élémentaires différentes selon la molécule occupant son centre [8], d'où l'introduction de fractions molaires locales. Il peut être généralisé à un mélange d'ordre supérieur à deux constituants et donne généralement une bonne représentation des données d'équilibre pour tous les types de mélange.

#### 1.4.1.3 Modèle UNIQUAC (Universal Quasi-chemical Activity Coefficient 1975)

Le modèle UNIQUAC, comme ceux de NRTL et de Wilson, basé sur un modèle physique semi-empirique appelé la théorie des deux fluides. Ces modèles sont basés sur l'hétérogénéité des solutions à petite échelle et font intervenir le concept de composition locale [9, 10]: les molécules ne se mélangent pas aléatoirement, mais par le biais de leurs interactions mutuelles, de leur taille et de leur forme, préférant une certaine configuration [11].

La méthode UNIQUAC est applicable à de nombreux liquides non-électrolytiques contenant des molécules, polaires ou non, y compris des solutions partiellement miscibles, ce qui en fait une méthode assez performante. N'utilisant que deux paramètres ajustables pour un mélange binaire, la méthode est plutôt simple à utiliser, mais nécessite des données expérimentales comme dans les cas précédents.

### 1.4.2 Modèles prédictifs

En génie des procédés, il est souvent nécessaire d'obtenir des informations sur les coefficients d'activité de solutions pour lesquelles très peu de données sont disponibles. Afin de permettre des estimations sans passer par des mesures de données expérimentales, des modèles dits prédictifs ont été mis au point. Actuellement, les méthodes de contribution de groupes sont les plus développées pour prédire ces coefficients d'activité [12].

### 1.4.2.1 Modèle UNIFAC (UNIQUAC Functional Group Activity Coefficients)

Le modèle UNIFAC a été proposée par Fredenslund et *al* (1975) et est issu du modèle UNIQUAC [9]. Il considère la molécule comme un ensemble de groupes d'où des mélanges non pas de molécules mais plutôt de groupements fonctionnels [13-15]. Selon ce Le modèle UNIFAC le coefficient d'activité est supposée être la somme de deux contributions: une partie combinatoire, essentiellement due à la différence dans la taille et la forme de la molécule dans le mélange; et une autre résiduelle, due aux énergies d'interactions.

La liaison entre les groupes structurels et les groupes principaux a été définie par Fredenslund et *al* se basant surtout sur l'expérience [13].

L'avantage principal de cette méthode est qu'il n'est pas requis d'avoir des données expérimentales de solubilité, mais ses principaux inconvénients sont d'abord le fait que le modèle UNIFAC ne prend pas en compte les positions des groupes dans la molécule d'où la non distinction entre les isomères [2] et puis c'est surtout l'indisponibilité des paramètres d'interaction entre certains groupes.

### 1.4.2.2 UNIFAC modifié (Dortmund)

Des tentatives d'amélioration du modèle ont été apportées, particulièrement la version modifiée de Weidlich et Gmehling [2] dénommée UNIFAC mod. (Dortmund). Il est caractérisé par une meilleure prise en compte de la température dans le terme résiduel. Cette version s'est montrée assez efficace surtout dans la prédiction d'équilibres liquide-liquide/vapeur.

## 1.5 Molécules références

La connaissance de la solubilité de la molécule dans des solvants purs et des mélanges de solvants est indispensable pour la conception et le calcul de tout processus impliquant la cristallisation. Le choix du solvant est l'étape la plus difficile et tester expérimentalement chaque solvant potentiel est une tâche assez coûteuse et laborieuse, d'où encore une fois la nécessité d'un modèle qui permet la prédiction de la solubilité dans des solvants purs et mélanges de solvants et ne nécessitant pas beaucoup de données.

Dans la littérature un grand nombre de travaux traitant cette question sont régulièrement rapportés et sont surtout de nature expérimentale. Cependant vu la variation des conditions opératoires d'un procédé à l'autre, il est quasiment impossible d'examiner tous les

cas possibles. Par conséquent, il est indispensable d'avoir des modèles thermodynamiques pour la prédiction de ces équilibres des phases.

Pour cela plusieurs molécules organiques d'intérêt pharmaceutiques et/ou agro-alimentaires sont prises pour référence, considérant la variété de leurs groupements fonctionnels et la quantité de données de solubilité expérimentales disponibles dans la littérature.

Fredrik L. Nordströmet Åke C. Rasmussen [16] ont étudié la solubilité de l'acide salicylique dans du méthanol, l'acide acétique, l'acétone, l'eau et de l'acétate d'éthyle (10 à 50°C). Ils ont utilisé la calorimétrie différentielle à balayage pour déterminer les propriétés de fusion de l'acide salicylique. Une corrélation a été observée entre la solubilité et l'équation de van't Hoff.

Anvar Shalmashiet Ali Eliassi [17] ont utilisé la méthode gravimétrique de (298 à 348K) pour mesurer la solubilité de l'acide salicylique dans l'eau, l'éthanol, l'acétate d'éthyle et les données de solubilité ont été corrélées avec la température. Les solubilités expérimentales de l'acide salicylique dans de l'eau et dans l'acétate d'éthyle ont été comparées avec les données de la littérature. La solubilité de l'acide salicylique dans de l'éthanol et de l'acétate d'éthyle ont été élevées par rapport aux autres solvants.

Hiroyuki Matsuda et *al* ont utilisé la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) pour la mesure de la solubilité de l'acide salicylique dans l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'acétate d'éthyle, et dans divers mélanges de solvants binaires tels que le méthanol + eau et l'éthanol + eau [18]. Les données de solubilité expérimentales ont été corrélées par deux modèles de composition locale ceux de Wilson modifié et de Non Random Two liquids (NRTL).

Fakhree et *al* ont étudié la solubilité de l'acide 2-hydroxybenzoïque (acide salicylique, avec un point de fusion mesuré de 432 K) dans l'eau [19]. Les équations de van't Hoff et Grant ont été utilisées pour établir une corrélation entre la solubilité de l'acide salicylique dans des mono solvants à différentes températures. Les valeurs de solubilité de l'acide salicylique dans des mélanges binaires de solvants ont été calculées en utilisant le modèle Jouyban-Acree [19]. L'écart moyen est utilisé comme un critère d'erreur. L'écart global moyen des données de solubilité dans des mono solvants corrélées à des températures différentes, et dans des mélanges de solvants à 298.2K étaient de 1.0% et 8.3%, respectivement.

Jyothi Thati et *al* ont étudié la solubilité de l'acide benzoïque dans plusieurs solvants et ont trouvé que celle-ci varie avec la température [20].

Un autre groupe Bingwen Long et *al* ont utilisé un procédé gravimétrique pour la détermination de la solubilité de l'acide benzoïque dans de l'acétone, le 2-propanol, l'acide acétique et le cyclohexane de 277 à 346K [21]. Leurs résultats expérimentaux ont montré que la solubilité de l'acide benzoïque dans l'acétone était la meilleure suivie par celle dans le 2-propanol, l'acide acétique et le cyclohexane. Cependant la solubilité dans l'acide acétique avait la plus forte dépendance de la température. Les données de solubilité nouvellement mesurées sont également comparées avec les données disponibles dans la littérature. Plusieurs modèles thermodynamiques couramment utilisés, y compris l'équation empirique de van't Hoff, Wilson, NRTL et les équations UNIQUAC, ont été appliqués pour corrélérer les données de solubilité expérimentales. Les paramètres ajustables pour chaque modèle ont été optimisés utilisant les données de solubilité mesurées expérimentalement. Ils ont trouvé que l'équation NRTL à trois paramètres peut donner les meilleurs résultats de corrélation. De meilleures prédictions de la solubilité de l'acide benzoïque dans l'acide acétique à une température plus élevée ont été observées en utilisant les équations de Wilson et UNIQUAC ainsi que les trois autres équations qui ont toutes donné des valeurs sous-estimées.

Les solubilités des médicaments telles que le paracétamol, l'allopurinol, le furosémide et le budésonide, mesurées dans l'intervalle de température entre 298.2 à 315.2 K ont été étudiées par Fátima L. Mota et *al* [22], utilisant comme solvants l'eau, l'éthanol, l'acétone, l'acétate d'éthyle, le tétrachlorure de carbone et le n-hexane. Ils ont utilisé une méthode par agitation en flacon pour générer les solutions saturées suivies par analyse de la composition par HPLC et également la DSC pour déterminer leurs propriétés. Par comparaison avec des valeurs de la littérature concernant la solubilité du paracétamol, la méthodologie expérimentale utilisée a été évaluée.

Le même groupe de chercheurs ont utilisé le modèle (NRTL-SAC) pour la prédiction de la solubilité du médicament où un accord satisfaisant a été trouvé entre les valeurs expérimentales et calculées: l'écart absolu moyen était de 68% pour la corrélation dans les solvants organiques et 38% pour la prédiction dans l'eau [22].

Granberg et Rasmuson ont étudié la solubilité du paracétamol (4-hydroxycétanilide) dans 26 solvants à des températures allant de -5 à 30 °C et ont trouvé que le paracétamol a une très faible solubilité dans les hydrocarbures non polaires et chlorés tels que le toluène et le tétrachlorure de carbone tandis que la solubilité est très élevée dans des solvants de polarité moyenne tels que le N,N-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, et la diéthylamine [23]. Le paracétamol est soluble dans les alcools, mais la solubilité diminue avec l'augmentation de la longueur de la chaîne carbonée dans la série homologue de n-alcool

(méthanol de 1 -octanol). La solubilité du paracétamol dans l'eau est beaucoup plus faible que dans d'autres solvants polaires tels que des alcools. Ils ont aussi calculé sa solubilité idéale, et effectivement une estimation du coefficient d'activité dans les solutions saturées est donnée.

Feelly Ruether et Gabriele Sadowski ont étudié l'application du modèle thermodynamique (PC-SAFT) pour prédire la solubilité de cinq substances et les intermédiaires pharmaceutiques typiques (paracétamol, ibuprofène, sulfadiazine, l'acide p - hydroxyphénylacétique et l'acide p- aminophénylacétique) dans des solvants purs et mélanges de solvants [24].

Shui Wang *et al* ont utilisé une technique de contrôle de laser pour déterminer la solubilité de l'ibuprofène dans l'éthanol, le 1 -propanol, le 1 -butanol, le 1 -pentanol, le 2- propanol, le 2 -méthyle- 1 -propanol, le 3 -méthyle- 1 -butanol, l'acétone et l'acétate d'éthyle dans l'intervalle de température de 283.15 à 318.15K [25]. Les données de solubilité ont été corrélées avec une équation semi-empirique et les résultats calculés ont montré une augmentation de la solubilité avec la température.

Malgré leur importance, relativement peu de données thermodynamiques sont disponibles pour les sucres, raison pour laquelle la corrélation et la prédiction des données d'équilibre de phase sont d'un grand intérêt

Le glucose est une molécule polaire (grâce à ses groupes alcool), c'est pourquoi il est soluble dans l'eau comme montré dans plusieurs travaux de recherche.

António M. Peres et Eugenia A. Macedo ont étudié les solubilités du D-glucose dans des mélanges de solvants (eau / méthanol et éthanol / méthanol) évaluées à 40 et 60°C, avec une méthode d'analyse simple et précise [26]. Un modèle UNIQUAC modifié a été utilisé pour la corrélation des données de solubilité expérimentales. Les paramètres d'interaction pour les paires D-glucose / alcool, eau / alcool, et alcool / alcool sont estimés sur la base des données de solubilité ternaires ainsi que ceux disponibles dans la littérature pour le D-glucose dans l'eau / éthanol. Les calculs de solubilité ont été effectués en utilisant une équation sur la base de l'enthalpie de fusion de données du D- glucose. Le modèle décrit de manière satisfaisante les données expérimentales de solubilité du D-glucose dans de l'eau / éthanol, eau / méthanol/ éthanol et des mélanges / méthanol aux deux températures.

Les mesures de solubilité du glucose dans une variété de mélanges binaires, ternaires, et à multi-composants se sont élargies avec le temps et avec le besoin inévitable des propriétés thermophysiques des composés organiques.

Panayiotis Tsavas *et al* ont étudié sa solubilité avec le 2- méthyle- 2 -butanol, le sulfoxyde de diméthyle, des acides, des esters, et de l'eau à des températures différentes [27].



Les solubilités du glucose  $\beta$  - cristalline, amorphe  $\beta$  -glucose,  $\beta$  -glucose et amorphe en 2-méthyle- 2 -butanol à 60 °C ont également été mesurées. Les résultats montrent que les solubilités des formes amorphes de 2-méthyle- 2 -butanol sont plus élevées que celui de la forme cristalline correspondant. La présence de diméthyle sulfoxyde glucose augmente de manière significative la solubilité dans du 2- méthyl- 2 -butanol, tandis que la présence d'acide gras a un effet contraire.

Jusqu'à présent tous les résultats obtenus ont montré que la solubilité du D-Glucose dans l'eau présente une augmentation linéaire avec la température [28].

Aussi des mélanges binaires et ternaires contenant des polyols ont été mesurés par L. Ninni et *al* en utilisant un hygromètre électronique de température allant de 10 à 35°C [29]. Les concentrations des mélanges varient en fonction de la limite de solubilité de chaque polyol (D- sorbitol, le D- mannitol, le xylitol, l'érythritol - méso, et le glycérol). Leurs résultats ont été comparés avec les modèles basés sur la contribution de groupe ASOG et UNIFAC. Ils ont trouvé que les prédictions utilisant les paramètres de la littérature sont faibles, probablement dû aux groupes hydroxyles qui sont fortement polaires. Ainsi ils ont obtenu une meilleure concordance en réajustant certains des paramètres d'interaction. La banque de donnée utilisée dans leur étude comprenait des données d'activité de l'eau ainsi que les données de solubilité de polyols tirés de la littérature. Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant le modèle UNIFAC - Larsen avec un écart relatif moyen de 0.9% pour les données d'activité de l'eau et de solubilité.

M. Angeles Pena et *al* ont testé pour la première fois le procédé étendu «Hansen modifié» afin de déterminer des paramètres de solubilité partiels d'excipients pharmaceutiques non polymères [30]. La méthode a été précédemment testée avec des molécules de médicament et est basée sur une analyse de régression du logarithme de la fraction molaire du soluté en fonction des paramètres de solubilité partiels d'une série de solvants de différentes classes chimiques. Deux monosaccharides et un disaccharide (monohydrate lactose, le saccharose et le mannitol) ont été choisis. La solubilité de ces composés a été déterminée dans une série de solvants allant de non polaire à polaire et couvrant une large gamme de la dimension du paramètre de solubilité. Les sucres n'absorbent pas dans la région UV-visible, et les solutions saturées ont été analysées par une technique chromatographique récente couplée à un détecteur de diffusion de lumière évaporatoire et qui a montré sa capacité à déterminer la concentration en solution dans la plupart des solvants. Le Procédé Hansen modifié étendu a fourni de meilleurs résultats que l'approche originale. Les résultats suggèrent

que le procédé pourrait être étendu à la détermination des paramètres de solubilité partiels d'autres excipients pharmaceutiques non polymères.

Tous ces résultats ont permis par la suite de valider, ou d'invalidier, les différentes méthodes utilisées pour modéliser les équilibres de phases liquide-solide Ils ont également permis d'observer le comportement réel de chaque produit dans divers solvants organiques.

## **Chapitre 2**

### **Généralités sur la cristallisation**

#### **2.1 Introduction**

Les composés solides peuvent se dissoudre dans les liquides à des degrés variables, allant de l'obtention de solutions assez concentrées aux cas où la solubilité est pratiquement négligeable. Cependant un équilibre entre les phases liquides et solides a toujours lieu. Par conséquent la maîtrise de ce dernier est indispensable dans la conception et le développement de certains procédés de séparation tels que la cristallisation. La thermodynamique des équilibres de phases permet de représenter d'une manière assez précise ces équilibres, en adoptant certaines simplifications réalistes.

Ce chapitre comporte deux parties: la première considère les aspects théoriques de la thermodynamique qui gouverne les équilibres entre une phase solide et une autre liquide; la deuxième concerne surtout la cristallisation comme étant une opération unitaire essentiellement basée sur ces équilibres de phases solide-liquide.

#### **2.2 L'équilibre solide-liquide**

##### **2.2.1 Equation d'équilibre**

Similairement aux autres types d'équilibre de phases liquide-liquide et vapeur-liquide, l'équilibre thermodynamique solide-liquide est lui aussi régi par l'égalité des potentiels chimiques ou des fugacités. Ainsi, l'équation d'équilibre traduisant la solubilité d'un soluté 2 dans un solvant 1, peut s'écrire par l'égalité entre les fugacités du composé dans ces deux phases [31] :

$$\mu_i^\alpha(T, P, x_i^\alpha) = \mu_i^\beta(T, P, x_i^\beta), \quad \forall i \quad (2.1a)$$

ou

$$f_i^\alpha(T, P, x_i^\alpha) = f_i^\beta(T, P, x_i^\beta), \quad \forall i \quad (2.1b)$$

Avec :

$\mu_i^\alpha$  et  $\mu_i^\beta$  les potentiels chimiques du constituant  $i$  dans les phases  $\alpha$  et  $\beta$ , respectivement,

$f_i^\alpha$  et  $f_i^\beta$  les fugacités du constituant  $i$  dans les phases  $\alpha$  et  $\beta$ , respectivement,

$T$  et  $P$  la température et la pression du système,

$x_i^\alpha$  et  $x_i^\beta$ , les fractions molaires du constituant  $i$  dans les phases  $\alpha$  et  $\beta$ , respectivement.

Généralement dans la majorité des systèmes, la phase solide est considérée comme le soluté solide pur à l'état cristallisé. Dans ce cas, l'unique condition d'équilibre se réduit donc à la seule égalité des potentiels chimiques ou des fugacités du soluté dans la phase solide et la phase liquide en équilibre, d'où :

$$\mu_{\text{soluté}}^{\text{liquide}}(T, P, x_{\text{soluté}}^{\text{liquide}}) = \mu_{\text{soluté}}^{\text{solide}}(T, P) \quad (2.1c)$$

Ou

$$f_{\text{soluté}}^{\text{liquide}}(T, P, x_{\text{soluté}}^{\text{liquide}}) = f_{\text{soluté}}^{\text{solide}}(T, P) \quad (2.1d)$$

La fugacité du soluté dans le liquide peut être exprimée comme suit :

$$f_{\text{soluté}}^{\text{liquide}}(T, P, x_{\text{soluté}}^{\text{liquide}}) = \gamma_2 x_2 f_{\text{soluté(liquidesurfondu)}}^\circ \quad (2.2)$$

Avec :

$f_{\text{soluté(liquidesurfondu)}}^\circ$  : Fugacité du soluté pur dans le liquide surfondu, considérée arbitrairement comme un état standard et  $\gamma_2$  le coefficient d'activité du soluté dans le liquide.

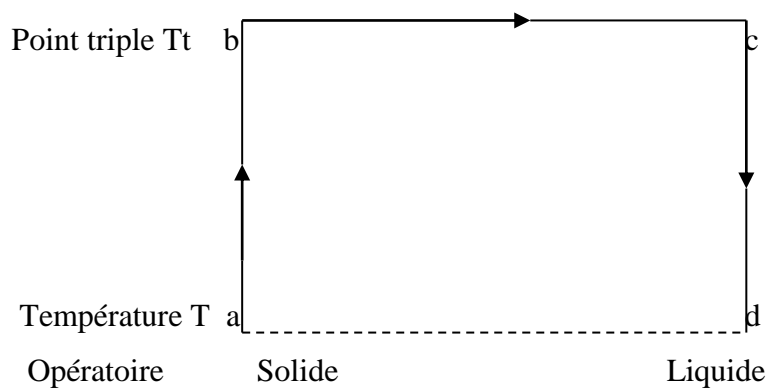
Il faut noter que cet état standard est hypothétique et dont les propriétés peuvent être calculées avec précision, particulièrement si la température de la solution n'est pas loin du point triple du soluté. C'est l'état le plus adéquat, bien que d'autres états puissent être aussi adoptés.

La substitution de l'équation (2.2) dans l'équation (2.1b), donne l'expression de la solubilité du soluté 2 dans le liquide suivante:

$$x_2 = \frac{f_{\text{soluté}}^{\text{solide}}(T, P)}{\gamma_2 f_{\text{soluté}}^{\circ}(\text{liquidesurfondu})} \quad (2.3)$$

L'équation 2.3 est l'équation de solubilité et il peut être noté qu'elle dépend du coefficient d'activité du soluté ainsi qu'un rapport de fugacité.

Pour le calcul du rapport  $\frac{f_{\text{soluté}}^{\text{solide}}(T, P)}{f_{\text{soluté}}^{\circ}(\text{liquidesurfondu})}$  une méthode basée sur le cycle thermodynamique montré par la figure (2.1) peut être simplement utilisée.



**Figure 2.1: Cycle thermodynamique**

La variation de l'énergie molaire de Gibbs pour le soluté en allant de l'état 'a' vers 'b' est reliée aux fugacités du solide et du liquide surfondu par la relation suivante :

$$\Delta g = RT \ln \frac{f_{\text{soluté}}^{\text{solide}}}{f_{\text{soluté}}^{\circ}(\text{liquidesurfondu})} \quad (2.4)$$

avec : R la constante universelle des gaz parfaits.

La variation de l'énergie de Gibbs est aussi reliée aux variations des enthalpies et des entropies par la relation classique suivante:

$$\Delta g_{a \rightarrow d} = \Delta h_{a \rightarrow d} - T \Delta S_{a \rightarrow d} \quad (2.5)$$

Le cycle thermodynamique montré par la figure (2.1) permet de calculer les variations des enthalpies et entropies de l'équation (2.5), en exploitant le fait que ce sont des fonctions d'état et donc leurs variations sont indépendantes du chemin suivi pour aller d'un

état vers un autre. Les variations de ces deux fonctions peuvent donc aussi être écrites comme suit :

$$\Delta h = \Delta h_{a \rightarrow d} + \Delta h_{a \rightarrow b} + \Delta h_{b \rightarrow c} + \Delta h_{c \rightarrow d} \quad (2.6a)$$

et

$$\Delta S = \Delta S_{a \rightarrow d} + \Delta S_{a \rightarrow b} + \Delta S_{b \rightarrow c} + \Delta S_{c \rightarrow d} \quad (2.6b)$$

Les équations (2.6a) & (2.6b) peuvent aussi être réécrites en fonction de la différence des capacités calorifiques du liquide et du solide  $\Delta c_p$  et de l'enthalpie de fusion comme suit :

$$\Delta h_{a \rightarrow d} = \Delta h_{T=T_i}^f + \int_{T_i}^T \Delta c_p dT \quad (2.7a)$$

$$\Delta S_{a \rightarrow d} = \Delta S_{T=T_i}^f + \int_{T_i}^T \frac{\Delta c_p}{T} dT \quad (2.7b)$$

avec  $\Delta c_p = c_{p(\text{liquide})} - c_{p(\text{solide})}$ .

Au point triple, l'entropie de fusion peut s'écrire :

$$\Delta S^f = \frac{\Delta h^f}{T_i} \quad (2.8)$$

En substituant les équations (2.5), (2.7a) & (2.7b) et (2.8) dans l'équation (2.4) et en supposant que  $\Delta c_p$  est constant dans l'intervalle allant T, l'expression suivante est obtenue :

$$\ln \frac{f_{\text{soluté}}^{\text{solide}}(T, P)}{f_{\text{soluté}}^{\circ}(\text{liquidesurfondû})} = \frac{\Delta h^f}{RT_i} \left( \frac{T_i}{T} - 1 \right) - \frac{\Delta c_p}{R} \left( \frac{T_i}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta c_p}{R} \ln \frac{T_i}{T} \quad (2.9a)$$

Les propriétés au point triple ne sont généralement pas connues [2]. Cependant le point triple est assez proche de la température de fusion normale (point de fusion) et donc  $T_i$  est remplacé par  $T_f$  dans l'équation (2.9a) pour donner l'expression suivante :

$$\ln \frac{f_{\text{soluté}}^{\text{solide}}(T, P)}{f_{\text{soluté}}^{\circ}(\text{liquidesurfondû})} = \frac{\Delta h^f}{RT_f} \left( \frac{T_f}{T} - 1 \right) - \frac{\Delta c_p}{R} \left( \frac{T_f}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta c_p}{R} \ln \frac{T_f}{T} \quad (2.9b)$$

L'équation (2.9b) donne le rapport  $\frac{f_{\text{soluté}}^{\text{solide}}(T, P)}{f_{\text{soluté}}^{\circ}(\text{liquidesurfondû})}$  des fugacités en fonction de

quantités mesurables.

Finalement, en substituant l'équation (2.9) dans l'équation (2.3), l'expression de la solubilité  $x_2$  du soluté dans le solvant est comme suit:

$$x_2 = \frac{\exp\left(\frac{\Delta h^f}{RT_f}\left(\frac{T_f}{T} - 1\right) - \frac{\Delta c_p}{R}\left(\frac{T_f}{T} - 1\right) + \frac{\Delta c_p}{R} \ln \frac{T_f}{T}\right)}{\gamma_2} \quad (2.10)$$

Le numérateur de l'équation (2.10) ne dépend que des propriétés du soluté pur et est totalement indépendant du solvant. Les interactions entre le soluté et le solvant sont prises en charge par le coefficient d'activité.

Généralement la pression n'a pas une grande influence sur l'équilibre de phases condensées liquide-solide. Cependant l'équation générale de la solubilité peut être écrite de la manière suivante :

$$\ln(x_i \gamma_i) = \frac{\Delta h^f}{R} \left( \frac{1}{T_f} - \frac{1}{T} \right) - \frac{\Delta c_p}{R} \left( \ln \frac{T_f}{T} - \frac{T_f}{T} + 1 \right) - \frac{\Delta V_p}{RT} (P - P_f) \quad (2.11)$$

$\Delta C_p$  et  $\Delta V_p$  Représentent les différences de capacité calorifique et de volume du liquide et du solide, respectivement.

Dans la plupart des cas, les effets de la pression et de la variation de capacité calorifique sur la solubilité sont négligeables. De plus les termes concernant la variation de la capacité calorifique lors de la fusion sont souvent négligés devant le terme lié à l'enthalpie de fusion [2]. L'équation générale de la solubilité devient donc :

$$\ln(x_i \gamma_i) = \frac{\Delta h^f}{R} \left( \frac{1}{T_f} - \frac{1}{T} \right) \quad (2.12)$$

### 2.2.1.1 Solubilité idéale

Dans le cas où les pressions de vapeur du solide pur et du liquide surfondu ne sont pas très importantes, elles peuvent remplacer les fugacités dans l'équation (2.3). En plus si la nature chimique du soluté ne diffère pas beaucoup de celle du solvant (liquide surfondu), le coefficient d'activité peut être pris égal à l'unité, pour donner l'expression de la solubilité idéale comme suit:

$$x_2 = \frac{P_{\text{soluté}}^{\text{solide}}(T, P)}{P_{\text{soluté}}^{\text{liquide surfondu}}} \quad (2.13)$$

Avec :

$p_{\text{soluté}}^{\text{solide}}$  et  $p_{\text{soluté(liquidesurfondu)}}^{\circ}$  les pressions de vapeur du solide pur et du liquide surfondu, respectivement.

L'expression de la solubilité idéale donnée par l'équation (2.13) est assez simple, mais la difficulté réside dans la détermination de la pression de vapeur du liquide surfondu. Cependant pour éviter ce problème, l'équation (2.9b) peut être utilisée mais avec un coefficient d'activité égal à l'unité pour donner :

$$\ln \frac{1}{x_2} = \frac{\Delta h^f}{RT_f} \left( \frac{T_f}{T} - 1 \right) - \frac{\Delta c_p}{R} \left( \frac{T_f}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta c_p}{R} \ln \frac{T_f}{T} \quad (2.14)$$

L'équation (2.14) permet d'estimer d'une manière raisonnable les solubilités des solides dans des liquides où les natures chimiques des deux composés sont assez similaires. Elle permet aussi de tirer les deux conclusions suivantes:

a) Pour un système soluté/solvant donné, la solubilité augmente avec la température. Le taux d'accroissement est proportionnel à la température de fusion et est pratiquement indépendant de cette température;

b) pour un solvant donné et à une température fixe, si deux solides ont des enthalpies de fusion similaires, le solide ayant la plus faible température de fusion a la plus grande solubilité. Similairement si deux solides ont la même température de fusion, celui ayant la plus faible enthalpie de fusion a la plus grande solubilité.

### 2.2.1.2 Solubilité non idéale

Généralement pour les molécules de composés non-électrolytes, les interactions solvant-soluté (responsables du pouvoir solubilisant du solvant) sont dues à la présence de forces électrostatiques, dispersives et chimiques. Même si la solution ne contient pas d'ions, les interactions électrostatiques peuvent être très importantes à cause de la polarité des molécules. En effet, une molécule électriquement neutre peut avoir un moment dipolaire non nul à cause de la répartition asymétrique des charges électriques. Les molécules de solvant et de solutés non polaires peuvent aussi interagir au moyen des forces dispersives (sous formes d'attractions et de répulsions). Ces interactions polaires ou dispersives sont responsables de la non-idéalité de la solution et affectent la solubilité à travers les coefficients d'activité [32].

Dans le cas des systèmes dont la nature et la taille des solutés et des solvants sont assez différentes, le coefficient d'activité diffère de l'unité. Il est généralement supérieur à



l'unité pour les solutions non polaires et aboutissant ainsi à une solubilité inférieure à celle d'une solution idéale. Par contre pour les cas où des forces polaires ou chimiques sont importantes, le coefficient d'activité est bien inférieur à l'unité, ce qui correspond à une grande solubilité.

L'importance du coefficient d'activité pour notre étude, nous a amené à dédier le chapitre suivant à la présentation détaillée des différents modèles thermodynamiques permettant son calcul.

## 2.2.2 Représentation graphique

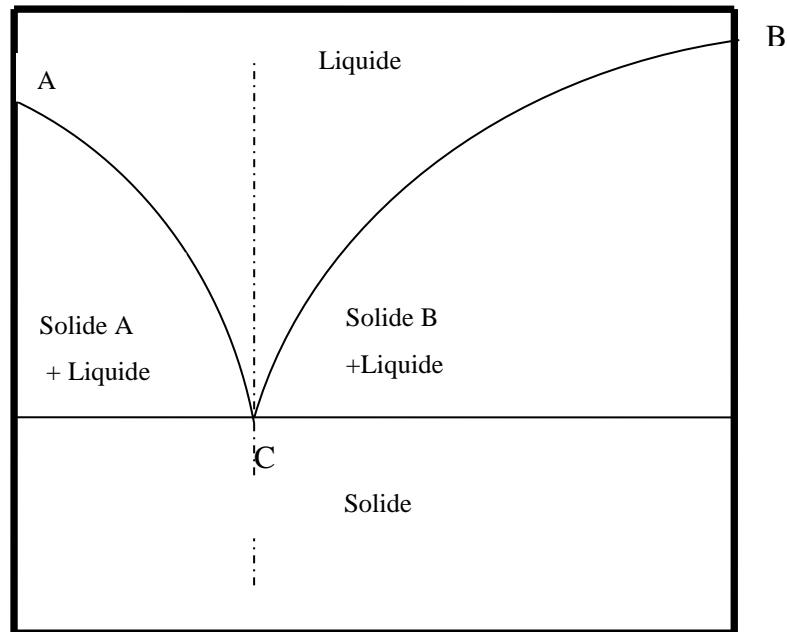
### 2.2.2.1 Systèmes binaires

Les diagrammes de phases sont utilisés pour illustrer les conditions d'équilibre entre les différentes formes ou phases d'une substance [33]. Ils servent aussi à déterminer les différents domaines de températures et de composition dans lesquels les phases coexistent.

Les conditions d'équilibre entre des phases solides et liquides pour un système binaire peuvent être considérées de deux points de vue. Si la solution liquide est en équilibre avec la phase solide du constituant présent en excès, le solvant solide, la solution est à son point de congélation et la courbe représentant la variation de la température d'équilibre avec la composition de la phase liquide est appelée la courbe de congélation. Par contre si la phase solide est en équilibre avec la solution de la substance présente en petite quantité (le soluté), la phase liquide est à saturation et la courbe représentant la variation de sa composition avec la température est appelée la courbe de solubilité.

Dans le cas où les deux constituants du système sont chimiquement similaires, il est assez difficile de distinguer entre le solvant et le soluté et les courbes représentant les conditions d'équilibre sont des courbes de congélation (solidification). Par contre si un des constituants diffère abondamment de l'autre ou s'il y a une grande différence dans les températures de fusion, dans ce cas il est possible de distinguer entre le soluté et le solvant et c'est la courbe qui représente la condition d'équilibre de phases.

A titre d'exemple le diagramme de phase d'un système composé de deux constituants A et B, est illustré par la figure 2.2 suivante:



**Figure 2.2 : Equilibre de phase solide-liquide pour un système binaire**

Si le mélange (A+B) est progressivement refroidi, un solide commence à se former et se sépare à la température de solidification qui dépend de la composition du mélange liquide. En rapportant la variation des températures de solidification avec les compositions du mélange allant de A pur à B pur, les deux courbes AC et BC sont obtenues, comme montré dans la fig (2.2). Pour la branche AC, c'est A qui se sépare du mélange, alors que pour la branche BC c'est B qui est en équilibre avec la solution. Par conséquent les courbes AC et BC représentent les conditions de température où des phases liquides de différentes compositions sont en équilibre avec les phases solides A et B, respectivement.

Au point d'intersection C, les deux phases solides sont en équilibres avec la même phase liquide. Le point C représente la température la plus basse à laquelle un mélange de solides A et B subira une fusion. C est connu comme étant le point eutectique.

A partir de ce dernier diagramme, il est possible d'examiner, pour un système donné, le comportement engendré par des processus de refroidissement et de chauffage.

Le même raisonnement peut être utilisé pour la courbe AC, où A est majoritaire. Les courbes AC et BC sont généralement connues comme les courbes liquidus.

### 2.2.2.2 Systèmes ternaires

Les équilibres liquide – solide ternaires mettent en jeu trois constituants : le solvant (1), le soluté (2), et le diluant (3). Pour ces systèmes se pose la difficulté de la représentation

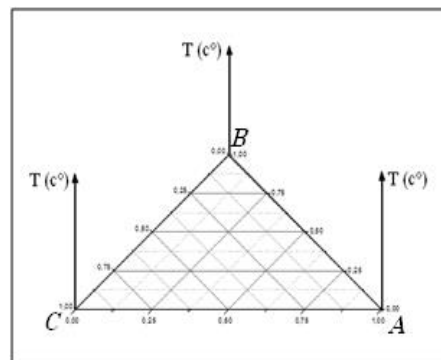
plane des résultats. Pour des équilibres liquide-solide, le nombre de degré de liberté maximal est 3 (selon la règle de phase de Gibbs) et donc un modèle de représentation tridimensionnelle peut être utilisé pour les compositions de systèmes en équilibre à différentes températures. Cependant la température est généralement fixée à une valeur donnée pour fournir une isotherme du diagramme de phases.

Différents modes de représentation existent pour les systèmes ternaires dont les plus couramment utilisés sont présentés et décrits comme suit :

### a) Représentation triangulaire

La procédure consiste à exploiter une propriété géométrique dans un triangle équilatéral où la somme des distances tracées perpendiculairement d'un point du plan du triangle vers chaque côté est toujours égale à la hauteur qui est considérée comme l'unité.

A titre d'illustration, la représentation triangulaire est assez intéressante pour des procédés faisant intervenir le procédé de cristallisation. En effet dans certains systèmes, cette dernière est provoquée en ajoutant un solvant dans lequel le soluté est moins soluble (anti solvant) que dans le solvant original. La présence de l'anti solvant déplace le système vers la région diphasique, tout en maintenant la température constante. Donc la représentation des données par le biais d'une représentation triangulaire, permet de définir les régions homogènes (une seule phase) et hétérogènes (plusieurs phase), pour un système donné.



**Figure 2.3 : Présentation du système ternaire en trois dimensions [34]**

### b) Représentation et projection

Les trois constituants A, B et C forment à une température élevée une seule phase ;  $V=3$  ( $c=3$ ,  $\varphi=1$ ). L'état d'un système est défini par trois variables, la température, et les variables de composition  $x_A$  et  $x_B$  (fraction molaire :  $\sum_{i=1}^n x_i = 1$ ) [5]. Les compositions  $x_A, x_B$  et  $x_C$  sont représentées avec la température par un point M dans l'espace et par projection sur le triangle (dans le plan) par un point M (figure 2.4a et figure 2.4b) [35].

Le seul inconvénient dans la représentation d'un diagramme de phase ternaire simple est la difficulté d'obtenir des informations quantitatives :

Deux solutions pour résoudre ce problème :

- Représentation en deux dimensions de la surface de liquidus ternaire sur le triangle de composition de base.
- Diagramme isotherme à deux dimensions qui indique les intersections planes isothermes avec les différentes surfaces (solidus, liquidus,...) [34].

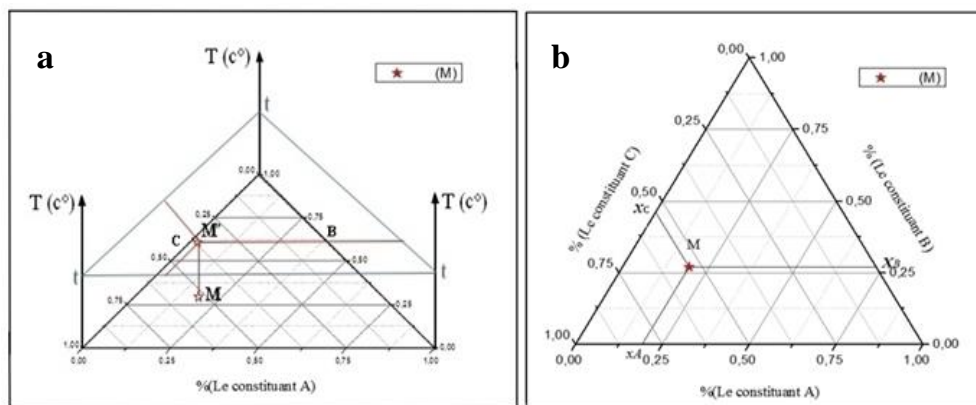


Figure 2.4 : Présentation d'un mélange ternaire (a: dans l'espace – b: dans le plan [35])

### c) Projection polytherme

La méthode consiste en une projection de différents traits sur le triangle de composition de base, comme montre la figure ci-dessous [34] [35].

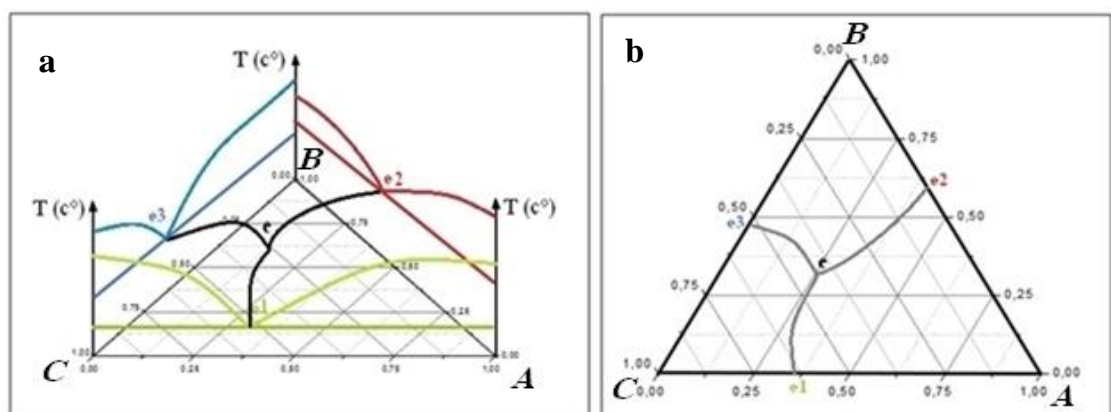


Figure 2.5 : Présentation d'un eutectique (a: en fonction de T - b: dans le triangle)

Dans cette figure ci-dessus [35] :

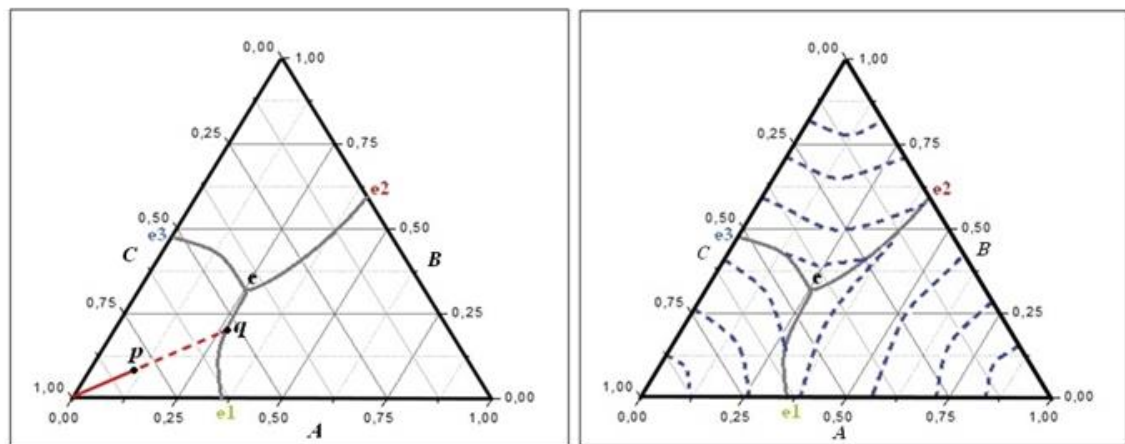
- point e1 : eutectique de système binaire (A-C).

- Point e2 : eutectique de système binaire (A-B).
- Point e3 : eutectique de système binaire (B-C).
- Point e : eutectique de système ternaire (A-B-C).

Si un liquide de composition x est refroidi :

- la solution liquide reste liquide jusqu'à que la température du système atteigne le liquidus.
- Au liquidus, le solide pur C commence à se cristalliser.
- En baissant la température, le solide C continue à se précipiter dans le liquide, la phase liquide est réduite en C et la composition du liquide change tout au long de la ligne pq.
- Au point p, la seconde phase apparaît, et la composition du liquide change tout au long de la ligne pe jusqu'à qu'elle atteigne le point e, où A et C cristallisent.
- Au point e, les phases A, B et C cristallisent et la température reste constante jusqu'à l'épuisement de tout le liquide.

La projection polytherme des lignes de température constantes du système ternaire simple ABC est représentée par la fig (2.5b), ces lignes sont nommées les liquidus isothermes.



**a** changement de la composition  
du liquide suivant la ligne pq.

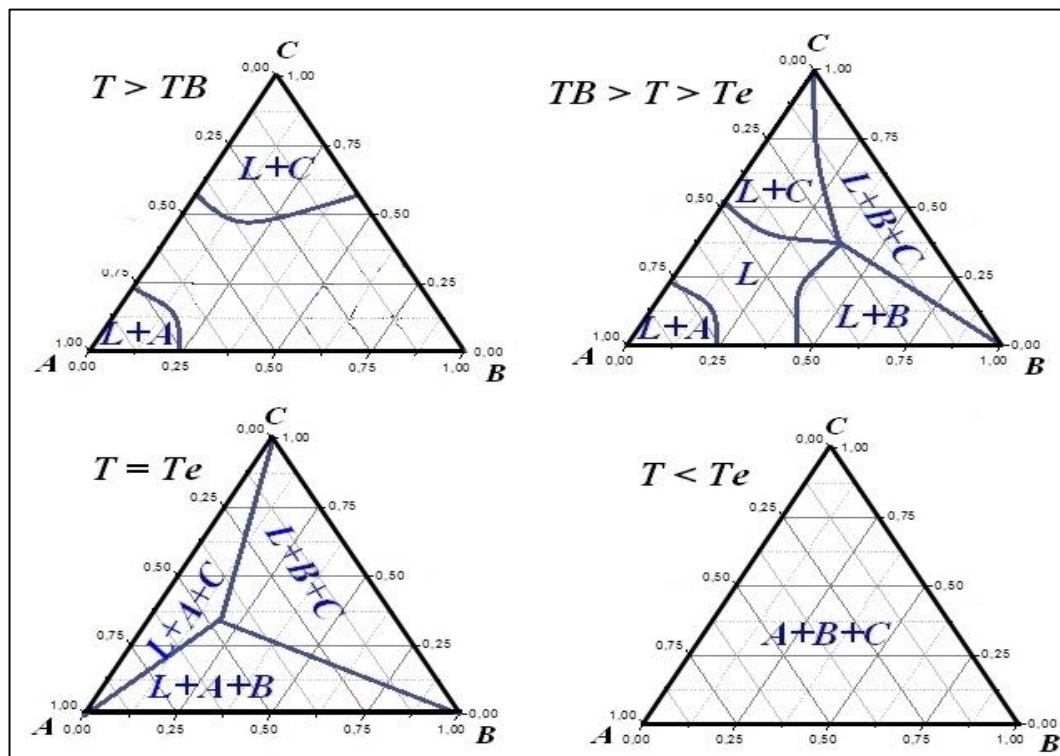
**b** Projection polytherme  
ligne du liquidus.

**Figure 2.6 : Projection polytherme**

#### **d) Coupes isothermes du diagramme ternaire simple**

Pour obtenir une coupe plane dans un diagramme ternaire, on peut fixer la température (coupe isotherme) [36]. La figure ci-dessous 2.7 montre les coupes isothermes aux différentes températures [34, 35].

- $T > TB$  :  $T$  est inférieur aux températures de fusion de A et C et supérieure à la température de fusion de B. Il y a apparition de trois phases : la phase liquide et les deux phases : liquide + cristaux de A ( $L+A$ ) et liquide + cristaux de C ( $L+C$ ).
- $TB > T > Te$  ;  $Te_3 < T$  ;  $Te_1 < T$  ;  $Te_2 > T$  :  $T$  est inférieur à la température de fusion de B et supérieure à la température eutectique ternaire  $e$ . Il y a apparition de la phase ternaire : liquide + cristaux de A et de B et apparition de la phase binaire liquide+ cristaux de B ( $L+B$ ).
- $T = Te$  :  $T$  est égal à la température eutectique ternaire  $e$ . Il y a apparition des trois phases : ( $L+A+C$ ), ( $L+ A+B$ ) et ( $L+B+ C$ ).
- $T < Te$  :  $T$  est inférieur à la température eutectique ternaire  $e$ . Il y a apparition des trois phases solides A, B et C [34, 35].



**Figure 2.7 : Coupes isothermes du diagramme ternaire simple**

**A-B-C à différentes températures.**

#### e) Courbe de distribution

C'est un autre mode de représentation qui consiste à porter les fractions molaires ou massiques du soluté dans la phase de l'extrait en ordonnées et les fractions molaires ou massiques du solvant dans la phase du raffinat en abscisses.

La distribution d'un soluté entre les deux phases à l'équilibre est donnée par le coefficient de partage ou de distribution, cette grandeur est définie comme le rapport des teneurs respectives en soluté dans l'extrait et le raffinat quand l'équilibre est réalisé.

Ce coefficient varie avec la nature des constituants dans le mélange, la concentration et la température, et il est peu influencé par la pression et est donné comme suit :

$$K = \frac{X_{23}}{X_{21}} \quad (2.15)$$

### 2.2.3 Méthodes expérimentales de détermination des diagrammes de phases

D'après les équations présentées ci-dessus concernant les équilibres liquide-solide, il ressort que trois paramètres sont quasiment nécessaires pour leur détermination. Il s'agit de la température de fusion, de l'enthalpie de fusion et de la variation de la capacité calorifique au cours de la fusion. Différentes méthodes existent pour l'obtention de ces quantités, mais la calorimétrie demeure la plus fiable.

En effet l'analyse thermique différentielle (Differential Scanning Calorimetry (DSC)) permet de déterminer en même temps la température de fusion, l'enthalpie de fusion et la capacité calorifique pour un échantillon du solide considéré. Elle est basée sur l'étude des phénomènes thermiques (fusion, gélatinisation, dilatation thermique, conductibilité électrique, variation des paramètres cristallographiques, etc.) ayant lieu dans un échantillon de par les variations de températures (chauffé ou refroidissement) subies d'une façon régulière (vitesse). Par exemple au cours de la fusion d'un solide, le processus est endothermique où une quantité de chaleur assez importante est absorbée. La température de fusion est représentée par un pic dans un graphe représentant la variation du flux de chaleur fourni avec la température. L'aire de surface délimitée par le pic représente la quantité de chaleur totale fournie pour la fusion de masse de l'échantillon solide, d'où l'enthalpie de fusion.

Les méthodes expérimentales souvent utilisées dans la détermination des diagrammes de phases visent soit à déterminer les températures de changement de phases et/ou d'équilibre triphasé, soit à déterminer la nature et la composition des phases en présence.

La détermination de la nature et de la composition des phases en présence est généralement effectuée au moyen de la diffraction des rayons X, de la microscopie électronique à balayage couplée à la microanalyse et des méthodes métallographiques usuelles. La métallographie quantitative permet de mesurer les fractions volumiques des phases présentes.

## 2.3 Généralités sur la cristallisation

De par l'importance des équilibres de phases solide-liquide dans la cristallisation, il est peut être utile de discuter brièvement cette opération.

En effet la cristallisation en solution est un procédé de séparation et de purification assez répandu dans l'industrie chimique. Un de ses principaux rôles est la production de cristaux tout en contrôlant leurs propriétés. Ainsi, la distribution de taille, la morphologie, la pureté, la structure cristalline (polymorphe, solvants...), la densité, la viscosité et la filtrabilité des suspensions doivent être maîtrisées par ce procédé [1].

### 2.3.1 La solubilité

La solubilité d'un soluté A dans un solvant S est la concentration maximale pouvant être obtenue dans la solution par dissolution de A dans S, à une température donnée. La solution correspondante est dite saturée ou à saturation.

La solubilité s'exprime en g/L ou en mol/L [37].

### 2.3.2 Sursaturation – métastabilité

En solution, la force motrice de la cristallisation est la sursaturation [2], qui définit l'état d'un mélange binaire soluté/solvant dont la concentration en soluté dépasse l'équilibre par la relation :

$$\mu - \mu^* = RT \ln \frac{a_i}{a_i^*} = RT \ln \frac{\gamma_i x_i}{\gamma_i^* x_i^*} = RT \ln(S) \quad (2.16)$$

Avec :

$\mu$ : le potentiel chimique de la solution,

$\mu^*$  : le potentiel standard à T=25°C et P=1 atm

$a_i$  l'activité du composé i,

$x_i$  la fraction molaire du soluté et  $\gamma_i$  son coefficient d'activité.

S représente la sursaturation définie comme étant le rapport entre l'activité à l'équilibre et celle du soluté en solution.

Par définition si :

- S = 1, la solution est dite saturée: implique l'équilibre thermodynamique.
- S > 1, elle est sursaturée : implique l'existence de formes solides
- S < 1 la solution est sous-saturée : implique une redissolution des cristaux



Une solution sursaturée est métastable, c'est-à-dire qu'une faible perturbation peut engendrer un changement d'état vers un état final stable.

La raison principale pour laquelle les solutions sursaturées sont métastables est surtout le fait qu'à l'équilibre, des cristaux ne se forment pas spontanément. Ceci peut être expliqué par le phénomène de nucléation qui est discuté ci-dessous.

Pour arriver à un état de sursaturation, plusieurs méthodes sont possibles :

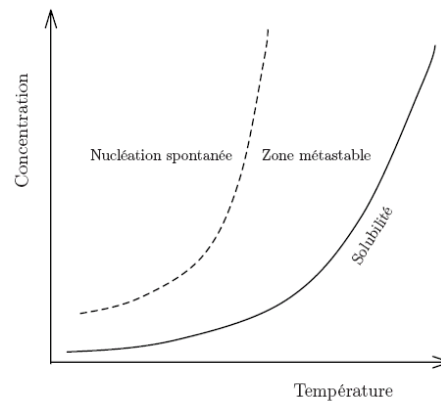
Diminution de la température, évaporation du solvant, adjonction d'un anti solvant, addition d'un agent relargant, ou par réaction chimique pour produire un produit insoluble.

Le choix d'une de ces méthodes pour initier la cristallisation est généralement fortement lié à l'allure de la courbe de solubilité [2].

### 2.3.3 La nucléation et ses différents types

La nucléation est l'initiation du processus de cristallisation, se traduisant par la naissance d'un nouveau cristal [38]. Les solutions sursaturées présentent une zone métastable dans laquelle la nucléation n'est pas spontanée. Il faut augmenter le niveau de sursaturation pour que la solution atteigne un état dans lequel la nucléation spontanée devient possible. Cet état de sursaturation détermine la limite de la zone métastable. La figure (2.8) illustre les domaines du diagramme concentration – température, montrant la zone métastable pour un système soluté – solvant donné.

La connaissance de la largeur de la zone métastable est très importante en cristallisation car elle permet d'une part de définir la marge de manœuvre du procédé, et d'autre part d'avoir des informations précises sur les mécanismes de nucléation prédominants dans un système donné. Cependant, cette largeur de zone métastable est grandement influencée par l'état de la solution, la vitesse de refroidissement, les impuretés, la concentration, etc... . Deux principaux mécanismes de nucléation ont été identifiés: la nucléation primaire qui se produit en l'absence de cristaux et la nucléation secondaire qui est induite par la existence de cristaux ainsi que par leurs interactions avec l'environnement (parois, agitateur, sonde. . .).



**Figure 2.8 : Diagramme concentration – température pour un système soluté – solvant donné**

Il existe deux types de nucléation: la nucléation primaire qui peut être homogène ou hétérogène et la nucléation secondaire.

### 2.3.3.1 Nucléation primaire

- **Nucléation primaire homogène**

La nucléation est dite homogène lorsque la cristallisation se produit dans un milieu dépourvu de toute particule, Cette absence de tout corps étranger (poussières, impuretés,...) est rare en pratique [39]. La théorie classique de nucléation [40] considère le mécanisme de nucléation homogène comme étant le résultat de réactions biomoléculaires qui mènent à la formation d'agrégats moléculaires qui, s'ils atteignent une taille suffisamment importante prend la forme d'un nucleus.

- **Nucléation primaire hétérogène**

En pratique, lors de la cristallisation, des impuretés peuvent initier la nucléation primaire. On parle alors de nucléation primaire hétérogène. Dans ce cas, les nucleus se forment sur les parois ou sur des particules solides flottant dans la solution. La présence de ces corps étrangers dans la solution sursaturée réduit la barrière énergétique nécessaire à la nucléation. La nucléation hétérogène a lieu à un degré de sursaturation plus faible que pour les systèmes homogènes.

### 2.3.3.2 Nucléation secondaire

La nucléation secondaire a lieu lorsque des cristaux sont présents ou ajoutés dans la solution. Elle dépend fortement des conditions de cristallisation (Sursaturation, Viscosité de la solution, Conditions hydrodynamiques, agitation en particulier) [38].

Et suivant l'origine elle est apparente, réelle ou de contact.

- **Nucléation secondaire apparente**

Dans ce cas, il n'y a pas réellement formation de germes, mais la nucléation a lieu lorsque des cristallites ou des agglomérats de la surface du cristal ou de son voisinage se détachent.

La vitesse de la nucléation secondaire apparente ne dépend ni de la sursaturation ni des conditions hydrodynamiques

- **Nucléation secondaire réelle**

C'est la formation des noyaux à partir de la solution (mécanismes similaires à ceux observés lors de la nucléation primaire), Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer ce mécanisme [41, 39].

- **Nucléation secondaire de contact**

Elle est largement plus étudiée que les deux autres types [42, 43]. Le contact entre un cristal et d'autres surfaces (cristal, agitateur, parois..) provoque la formation de noyaux par modification des énergies d'interaction [44, 39]. Il s'agit du mécanisme de nucléation secondaire prépondérant dans la cristallisation de soluté modérément ou hautement soluble.

### 2.3.4 Le temps d'induction

Le temps d'induction est défini comme étant la période qui s'écoule entre la création de la sursaturation et l'apparition du premier noyau détectable. Ce temps est souvent utilisé comme une mesure macroscopique simple de la cinétique de nucléation. En faisant l'hypothèse que le mécanisme de formation des premiers noyaux est contrôlé principalement par la vitesse de nucléation [45], en 1993 J, Mullin propose comme hypothèse simple que le temps d'induction est inversement lié à la vitesse de nucléation [46, 1]:

$$\frac{1}{t_{ind}} \propto \exp\left(-\frac{16\pi\sigma^3 v^2}{3(kT)^3 (\ln S)^2}\right) \quad (2.17)$$

### 2.3.5 Croissance cristalline

Lorsqu'il se forme un noyau stable de taille supérieure à la taille critique, il continue à croître. Sa croissance se poursuit tant que le milieu reste sursaturé. La croissance cristalline est un phénomène complexe qui fait intervenir deux étapes essentielles : la diffusion des espèces et leur rencontre pour former la structure cristalline. Une fois que la

nucléation a lieu, la croissance est rapide. Les auteurs ont toujours supposé que la vitesse globale de formation est proportionnelle à la vitesse de la croissance. Ceci d'autant plus que la croissance est un phénomène détectable expérimentalement, contrairement à la nucléation qui reste un phénomène microscopique [47].

### **2.3.6 Cristallisation en présence d'un co-soluté**

Dans le cas d'une purification par cristallisation on ajoute souvent un autre soluté dans la solution appelé co-soluté.

## Chapitre 3

### Modèles thermodynamiques des équilibres de phases

#### 3.1 Introduction

Le coefficient d'activité est un paramètre fondamental qui caractérise la non idéalité d'un mélange, permettant ainsi le calcul des différents types d'équilibres de phases. Il décrit l'écart entre les interactions ayant lieu entre mêmes espèces et entre espèces différentes, dans une phase condensée. Selon sa valeur, différents cas peuvent avoir lieu.

La majorité des modèles d'estimation du coefficient d'activité est basée sur l'expression de l'énergie libre d'excès d'un mélange tel que décrit comme suit :

#### 3.2 Différents modèles de calcul du coefficient d'activité

Tel que mentionné plus haut, ces modèles sont élaborés afin de tenir compte des non-idéalités des mélanges liquides par l'intermédiaire du coefficient d'activité  $\gamma_i$ .

Toutes les corrélations des modèles d'activité se basent sur la fonction d'énergie molaire d'excès de Gibbs d'un mélange réel, qui comme son nom l'indique est la différence entre l'énergie libre d'un mélange et celle correspondante au cas idéal, à la même température et pression. Elle est donnée par :

$$g^E(T, P, x) = g(T, P, x) - g^{id}(T, p, x) = RT \sum_{i=1}^N x_i \ln \gamma_i(T, P, x) \quad (3.1)$$

Avec :  $g$ ,  $g^{id}$  et  $g^E$  les énergies libres molaires du mélange, idéale et d'excès, respectivement.

Le coefficient d'activité est donné par la relation suivante :

$$RT \ln \gamma_i = \frac{\partial g^E}{\partial x_i} \quad (3.2)$$

avec  $R$  la constante des gaz parfaits,  $T$  La température,  $\gamma_i$  le coefficient d'activité du constituant  $i$ ,  $g^E$  l'énergie libre molaire d'excès et  $x_i$  la fraction molaire du constituant  $i$

Différents modèles proposent diverses représentations de l'énergie d'excès de Gibbs en fonction de la concentration à température constante pour des mélanges liquides non idéaux. Ces modèles requièrent un certain nombre de paramètres qui ne sont pas toujours disponibles dans la littérature et donc doivent être déterminés ou ajustés à partir de données obtenues expérimentalement [50].

Ces modèles vont des plus anciens, tels que ceux de Margules et van Laar, aux plus complexes et plus récents tels que ceux de Wilson, NRTL, UNIQUAC et UNIFAC qui sont plus précis et surtout peuvent prendre en charge le cas des mélanges à plusieurs constituants ne nécessitant que des paramètres binaires.

### 3.2.1 Les modèles semi-prédictifs

Les modèles semi-prédictifs nécessitent des données expérimentales à partir desquelles, généralement des paramètres d'interaction sont déterminés permettant d'étendre leur utilisation à différentes conditions opératoires, notamment la température.

Parmi les modèles empiriques, on trouve des équations classiques pour calculer l'enthalpie libre d'excès. Certains sont décrits comme suit :

#### 3.2.1.1 Modèle de Van Laar

L'équation de van Laar est l'une des plus anciennes équations développées par Johannes Van Laar au début des années 1910 à partir de l'équation de van der Waals [51]. Elle permet de décrire les systèmes binaires, où l'expression de l'énergie libre d'excès de Gibbs est donnée comme suit [52, 53]:

$$g^E = RT \frac{A_{12}A_{21}X_1X_2}{A_{12} \cdot X_1 + A_{21} \cdot X_2} \quad (3.3)$$

Les coefficients d'activité peuvent être calculés à partir des relations suivantes [52, 53]:

$$\ln \gamma_1 = \frac{A_{12}}{\left[1 + \frac{A_{12} \cdot X_1}{A_{21} \cdot X_2}\right]^2} \quad (3.4a)$$

$$\ln \gamma_2 = \frac{A_{21}}{\left[1 + \frac{A_{21} \cdot X_2}{A_{12} \cdot X_1}\right]^2} \quad (3.4b)$$

Ces deux équations donnent les variations des coefficients d'activité dans un mélange binaire, en fonction de la composition et les paramètres ajustables  $A_{12}$  et  $A_{21}$  qui sont fonction de la température, d'où [52]:

$$\lim_{X_1 \rightarrow 0} \ln \gamma_1^\infty = \ln \gamma_1 = A_{12} \quad (3.5a)$$

$$\lim_{X_2 \rightarrow 0} \ln \gamma_2^\infty = \ln \gamma_2 = A_{21} \quad (3.5b)$$

Avec :  $\gamma_1^\infty$  et  $\gamma_2^\infty$  les coefficients d'activité à dilution infinie, des constituants 1 et 2, respectivement.

- **Domaine d'application** : l'équation de van Laar est applicable pour le calcul du coefficient d'activité et son application est limitée essentiellement aux constituants non ou peu polaires [52].

### 3.2.1.2 Modèle de Margules

Pour un mélange binaire l'énergie libre d'excès est une fonction de  $x_1$  définie sur l'intervalle de [0,1] et nulle aux bornes [52]. La fonction la plus simple qui répond à cette condition est comme suit [51, 52, 54]:

$$\frac{g^E}{RT} = B \cdot x_1 \cdot x_2 \quad (3.6)$$

$$A = (A_{12} \cdot x_1 + A_{21} \cdot x_2) \quad (3.7)$$

A est un paramètre ajustable déterminé de façon à représenter au mieux les données expérimentales [54].

Pour un système binaire, le coefficient d'activité peut être obtenu à partir de [51, 52, 54]:

$$\ln \gamma_1 = x_2^2 [A_{12} + 2x_1 (A_{21} - A_{12})] \quad (3.8a)$$

$$\ln \gamma_2 = x_1^2 [A_{21} + 2x_2 (A_{12} - A_{21})] \quad (3.8b)$$

avec:  $A_{12}$  et  $A_{21}$  les constantes d'interaction de Margules qui sont liées aux coefficients d'activité à dilution infini par les relations (3.5a) et (3.5b).

Les équations de van Laar et Margules sont pratiquement équivalentes, mais d'une manière générale, l'usage d'équation de van Laar est plus courant [52].

- **Domaine d'application** :cette équation est valable uniquement pour les mélanges simples où les constituants possèdent des natures chimiques et des tailles moléculaires similaires [52, 53]. C'est un modèle simple limité en général aux systèmes binaires [6] et utilisé pour les équilibres (liquide-vapeur) et (liquide-liquide) [54] dont la détermination du coefficient d'activité  $\gamma_i$ , peut être aussi exploitée pour le calcul des systèmes ternaires [51].

### 3.2.1.3 Modèle de Wilson

Le modèle semi-théorique de Wilson [6, 55, 56] est fondé sur le concept de composition locale (1964) [5]. Cette équation est actuellement l'une le souvent recommandée [52] et s'applique correctement aux mélanges s'écartant beaucoup de l'idéalité. Le modèle de Wilson ne requiert que deux paramètres ajustables par système binaire et l'énergie d'excès molaire de Gibbs est exprimée comme suit:

$$\frac{g^E}{RT} = -\sum_{i=1}^n x_i \ln \left[ \sum_{j=1}^n \Lambda_{ij} \cdot x_j \right] \quad (3.9)$$

$$\text{avec : } \Lambda_{ij} = \frac{V_i}{V_j} \cdot \exp \left[ -\frac{(\lambda_{ij} - \lambda_{ii})}{RT} \right] \text{ et } \Lambda_{ii} = 1 \quad (3.10)$$

$\Lambda_{ij}$  : Paramètre d'interaction de Wilson, supposé indépendant de la composition et de température,  $V_i, V_j$  Sont les volumes molaires à température donnée des constituants i et j purs et  $(\lambda_{ij} - \lambda_{ii})$  est un terme d'énergie d'interaction entre une molécule du constituant i et une autre molécule du constituant j.

Le coefficient d'activité est donné comme suit [53]:

$$\ln \gamma_i = 1 - \ln \left[ \sum_{j=1}^N x_j \cdot \Lambda_{ij} \right] - \sum_{K=1}^N \frac{x_K \cdot \Lambda_{Ki}}{\sum_{j=1}^N x_j \cdot \Lambda_{Kj}} \quad (3.11)$$



L'écart des paramètres  $\Lambda_{ij}$  par rapport à l'unité donne une indication sur la non-idéalité de la solution:

- Lorsque  $\Lambda_{12} = \Lambda_{21} = 1$ , la solution est idéale ;
- Si  $\Lambda_{12}$  et  $\Lambda_{21}$  sont plus grands que 1. La solution présente un écart négatif par rapport à l'idéalité ( $g^E < 0$ ) ;
- Si  $\Lambda_{12}$  et  $\Lambda_{21}$  sont plus petits que 1, l'écart est positif ( $g^E > 0$ ) [51].
- **Domaine d'application** : Ce modèle permet la prise en compte d'un mélange de particules qui diffèrent non seulement par leurs tailles mais aussi par leurs propriétés énergétiques [5]. L'utilisation de ce modèle pour les liquides partiellement miscibles nécessite l'introduction d'un troisième paramètre, de surcroît, il n'est pas possible d'obtenir un maximum ou un minimum du coefficient d'activité tel que dans le cas de certains mélanges [5, 55].

### 3.2.1.4 Modèle de NRTL (Non Random Two Liquids)

L'équation de NRTL a été proposée par J. M. Prausnitz et H. Renon (1968) [51]. Le nom donné à cette équation «Non Random Two Liquids» [53] résume les bases sur lesquelles elle est fondée. Un mélange binaire est assimilé à un ensemble de cellules centrées sur l'un ou l'autre des constituants, tenant compte du fait que les plus proches voisins du centre d'attraction se répartissent de manière non aléatoire, en fonction des interactions moléculaires, introduisant ainsi des fractions molaires locales. Ce modèle peut être généralisé à un mélange d'ordre supérieur à 2 [52].

Ce modèle moléculaire considère, pour un mélange de  $n$  constituants,  $n$  cellules élémentaires différentes selon la molécule occupant son centre [57].

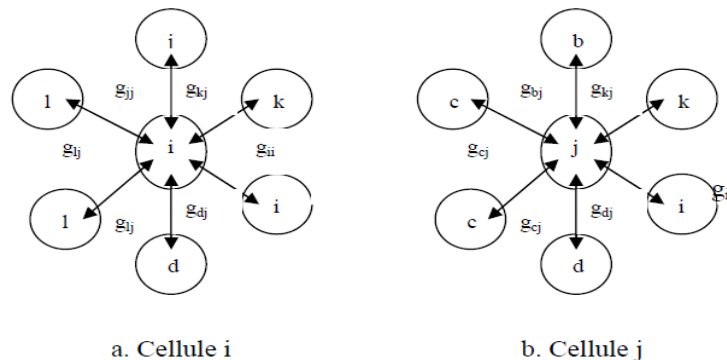


Figure 3.1 : Cellule élémentaire d'un mélange à  $n$  constituants.

Désignant par  $x_{ii}, x_{ji}, x_{ki}, \dots$ , les fractions molaires locales des constituants  $i, j, k, \dots$ , autour d'une molécule centrale  $i$ , on suppose qu'elles sont liées par la relation [52] [53]:

$$\frac{x_{ji}}{x_{ii}} = \frac{x_j}{x_i} \exp \left[ -\alpha_{ji} \cdot \frac{(g_{ji} - g_{ii})}{RT} \right] \quad (3.12)$$

Avec :

$x_j$  et  $x_i$  sont les fractions molaires de  $j$  et  $i$  dans le mélange.

$g_{ji}$  et  $g_{ii}$  sont les paramètres d'enthalpie libre caractérisant les interactions  $j-i$  et  $i-i$ .

$\alpha_{ji}$  Caractérise la répartition non aléatoire des molécules  $j$  autour de la molécule centrale  $i$ .

Donc pour un mélange à  $n$  constituants :

$$\frac{g^E}{RT} = \sum_{i=1}^N x_i \frac{\sum_{j=1}^N x_j G_{ji} \tau_{ji}}{\sum_{k=1}^N G_{ki} x_k} \quad (3.13)$$

où  $G_{ji} = \exp(-\alpha_{ji} \tau_{ji})$  avec  $\alpha_{ji} = \alpha_{ij}$  et  $\tau_{ji} = \frac{g_{ji} - g_{ii}}{RT}$

Dans cette expression, on dispose de trois paramètres ajustables par binaire (i) - (j):  $\tau_{ij}, \tau_{ji}, \alpha_{ij}$ . En fait, une valeur  $\alpha_{ij} = 0.2$  convient dans la plupart des cas. On pourra donc la plupart du temps se limiter à ajuster  $\tau_{ij}$  et  $\tau_{ji}$  pour chaque binaire.

Le calcul du coefficient d'activité à partir de l'équation NRTL ne présente aucune difficulté particulière, même s'il est un peu laborieux, et conduit à :

$$\ln \gamma_i = \frac{\sum_{j=1}^N \tau_{ji} G_{ji} x_j}{\sum_{k=1}^N G_{ki} x_k} + \frac{\sum_{j=1}^N x_j G_{ij}}{\sum_{k=1}^N G_{kj} x_k} \left[ \tau_{ji} - \frac{\sum_{l=1}^N x_l \tau_{lj} G_{lj}}{\sum_{m=1}^N G_{mj} x_m} \right] \quad (3.14)$$

- **Domaine d'application :** L'équation NRTL permet de bien représenter le comportement de mélanges divers, même fortement non-idéaux [57]. De plus, elle permet de prédire de façon relativement fiable le comportement des systèmes multi-constituants à partir de l'ajustement des paramètres binaires basés sur les données expérimentales [58].

L'équation NRTL présente l'avantage d'avoir un nombre approprié de paramètres (à une température donnée) pour une bonne représentation des fortes déviations à l'idéalité,

incluant les équilibres liquide-liquide, pour tout type de systèmes. Son extension aux mélanges multi-composants ne nécessite pas de paramètres supplémentaires mais uniquement des paramètres pour des interactions binaires qui nécessitent d'être connus afin d'estimer la propriété de n'importe quel mélange [5]. Elle permet aussi la détermination des enthalpies des mélanges.

### 3.2.1.5 Modèle UNIQUAC (Universal Quasi-chemical Activity Coefficient)

Le modèle UNIQUAC fût proposé peu de temps après le modèle NRTL, et développé par Abrams et Prausnitz (1975) [59]. Il comprend fondamentalement une partie combinatoire, essentiellement due aux différences de taille et de forme de molécules (effets entropiques) dans le mélange, et une partie résiduelle qui dépend des propriétés des composants purs et aussi des paramètres d'interactions (terme enthalpique) binaires [59].

Ce modèle est basé sur l'hétérogénéité des solutions à petite échelle et fait intervenir le concept de composition locale [9, 7]. Les interactions entre chaque constituant dépendent de deux paramètres moléculaires de volumes et de surfaces,  $r$  et  $q$ , respectivement [59].

L'énergie libre molaire d'excès est donnée par l'expression suivante :

$$\frac{g^E}{RT} = \sum_i x_i \ln \frac{\Phi_i}{x_i} + \frac{z}{2} \sum_i q_i x_i \ln \frac{\Theta_i}{\Phi_i} - \sum_i q_i x_i \ln \left( \sum_j \Theta_j \tau_{ji} \right) \quad (3.15)$$

L'expression du coefficient d'activité est décomposée en un terme combinatoire et un terme résiduel [9] :

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^C + \ln \gamma_i^R \quad (3.16)$$

Avec

$$\ln \gamma_i^C = \ln \left( \frac{\Phi_i}{x_i} \right) + \frac{Z}{2} q_i \ln \left( \frac{\Theta_i}{\Phi_i} \right) + l_i - \frac{\Phi_i}{x_i} \sum_j x_j l_j \quad (3.16a)$$

$$\ln \gamma_i^R = q_i \left[ 1 - \ln \left( \sum_j \Theta_j \cdot \tau_{ji} \right) - \sum_j \frac{\Theta_j \cdot \tau_{ji}}{\sum_k \Theta_k \cdot \tau_{kj}} \right] \quad (3.16b)$$

Où

$$l_i = \frac{z}{2} \cdot (r_i - q_i) - (r_i - 1); z = 10 \quad (3.16c)$$

$r_i$  et  $q_i$  : sont les paramètres des constituants purs, qui représentent les mesures de volumes moléculaires de van der Waals et les aires de surface moléculaire.

$Z$  : Nombre de coordination, compris entre 6 et 12, a relativement peu d'influence sur  $\ln \gamma_i$ . Il est généralement pris égal à 10 pour le calcul [9].

$\theta_i$  et  $\Phi_i$  : Sont les fractions superficielles et volumiques des constituants purs. Elles sont déterminées, respectivement, à partir de volumes et de surfaces moléculaires de van der Waals. Qui sont exprimés comme suit [5]:

$$\Theta_i = \frac{q_i \cdot x_i}{\sum_j q_j \cdot x_j} \quad (3.16d)$$

$$\Phi_i = \frac{r_i \cdot x_i}{\sum_j r_i \cdot x_j} \quad (3.16e)$$

Les paramètres d'interactions binaires,  $\tau_{ij}$ , interviennent uniquement dans le terme de contribution enthalpique du modèle UNIQUAC [60], ils doivent être estimés à partir des données expérimentales d'équilibre de phase [8]. Ils sont souvent dépendants de la température et doivent être introduits de la manière suivante:

$$\tau_{ji} = \exp - \left[ \frac{U_{ji} - U_{ii}}{RT} \right] \quad (3.17)$$

avec:  $U_{ji} = U_{ij}$  ;  $\tau_{ji} \neq \tau_{ij}$

Ce paramètre exprime l'énergie intermoléculaire.

- **Domaine d'application** : Ce modèle est très utilisé pour traiter les équilibres entre phases et fournit une bonne représentation des équilibres liquide-vapeur et liquide-liquide contenant une variété de non-électrolytes tels que les hydrocarbures, cétones, esters, eau, amines, alcools, nitriles [5, 7]. Il est également appliqué pour des mélanges de liquides polaires et non polaires [7].

### 3.2.2 Les modèles prédictifs

En chimie ou en génie des procédés, il est souvent nécessaire d'obtenir des informations sur les coefficients d'activité de solutions pour lesquelles peu, voire pas, de données sont disponibles. Dans l'optique de permettre des estimations qui ne nécessitent pas beaucoup de données expérimentales, des modèles dits prédictifs ont été développés [2]. Les

plus utilisés d'entre eux sont certainement des modèles de contribution de groupes comme UNIFAC et ses différentes modifications.

### 3.2.2.1 Modèle UNIFAC (UNIQUAC Functional Group Activity Coefficients)

Actuellement, les modèles de contribution de groupes sont les plus utilisés pour calculer les coefficients d'activité [61]. Le modèle UNIFAC a été proposée par Fredenslund et al (1975) à partir du modèle UNIQUAC [9].

Les modèles de contribution de groupes ont le grand avantage de ne pas nécessiter de données expérimentales pour leur utilisation, mais plutôt des paramètres d'interaction qui sont calculés initialement puis répertoriés dans une base de données [2].

Le coefficient d'activité est exprimé par la somme de deux contributions : la première, dite combinatoire, correspond aux différences de taille et de forme des constituants du mélange, la seconde, dite résiduelle est liée aux interactions entre groupes [5, 59, 62]:

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^C + \ln \gamma_i^R \quad (3.18)$$

Dans la méthode UNIFAC, la contribution combinatoire relative au coefficient d'activité est représentée par une équation analogue à celle du modèle UNIQUAC. Seulement les propriétés des constituants purs sont introduites dans cette équation [5]. Elle est donnée par l'équation suivante [59, 62]:

$$\ln \gamma_i^C = \ln \left( \frac{\Phi_i}{x_i} \right) + \frac{Z}{2} q_i \ln \left( \frac{\Theta_i}{\Phi_i} \right) + l_i - \frac{\Phi_i}{x_i} \sum_j x_j l_j \quad (3.19)$$

Avec

$$l_i = \frac{Z}{2} \cdot (r_i - q_i) - (r_i - 1); z = 10 \quad (3.20a)$$

Où, Z est le nombre de coordination pris égal à 10.

Les paramètres  $r_i$  et  $q_i$  sont calculés à partir des paramètres de volume et de surface de chaque groupe proposés par Bondi (1968)  $R_k$  et  $Q_k$ , par de simples sommations [62] :

$$r_i = \sum_k v_k^i \cdot R_k \quad (3.20b)$$

$$q_i = \sum_k v_k^i \cdot Q_k \quad (3.20c)$$

$$\Theta_i = \frac{q_i \cdot x_i}{\sum_j q_j \cdot x_j} \quad (3.20d)$$

$$\Phi_i = \frac{r_i \cdot x_i}{\sum_j r_i \cdot x_j} \quad (3.20e)$$

où :

$x_i$  : représente la fraction molaire du constituant  $i$ ,  $\Theta_i$  : est la fraction de surface,  $\Phi$  : est la fraction du volume,  $v_k^i$  : est un nombre entier égal au nombre de groupe de type  $k$  dans la molécule  $i$  ;  $\Theta_i$  et  $\Phi_i$  sont les fractions de surface et du volume moléculaire du constituant  $i$ , respectivement.

La partie résiduelle du coefficient d'activité, est remplacée par le concept de solution de groupes comme suit:

$$\ln \gamma_i^R = \sum_k v_k^i (\ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^i) \quad (3.21)$$

$\Gamma_k$  : est le coefficient d'activité résiduel du groupe  $k$  dans la solution.

$\Gamma_k^i$  : est le coefficient d'activité résiduel du groupe  $k$  dans une solution de référence ne contenant que des molécules  $i$  [5].

Le coefficient d'activité résiduel d'un groupe  $k$  s'exprime selon la relation suivante:

$$\ln \Gamma_k = Q_k \cdot \left[ 1 - \ln \left( \sum_m \Theta_m \cdot \Psi_{mk} \right) - \sum_m \frac{\Theta_m \Psi_{km}}{\sum_n \Theta_n \Psi_{nm}} \right] \quad (3.22)$$

Avec

$$\Theta_m = \frac{x_m \cdot Q_m}{\sum_n x_n \cdot Q_n} \quad (3.22a)$$

$$x_m = \frac{\sum_j x_j \cdot v_m^j}{\sum_n \sum_j x_j \cdot v_m^j} \quad (3.22b)$$

$$\Psi_{mn} = \exp \left( \frac{-a_{mn}}{T} \right) \quad (3.22c)$$

$\Theta_m$  : Fraction d'aire du groupe  $m$ .

$x_m$  : Fraction molaire du groupe  $m$  dans le mélange.

$a_{mn}$  : Paramètres d'interaction ( $a_{mm} \neq a_{nm}$ ).

$$\ln \Gamma_k^i = Q_k \cdot \left[ 1 - \ln \left( \sum_m \Theta_m^i \Psi_{mk} \right) - \sum_m \frac{\Theta_m^i \cdot \Psi_{km}}{\sum_n \Theta_n^i \cdot \Psi_{nm}} \right] \quad (3.23)$$

$$\Theta_m^i = \frac{x_m^i \cdot Q_m}{\sum_n x_n^i \cdot Q_n} \quad (3.23a)$$

$$x_m^i = \frac{v_m^i}{\sum_n v_n^i} \quad (3.23b)$$

$\Theta_m$  et  $x_m$  sont les fractions de surface et molaire du groupe m, respectivement.

- **Domaines d'application** : Il permet le calcul des coefficients d'activité de tout mélange excepté les mélanges d'électrolytes et de polymères, à une pression modérée et une température comprise entre 300 et 425K [65, 67].

Utilisé dans un grand nombre de domaines [68], ce modèle a donné une bonne représentation des diagrammes d'équilibres liquide-vapeur. Il peut prédire le coefficient d'activité pour un grand nombre de mélanges binaires et multi composants avec une bonne précision. Cela a été démontré pour les mélanges contenant l'eau, les hydrocarbures, les alcools, les chlorures, les nitriles, les cétones, les amines et autres fluides organiques avec un intervalle de température allant de 275K à 400K [69].

Largement utilisé dans le calcul des équilibres liquide-liquide et solide-liquide, le modèle UNIFAC est rarement applicable à des solutions contenant plus de dix groupes fonctionnels [64].

### 3.2.2.2 Modèle UNIFAC modifié (Dortmund)

La version la plus célèbre est probablement celle modifiée de Weidlich et Gmehling en 1987 [68], appelée généralement UNIFAC mod. (Dortmund). Il existe aussi UNIFAC mod, la version de Larsen et al proposée en 1987 [70] et aussi d'autres. Dans certains cas, la nouvelle version n'est en fait qu'une adaptation des paramètres d'UNIFAC pour des équilibres particuliers (par exemple, des paramètres d'interaction ont été calculés à partir d'équilibres liquide-liquide pour améliorer le modèle pour ce type de mélanges).

Cette modification du modèle initial a été apportée afin de mieux prendre en compte la température dans le terme résiduel. Enfin, tout comme la version originale, cette méthode se montre efficace dans la prédiction d'équilibres liquide-liquide/vapeur.

Une autre modification à mentionner est une réécriture légèrement différente de la contribution entropique, les fractions molaires des surfaces et volumes des groupements prenant une forme modifiée.

### 3.3 Modélisation des équilibres liquide – solide

Les équilibres liquide – solide ne sont toujours pas aussi maîtrisés que les équilibres vapeur - liquide ou liquide - liquide, l'absence de paramètres d'interaction moléculaires pour la majorité des systèmes, permet l'utilisation du modèle UNIFAC ; En revanche et comme ces paramètres ne sont pas répertoriés dans les tables pour permettre l'utilisation des autres modèles (NRTL), ils ont été estimés à partir des équilibres liquide - solide correspondants, la régression de ces coefficients sera réalisée par minimisation des écarts relatifs entre les coefficients d'activité expérimentaux et ceux calculés pour le soluté et le solvant, le calcul sera réalisé à partir de la méthode (**Nelder - Mead Simplex**) .

#### 3.3.1 Algorithme de calcul

1. Introduction des données nécessaires pour le calcul tels que : la température, la composition totale du système et les paramètres utiles pour le modèle choisis ;
2. Initialisation de la composition de chaque constituant (nombre de moles) dans les deux phases et calcul des fractions molaires
3. Calcul des coefficients d'activités dans les deux phases en utilisant le modèle choisi ;
4. Si la différence entre les fractions molaires calculées dans les deux phases :

$$\begin{cases} (X_{ni}^1 - X_i^1) < \varepsilon \\ (X_{ni}^2 - X_i^2) < \varepsilon \end{cases} \quad (3.24)$$

On termine le calcul, sinon on refait le calcul par les nouvelles fractions molaires (retour à l'étape 3) et ainsi de suite jusqu'à la convergence.

#### 3.3.2 Méthode du Simplexe

Publiée par Nelder et Mead en 1965 [48], elle est basée sur un algorithme d'optimisation non-linéaire. C'est une méthode numérique qui cherche à minimiser une fonction continue dans un espace à plusieurs dimensions [49].



Une méthode qui n'utilise pas les dérivées de la fonction. (Méthode d'ordre 0). En dimension  $n$ , un simplexe est un polygone à  $n + 1$  sommets (en 2D : triangle)

Le principe est de déplacer dans le domaine un simplexe en remplaçant itérativement le plus mauvais point, (c'est-à-dire le point du simplexe où  $f$  atteint sa plus grande valeur), par un point meilleur.

Il y a 3 étapes : réflexion, contraction, expansion.

Dans ses grandes lignes, l'algorithme est le suivant :

1. Soit un simplexe :  $x_0, x_1, \dots, x_n$ , qui peut être construit au départ en prenant par exemple :

$$x_j = x_0 + p e_j + \sum_{\substack{K=1 \\ K \neq j}} q e_K \quad j=1, n \quad (3.25)$$

Avec :  $x_0$  : point initial

$$p = \frac{a}{n\sqrt{2}} (\sqrt{n+1} + n - 1) \quad (3.26a)$$

$$q = \frac{a}{n\sqrt{2}} (\sqrt{n+1} - 1) \quad (3.26b)$$

$e_K$ : vecteur de base dans la direction  $k$

2. soit :  $x_s$  le point du simplexe où  $f$  est maximale  $f(x_s) = f_s$

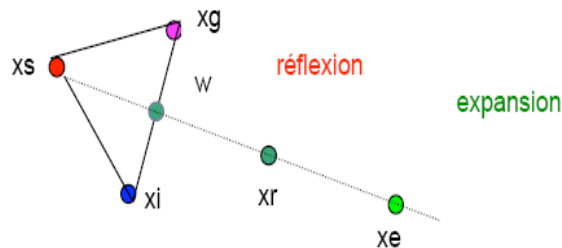
$x_g$  celui où elle prend sa 2ème plus grande valeur

$x_i$  celui où elle est minimale  $f(x_i) = f_i$

$w$  : barycentre des points  $x_j$  pour  $j \neq s$  (sauf le max)

3. **Réflexion** (s'éloigner de  $x_s$ ): créer un point  $x_r$  sur la droite  $x_s w$  :

$x_r = w + \alpha(w - x_s)$  avec  $\alpha > 0$  ( $\alpha=1$ ) Calculer  $f(x_r) = f_r$



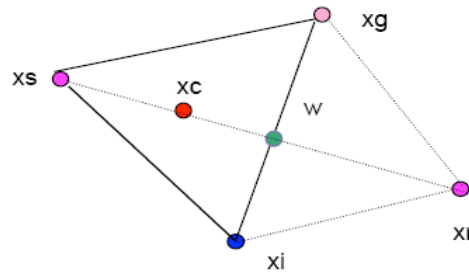
4. Si  $f_i < f_r < f_g$  remplacer  $x_s$  par  $x_r$  et aller en b) (i, g, r)

5. Si  $f_r < f_i$  ( $x_r$  meilleur que le min actuel) : essayer d'aller plus loin (**expansion**) en calculant :

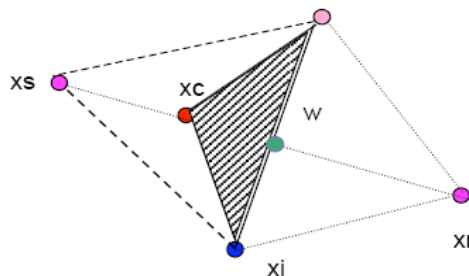
$$x_e = w + \beta(x_r - w) \quad \text{avec } \beta > 0 \quad (\beta=2)$$

- 6. Si  $f(x_e) < f_r$  remplacer  $x_s$  par  $x_e$  et aller en b) avec (i, g, e)
- 7. Sinon ( $f(x_e) \geq f_r$ ) remplacer  $x_s$  par  $x_r$  et aller en b) avec (i, g, r)
- 8. Si  $f_g < f_r < f_s$  ( $x_r$  pas meilleur que  $x_g$ ), se rapprocher de  $x_i$  (**contraction**): en calculant  $x_c$ :

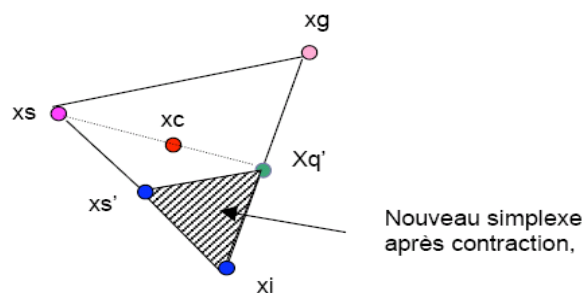
$$x_c = w + \gamma (w - x_s) \text{ avec } 0 < \gamma < 1 (\gamma=0.5)$$



- 9. Si  $f_c \leq f_s$ , remplacer  $x_s$  par  $x_c$  et aller en b) avec (c, g, i)



- 10. Si  $f_c > f_s$  ( $x_c$  encore moins bon que le pire des points, se rapprocher du meilleur): remplacer tous les points par :  $x_j' = x_i + 0.5 (x_i - x_j)$  et aller en b) avec le simplexe de taille réduite ( $s', i, q'$ )



- **Critère de convergence**

$$\left\{ \frac{1}{1+n} \sum_{j=0}^n (f_j - f(w))^2 \right\}^{\frac{1}{2}} < \varepsilon$$

Et on arrête lorsque toutes les valeurs de la fonction sur les points du simplexe sont proches en moyenne).

Une méthode assez efficace et robuste lorsqu'il y a peu de variables (< 10).

## **Chapitre 4**

### **Méthodologie expérimentale**

#### **4.1 Introduction**

Plusieurs techniques expérimentales existent pour la mesure de la solubilité et donc du diagramme de phase pour une grande variété de systèmes. Le présent chapitre décrit quelques méthodes classiques tout en insistant sur celle basée sur l'analyse thermique.

Toutes les mesures se basent sur quelques méthodes classiques: analytique, synthétique et cinétique [71]. Pour chacune de ces méthodes, il y a quelques points assez importants comme le contrôle de la température et l'agitation de la solution pour faciliter l'équilibre qui doit être atteint avant toute prise de mesure.

#### **4.2 Méthodes expérimentales classiques**

##### **4.2.1 Méthode analytique**

A une température donnée l'échantillon à l'équilibre est prélevé de la solution afin de déterminer sa composition. Dans cette méthode, un excès de solide est mélangé avec le solvant pur, engendrant une phase liquide dont la composition est à l'équilibre. Une fois celui-ci atteint suite à l'ajout de la forme solide et après un temps suffisant la mesure de la solubilité se fait par une analyse du surnageant de la solution. Cette analyse peut se faire par l'intermédiaire de différentes méthodes comme la chromatographie en phase liquide (HPLC), la spectroscopie (IR, UV-Visible, ou encore RAMAN) ou la méthode gravimétrique.

### 4.2.2 Méthode synthétique

La méthode synthétique est une méthode de détermination de la solubilité qui implique la préparation d'une solution de composition connue, la température de la solution est régulièrement vérifiée. Au début, la solution est chauffée de sorte que seule la phase liquide persiste, suivi par une série de cycles chauffage-refroidissement dont le but de déterminer la température d'équilibre. La solution est d'abord refroidie rapidement jusqu'à nucléation puis, réchauffée lentement jusqu'à dissolution complète. À ce moment, la température de saturation est atteinte. Le suivi de la dissolution peut être visuel ou assisté (turbidimètre, spectroscopie en absorption ou transmission, ou éventuellement RAMAN).

### 4.2.3 Méthodes dynamiques

Elle est basée sur l'ajout de petites quantités dans une solution de masse connue à une température constante. L'objectif est de déterminer la quantité maximale du solide qui peut être dissout dans le liquide la dissolution peut être visiblement observée à l'œil nu et l'équilibre est constaté lorsque la phase cristalline ne se dissout plus.

## 4.3 Mesure de la solubilité et des propriétés thermodynamiques par Calorimétrie différentielle à balayage

La calorimétrie différentielle à balayage connue aussi comme la DSC (Differential Scanning Calorimetry) est la technique de mesure la plus populaire pour détecter des transitions endothermiques et exothermiques comme la détermination des températures de changement d'état et d'enthalpie des solides et des liquides. Pour accéder à ces mesures, les appareils de DSC sont constitués de deux cellules, une cellule de référence et une cellule de mesure contenant l'échantillon. Le dispositif est conçu pour maintenir les deux cellules à la même température, pendant que celles-ci sont chauffées.

La DSC permet de mesurer rapidement et avec assez de précision des chaleurs de réaction, de transition, de fusion ainsi que les températures associées, en utilisant de petites quantités d'échantillon [1]. On désigne en fait deux technologies différentes :

La première est basée sur la différence des échanges de flux thermique tandis que la seconde est basée sur le principe de la compensation de puissance.

### 4.3.1 DSC à flux de chaleur

Ces appareils comprennent un bloc thermostaté (four ou enceinte d'une façon plus générale) permettant d'assurer les variations programmées de températures (croissante, décroissante, constante) des cellules échantillon et référence. L'enceinte est balayée par un gaz vecteur neutre ou réactif [72]. Après modélisation des échanges thermiques propres à la tête de mesure et étalonnage, ces différences de température sont transformées en flux de chaleur. Enfin, un montage différentiel permet d'accroître la sensibilité des appareils.

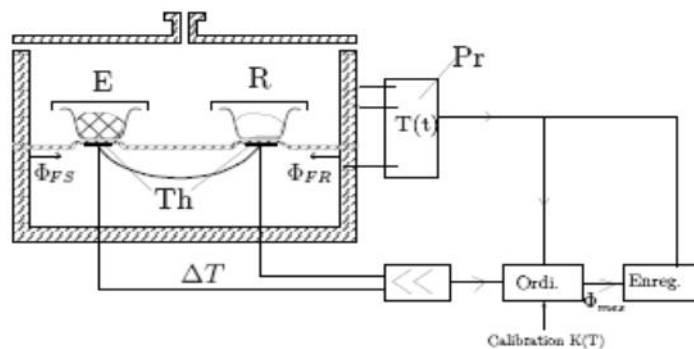


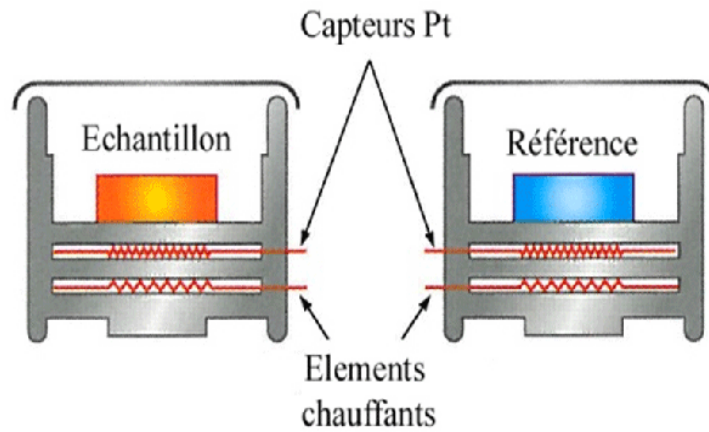
Figure 4.1 : Appareil de DSC (flux de chaleur)

E : Echantillon, R : Référence, Th : Thermocouple différentiel, Pr : Programmeur et contrôleur,  $\Phi_{FS}$  : Flux thermique enceinte-échantillon,  $\Phi_{FR}$  : Flux thermique enceinte-référence,  $\Phi_{mes}$  : Flux thermique mesuré,  $K(T)$  : Facteur de calibration.

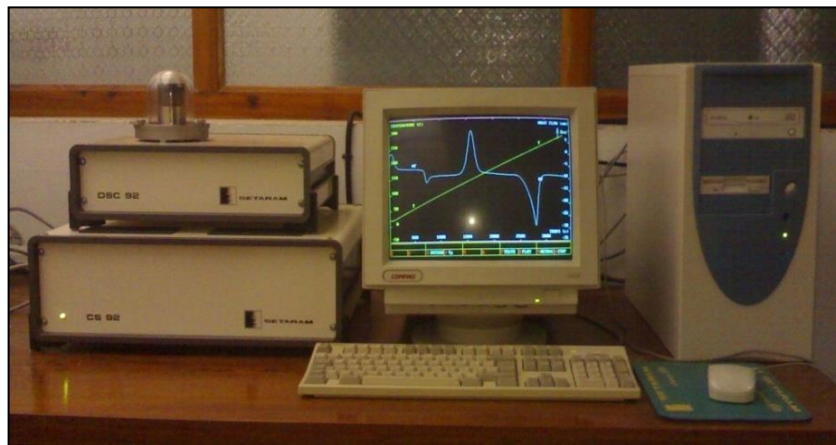
### 4.3.2 DSC à compensation de puissance

Deux micro fours sont placés dans un bloc maintenu à température constante (selon les besoins, le refroidissement de ce bloc est assuré par eau, fluide frigorigène ou encore cryogénique). Chaque four comprend une résistance de platine permettant de mesurer sa température et un élément chauffant (résistance de platine également). En ajustant les puissances électriques envoyées dans chaque four, la régulation (et programmation) assure l'égalité entre la température moyenne des fours échantillon et référence et la température de consigne programmée (constante, montée, descente ou encore programme plus complexe) quels que soient les événements thermiques se produisant dans les capsules (fusion, cristallisation, réticulation, changement de phase, transition vitreuse...). L'identité des fours et la symétrie du montage sont primordiales pour assurer la qualité des mesures. Comme pour

les têtes à flux de chaleur, le bloc calorimétrique est balayé par un gaz vecteur (neutre ou réactif). La faible inertie des micros fours permet de travailler à des vitesses de chauffage ou de refroidissement importantes. C'est la différence des puissances électriques (en W) qui est enregistrée en fonction du temps ou de la température de consigne [72]



**Figure 4.2 : Appareil de DSC (Compensation de puissance)**



**Figure 4.3 : DSC92 de SETARAM**

(Laboratoire de l'Ingénierie des Procédés d'Environnement Université Constantine 3)

Pour le cas de ce travail, les solutions sont obtenues en mélangeant le solvant avec un excès de soluté. Un temps suffisant est donné à l'équilibre pour s'établir, avant analyse des échantillons de chaque solution obtenue en se basant sur l'analyse thermique.

#### 4.4 Protocole expérimental

Pour la réalisation des essais expérimentaux, les solutions préparées sont mises dans un Becher double enveloppe dont lequel de l'eau thermostatée circule, comme montré par la figure 4.4. Le Becher est placé sur une plaque chauffante munie d'un agitateur à barreaux magnétiques tournant à vitesse constante de 600 tr /min pendant 120 minutes. La température de l'eau est maintenue à la valeur désirée avec une précision de  $\pm 0.01^\circ\text{C}$  à l'aide d'un régulateur de température.

La solution est décantée pendant un temps suffisant pour permettre la solidification de la solution qui est pesée avant transfert vers l'appareil d'analyse.



Figure 4.4 : Montage de la double enveloppe

#### Produits chimiques utilisés

Les produits chimiques utilisés ainsi que leurs caractéristiques sont comme suit :

- Glucose  $:(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6)$  fourni par PANREAC Quimica SA avec un poids moléculaire de 181.2g/mol.
- -Glucose monohydrate  $:(\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O})$  fourni par PROLABO avec un poids moléculaire de 198.18g/mol.
- D-sorbitol  $:(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6)$  fourni par VWR- BDH PROLABO avec un poids moléculaire de 182.17 g/mol.



- D-Mannitol : ( $C_6H_{14}O_6$ ) fourni par ALDRICH (Sigma-Aldrich .ca) avec un poids moléculaire de 182.17 g/mol.
- Acide citrique: ( $C_6H_8O_7$ ) fourni par ALDRICH (Sigma-Aldrich .ca) avec un poids moléculaire de 192.12 g/mol.
- Menthol:( $C_{10}H_{20}O$ ) fourni par ALDRICH (Sigma-Aldrich .ca) avec un poids moléculaire de 156.26 g/mol.
- Acide salicylique:( $HOC_6H_4COOH$ ) fourni par LABOSI (France) avec un poids moléculaire de 138.12 g/mol.
- Vanilline:( $C_8H_8O_3$ ) fourni par groupe SAIDAL (Algérie) avec un poids moléculaire de 152.14g/mol.
- Formamide : ( $HCONH_2$ ) fourni par BIOCHEM CH emopharma avec un poids moléculaire de 45.05 g/mol.
- Ethanol:( $CH_3CH_2OH$ ) fourni par PANREAC Quimica SA (PRS d'Espagne) avec un poids moléculaire de 46.07 g/mol, une densité de 0.805, et une pureté de 96%.
- L'eau utilisée a été bi distillée au localement laboratoire.

Des systèmes chimiques binaires et ternaires ont été considérés et sont comme suit:

a) Systèmes binaires:

- Glucose-Eau ;
- Glucose monohydrate-Eau;
- D-sorbitol–Eau;
- Acide citrique-Eau;
- Menthol-Eau.

b) Systèmes ternaires:

- D-sorbitol–Eau-Formamide;
- D-Mannitol-Eau-Formamide.

Au moins deux essais expérimentaux sont réalisés pour chaque système et les résultats montrés présentent des moyennes. Les écarts obtenus sont négligeables et sont dus principalement à l'évaporation du solvant au cours de la manipulation ainsi qu'aux problèmes liés à la méthode de dosage.

La procédure classique de détermination des solubilités est le dispositif expérimental précédemment décrit, mais dans notre étude on s'est basé sur l'analyse thermique, et la composition est définie de la manière suivante:

$$x_{a_{mol}} = \frac{n_a}{n_T} \quad (4.1)$$

Où :  $x_{a_{mol}}$  correspond à la fraction molaire du soluté ou du solvant dans le mélange considéré ;  $n_a$  et  $n_T$  sont respectivement les nombres de moles du soluté ou /et du solvant et du mélange.

L'appareil subit des changements de températures importants. Par conséquence, la position de certains éléments de la DSC va varier. L'ensemble des calculs réalisé par l'interface informatique se fait par rapport au thermocouple positionné entre l'échantillon et la référence. Donc un simple déplacement influe sur la précision des résultats. Il est donc nécessaire de procéder régulièrement au calibrage en vérifiant par exemple les températures de fusion à l'aide de l'indium, du zinc ou du plomb.

#### 4.4.1 Mesure de contrôle par Indium

L'appareil utilisé pour notre étude est un calorimètre DSC92 de SETARAM, préalablement calibré à l'aide d'un échantillon d'indium (voir Annexe 2). Chaque échantillon est placé dans une capsule d'aluminium scellée, la référence étant constituée par une capsule d'aluminium vide.

Les échantillons sont analysés sur une plage de température allant de 0 à 200°C, avec une vitesse de chauffe de 1°C/min. Deux passages successifs sont réalisés pour chaque échantillon. Pour cela on réalise trois essais, avec trois échantillons de masse équivalente égale à 23.40mg. L'allure des thermogrammes obtenus est représentée sur la figure suivante:

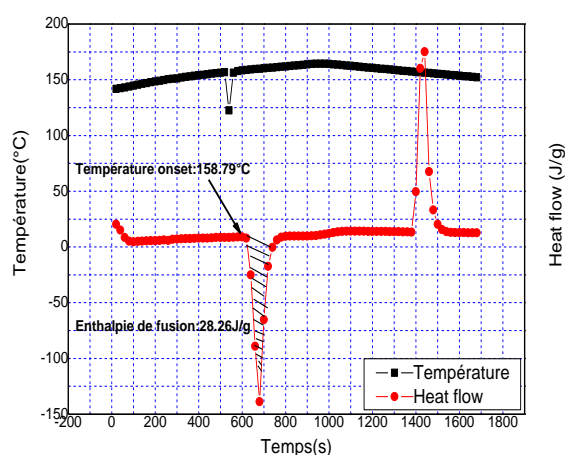


Figure 4.5 : Courbe d'étalonnage d'indium

Les résultats sont regroupés au tableau 4.1 suivant :

**Tableau 4.1 : Résultats d'étalonnage par In**

Nombre d'essais	Enthalpie de fusion (J/g)	Température de fusion (°C)
1	-28.25	158.66
2	-28.35	158.88
3	-28.20	158.85

- La température onset de fusion doit être entre 156.6°C et 157.6°C
- L'enthalpie de fusion doit être entre 26.8 J/g et 30.2 J/g

Pour cela on' a pris les valeurs moyennes montrées dans le tableau 4.2 suivant :

**Tableau 4.2 : Propriétés d'Indium**

Enthalpie de fusion (J/g)	Température de fusion (°C)
28.26	158.79

## **Chapitre 5**

### **Résultats et discussions**

Dans ce chapitre tous les résultats concernant la détermination des équilibres solide-liquide obtenus à partir de mesures expérimentales de certaines propriétés thermo physiques des constituants chimiques considérés, telles que la température et l'enthalpie de fusion, ou par le biais de la modélisation sont présentés et discutés. Ceci a permis d'estimer la fiabilité de la technique expérimentale utilisée ainsi que la capacité des différents modèles à prédire ces données d'équilibre qui présentent un intérêt croissant dans diverses industries, en particulier lors de la conception et le dimensionnement des installations industrielles.

Aussi et comme mentionné auparavant, les équilibres solide-liquide ne sont toujours pas aussi maîtrisés que les équilibres vapeur - liquide ou liquide – liquide. L'absence de paramètres d'interaction moléculaires pour la majorité des systèmes, n'a permis que l'utilisation du modèle UNIFAC qui est basé sur le concept de contribution de groupes.

Par conséquent ce travail a aussi été une opportunité pour calculer les paramètres d'interaction nécessaires pour le modèle NTRL, directement à partir des données expérimentales d'équilibres liquide-solide soit déterminées ou rapportées directement de la littérature, utilisant une technique d'optimisation assez robuste basée sur la méthode de Simplexe décrite précédemment.

#### **5.1 Mesures expérimentales de propriétés thermo physiques et d'équilibre liquide-solide**

Dans ce travail des systèmes binaires et ternaires ont été considérés et les différents résultats concernant les équilibres solide-liquide sont présentés dans la section suivante.

### 5.1.1 Systèmes binaires considérés

Les solubilités dans l'eau de cinq différents solutés ont été considérées. Ces derniers sont l'acide citrique, le L-menthol, le  $\alpha$ -D- glucose (anhydre),  $\alpha$ -D- glucose (monohydrate) et le D-sorbitol et sont décrits comme suit.

#### 5.1.1.1 Les solutés

- **Acide citrique**

L'acide citrique est un acide alpha hydroxylé de formule chimique  $C_6H_8O_7$ , il joue un rôle central dans le métabolisme de tous les organismes vivants et tient son nom d'une de ses sources principales: le citron (voir annexe 2). Sa masse molaire et sa température de fusion sont de 192.12 g/mol et de 153 °C, respectivement.

- **L-Menthol**

Le menthol est un composé organique covalent obtenu soit par synthèse, soit par extraction à partir de l'huile essentielle de menthe poivrée ou d'autres huiles essentielles de menthe (voir annexe 2). Le menthol appartient à la famille des monoterpénols. À température ambiante de 20 à 25°C, il est sous forme solide, d'un blanc cireux.

De formule chimique  $C_{10}H_{20}O$  et de masse molaire 156,26g/mol , sa température de fusion est de 36 à 38°C pour le cas racémique et de 42 à 45°C, pour (-)-forme ( $\alpha$ ), et elle est entre 35-33 et 31°C, (-)-isomère.

- **$\alpha$ -D-Glucose**

Le  $\alpha$ -D-Glucose est un ose simple et plus particulièrement un aldohexose. il se présente sous la forme d'une poudre blanche ayant une saveur sucrée (voir annexe 2). De masse molaire 181.2 g/mole [73], sa formule brute est  $C_6H_{12}O_6$ .

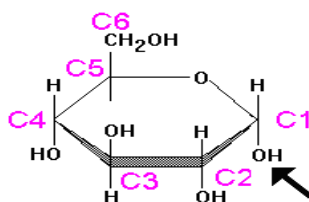
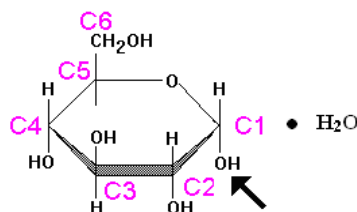


Figure 5.1 :  $\alpha$ -D-Glucose.

- **$\alpha$ -D-Glucose monohydrate**

En plus des deux formes anhydres  $\alpha$  et  $\beta$  du D-Glucose cristallin, ce dernier peut également cristalliser sous forme hydratée en  $\alpha$ -D-Glucose monohydrate, dont le thermogramme de l'analyse par DSC 92 est représenté sur la Figure (5.4).

Le  $\alpha$ -D-Glucose monohydrate se présente sous forme d'une poudre blanche (voir annexe 2). D'une saveur sucrée de masse molaire 198.18 g/mole [74], sa formule brute est  $C_6H_{14}O_7$ .



**Figure 5.2 :  $\alpha$ -D-Glucose monohydrate.**

- **Le D-Sorbitol**

Le sorbitol ou glucitol est un polyol (ou *sucré-alcool*) naturel, au pouvoir sucrant deux fois plus faible que le saccharose. A la différence des oses, sa structure ne renferme aucune fonction cétone ou aldéhyde. Il est principalement utilisé comme édulcorant de masse pour remplacer le saccharose. Sa formule brute est  $(C_6H_{14}O_6)$  (voir annexe2) de masse moléculaire 182.17g/mol [75, 76] et de température de fusion de  $95^{\circ}C$ .

### 5.1.1.2 Solubilités expérimentales des différents solutés dans l'eau

Les résultats expérimentaux obtenus concernant les solubilités de ces solutés dans l'eau, par le biais de méthode expérimentale décrite dans un chapitre précédent, sont présentés dans le tableau et la figure suivante.

**Tableau 5.1 : Solubilités expérimentales**

Système	T [K]	$X_1$ Expérimentale
Acide citrique (1) – Eau (2)	332.55	0.1569
	368.23	0.3608
	388.58	0.4832
	400.98	0.5684
	414.47	0.6944
	423.97	0.7937
L(-)Menthol (1) – Eau (2)	309.82	0.3400
	310.40	0.5938

	313.57	0.7264
	315.68	0.7996
	318.47	0.8515
$\alpha$ -D-Glucose (1) – Eau (2)	273.15	0.0000
	320.11	0.1830
	398.63	0.3089
	408.25	0.4246
	414.46	0.6910
	415.15	0,8173
	433.49	1.0000
$\alpha$ -D-Glucose monohydrate (1) – Eau (2)	273.15	0.000
	392.72	0.157
	399.55	0.317
	407.18	0.553
	417.30	0.650
	418.16	0.788
	423.52	1.000
D-Sorbitol (1) – Eau (2)	301.13	0.2020
	338.31	0.3739
	339.67	0.3864
	340.97	0.4596
	352.33	0.6440
	365.55	0.7586
	366.35	0.8569

Pour mieux voir l'évolution des solubilités avec la température, leur variation a été représentée dans les figures suivantes :

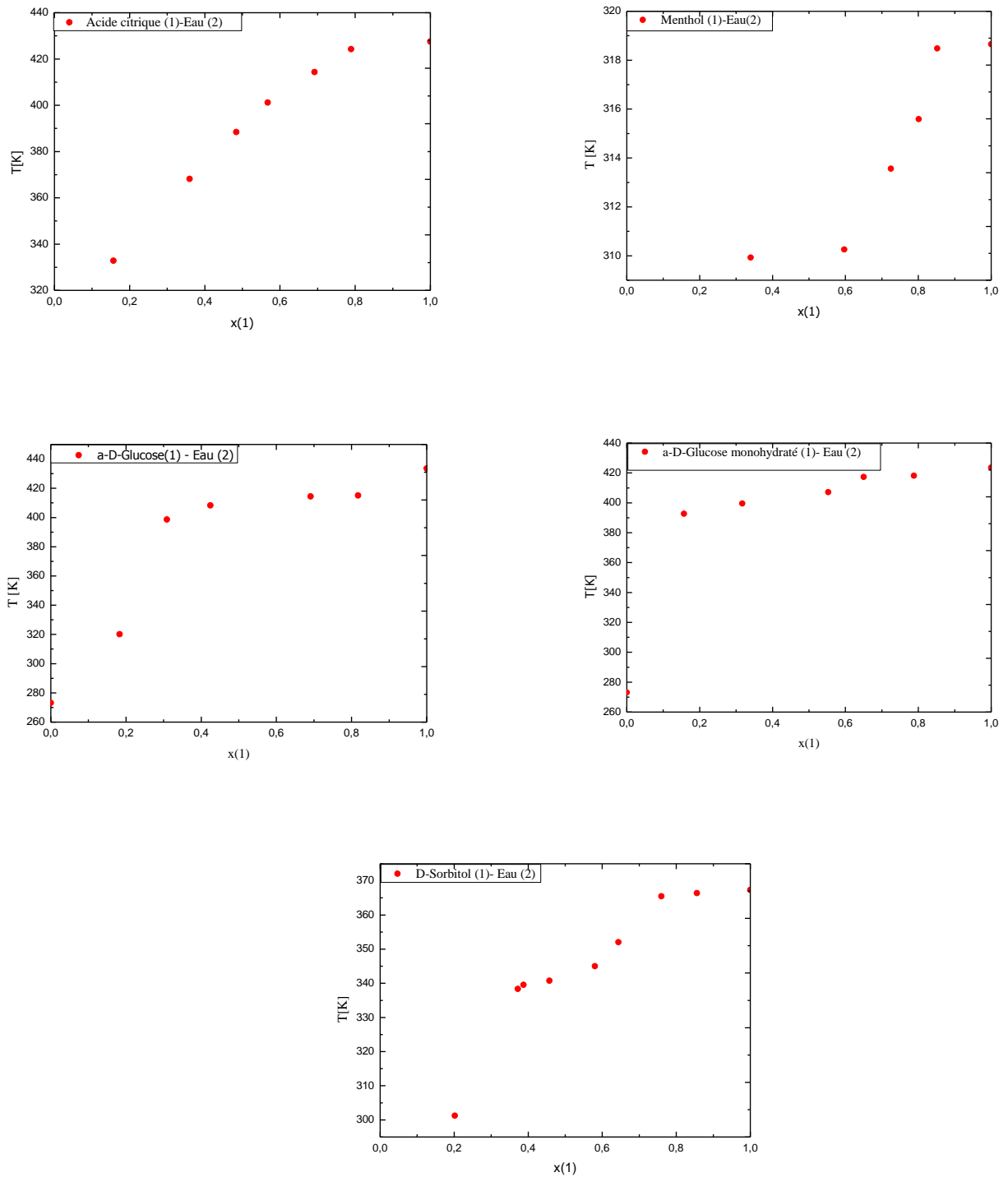


Figure 5.3 : Solubilités expérimentales pour les différents solutés.

Il peut être constaté que toutes les courbes présentent une certaine linéarité surtout aux températures élevées.



### 5.1.1.3 Etude calorimétrique

Comme mentionné précédemment, des échantillons des différents solutés considérés: Acide citrique, Menthol, D-Glucose, D-Glucose monohydrate D-Sorbitol, ont été soumis à des mesures calorimétriques par DSC et les résultats sont montrés par la figure (5.4) ci-dessous où il peut être constaté que les thermogrammes obtenus par la Setaram 92, pour les différents solutés les thermogrammes obtenus avec une vitesse de réchauffage de 5°C/min, sont assez stables sur un large intervalle de température allant jusqu'à l'endotherme attribuée à la fusion de cet échantillon.

En vue de l'obtention du diagramme de phases respectives, les mélanges Eau-soluté obtenus après équilibre et dont les compositions sont montrées dans le tableau ci-dessus ont été soumis à des mesures par DSC et où pour la quasi majorité des systèmes la température de début de fusion a été très proche de celle fixée lors de la mesure expérimentale des solubilités des différents solutés considérés. En particulier, la mesure des températures de fusion des solutés purs a donné des valeurs très proches de celles rapportées dans la littérature comme le montre le tableau ci-dessous, confirmant la précision et la fiabilité de la machine de DSC utilisée.

Les résultats expérimentaux obtenus sont présentés dans le tableau 5.2 où pour le premier soluté qu'est l'acide citrique, la fusion a lieu à 155.41°C, résultat assez proche de la valeur de 153°C rapportée dans la littérature [77] ce qui confirme encore une fois la fiabilité de l'appareil de DSC 92 utilisé ainsi que la méthode expérimentale adoptée de mesure de la solubilité. La valeur de l'enthalpie de fusion obtenue est de 199.12 J/g.

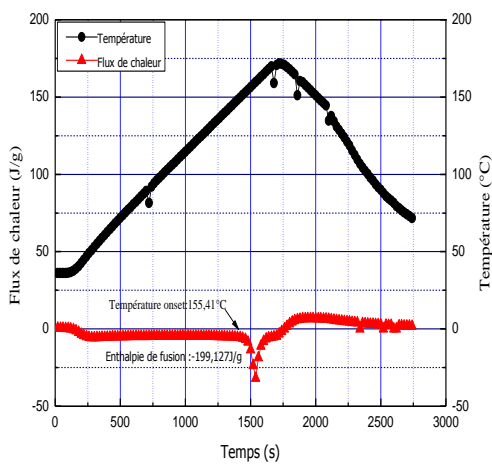
Pour le (L-) Menthol le pic endotherme attribué à la fusion de l'échantillon a lieu à 45.50°C avec une enthalpie de fusion de 319.96 J/g.

Pour les différents états du D-glucose considérés la figure (5.4) montre que le thermogramme correspondant au  $\alpha$ -D-Glucose monohydrate est plus complexe que celui du  $\alpha$ -D-Glucose anhydre, présentant deux pics endothermiques où le premier avait eu lieu à la température de 73°C. Ceci indique que la déshydratation du  $\alpha$ -D-Glucose monohydrate pour donner sa phase anhydre, aurait eu théoriquement dans l'intervalle allant de 50 à 80°C confirmant la littérature [74]. Le deuxième pic endothermique a eu lieu vers la température de 150°C, correspondant à la fusion de du  $\alpha$ -D-Glucose anhydre obtenu après la perte d'eau lors du processus de déshydratation.

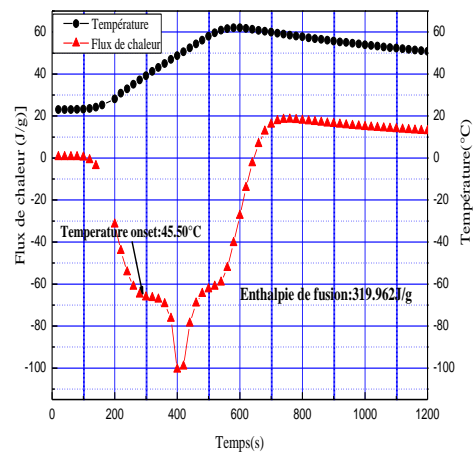
Pour le D-Sorbitol la température de fusion mesurée a été de 94.19°C pas très loin de l'intervalle de 93 à 97°C rapporté toujours dans la littérature [74].

**Tableau 5.2 : Propriétés thermodynamiques des solutés**

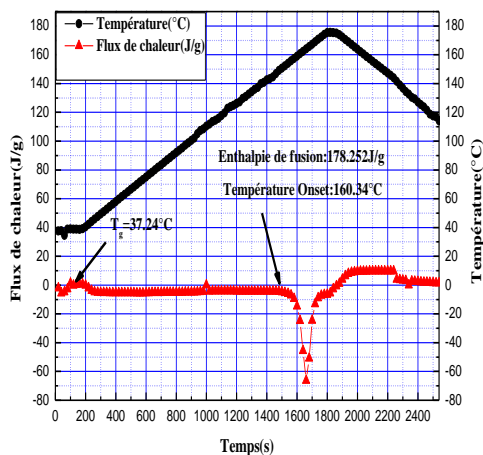
Soluté pur	$T_f$ (°C)		$\Delta H_f$ (J/g)	
	Mesurée	Littérature	Mesurée	Littérature
Acide citrique	155.41	153[77]	199.12	264.31
L(-)-Menthol	45.50	/	319.96	/
D-Glucose (anhydre)	160.34	158[78]-160.4 [79]	178.252	195.9 [79]-179[26]-160[80]
D-Glucose (Monohydrate)	150.37	148[80]-150[80]	175	/
D-Sorbitol	94.19	93-97[83]	135.347	142.70-165.80 [83]



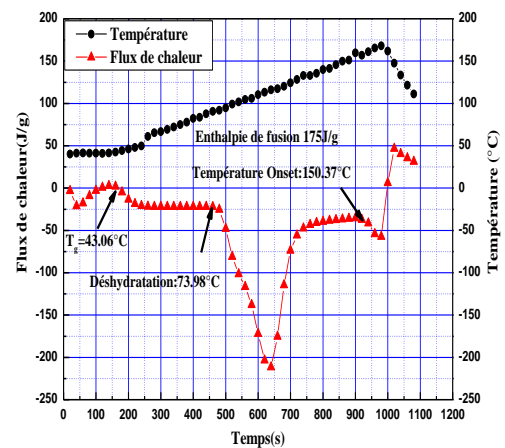
(a) Thermogramme Acide citrique



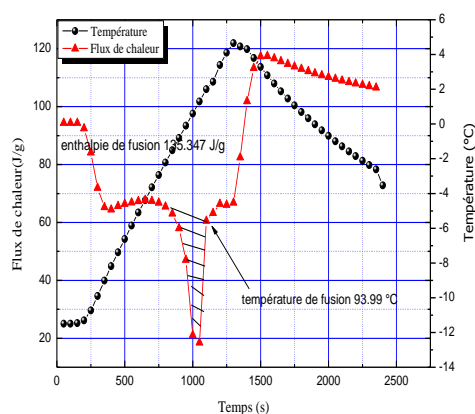
(b) Thermogramme L(-)-Mentol



(c) Thermogramme D-Glucose



(d) Thermogramme D-Glucose monohydrate



(e) Thermogramme D-Sorbitol

Figure 5.4 : Thermogrammes des différents solutés purs.

#### 5.1.1.4 Modélisation de la solubilité des différents solutés dans l'eau

L'étude expérimentale a bien montré la difficulté de la mesure expérimentale et renforce la nécessité de pouvoir modéliser les données d'équilibre de phases thermodynamiques par le biais de modèles d'activité assez fiables et pas trop complexes à manipuler mathématiquement.

Dans la présente étude les deux modèles d'activité décrits précédemment qui sont UNIFAC et NRTL sont utilisés et les résultats comparés avec les valeurs expérimentales. Pour certains systèmes des paramètres d'interaction ne sont pas disponibles d'où l'opportunité pour leur détermination.

#### - Modélisation utilisant le modèle UNIFAC

Pour le modèle UNIFAC chaque molécule est considérée comme un ensemble de groupements fonctionnels et le découpage des molécules de chaque soluté considéré est montré dans le tableau suivant:

Tableau 5.3 : Groupements fonctionnels [9]

Constituant	Groupements fonctionnels
Acide citrique	2CH <sub>2</sub> , 1COH, 3COOH
L-Menthol	1ACOH, 4ACCH, 3ACH, 1ACCH <sub>3</sub> , 2CH <sub>3</sub>
D-Glucose	5OH, 4CH, 1 CHO, 1 CH <sub>2</sub>

<b>D-Glucose monohydrate</b>	5OH, 4CH, 1CHO, 1CH <sub>2</sub> , 2H <sub>2</sub> O.
<b>D-Sorbitol</b>	6OH, 4CH, 2CH <sub>2</sub>
<b>Eau</b>	H <sub>2</sub> O

L'utilisation du modèle thermodynamique UNIFAC nécessite la connaissance des paramètres de volume et de surface ainsi que les paramètres d'interaction pour ces groupes. Ces derniers sont montrés dans les deux tableaux suivants:

**Tableau 5.4 : Paramètres de volume et de surface [9].**

<b>Groupe</b>	<b>R<sub>j</sub></b>	<b>Q<sub>j</sub></b>
<b>CH</b>	0.4469	0.228
<b>CH<sub>2</sub></b>	0.6744	0.540
<b>CH<sub>3</sub></b>	0.6744	0.540
<b>OH</b>	1.0000	1.200
<b>CHO</b>	0.9980	0.948
<b>COOH</b>	1.3013	1.224
<b>H<sub>2</sub>O</b>	0.9200	1.400
<b>ACOH</b>	0.8952	0.680
<b>ACCH</b>	0.8121	0.348
<b>ACH</b>	0.5313	0.400
<b>ACCH<sub>3</sub></b>	1.2663	0.968

$a_{mm}$ (K)	CH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	CHO	COOH	H <sub>2</sub> O	ACOH	ACCH <sub>3</sub>	ACCH	ACH
CH	0.00	0.00	0.00	986.500	677.000	663.500	1318.000	1333.000	76.500	76.500	61.130
CH <sub>2</sub>	0.00	0.00	0.00	986.500	677.000	663.500	1318.000	1333.000	76.500	76.500	61.130
CH <sub>3</sub>	0.00	0.00	0.00	986.500	677.000	663.500	1318.000	1333.000	76.500	76.500	61.130
OH	156.400	156.400	156.400	0.00	441.800	199.000	353.500	-259.500	25.820	25.820	89.600
CHO	505.700	505.700	505.700	-404.800	0.00	0.00	232.700	0.00	106.00	106.00	23.39
COOH	315.300	315.300	315.300	-151.000	0.00	0.00	-66.170	0.00	268.200	268.200	62.320
H <sub>2</sub> O	300.00	300.00	300.00	-229.100	-257.300	14.090	0.00	324.500	377.600	377.600	362.300
ACOH	275.800	275.800	275.800	-451.600	0.00	0.00	-601.800	0.00	244.200	244.200	25.340
ACCH <sub>3</sub>	-69.700	-69.700	-69.700	803.200	586.6	603.800	5695.000	884.900	0.00	0.00	-146.800
ACCH	-69.700	-69.700	-69.700	803.200	586.6	603.800	5695.000	884.900	0.00	0.00	-146.800
ACH	-11.120	-11.120	-11.120	636.100	347.7	537.400	903.800	1329.000	167.000	167.000	0.00

Tableau 5.5 : Paramètres d'interaction de groupes [9]

## - Modélisation utilisant le modèle NRTL

Pour le modèle NRTL, les paramètres d'interaction moléculaires des différents solutés avec l'eau ne sont pas disponibles dans la littérature et donc ont été calculés dans ce travail selon la méthode d'optimisation décrite dans un chapitre précédent à partir des valeurs expérimentales obtenues pour chaque système. Ces paramètres d'interactions binaires sont montrés comme suit :

**Tableau 5.6 : Paramètres d'interaction NRTL**

Système	$A_{12}$	$A_{21}$
Acide citrique (1) – Eau (2)	137.333	-130.092
L(-)-Menthol (1) – Eau (2)	144.790	-131.041
$\alpha$ -D-Glucose (1) – Eau (2)	127.319	-118.969
$\alpha$ -D-Glucose Monohydrate (1) – Eau (2)	35.906	-32.692
D-Sorbitol (1) – Eau (2)	115.189	-107.320

Pour le paramètre non aléatoire (non randomness),  $\alpha(i, j)$ , la valeur prise est celle recommandée dans la littérature et qui est de 0.2.

### 5.1.1.5 Résultats

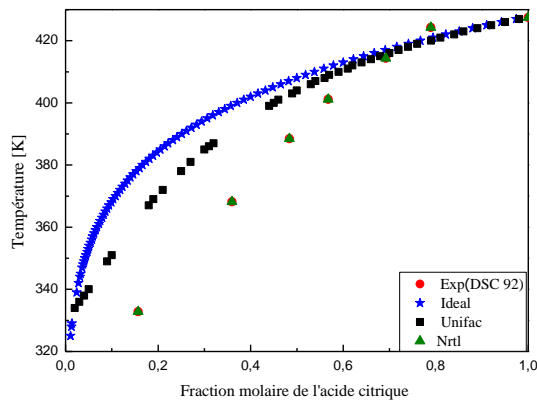
Les Tableaux (5.7) ainsi que le graphe de la Figure (5.5) regroupent les différents résultats expérimentaux et ceux issus de la modélisation des équilibres liquide-solide des différents systèmes considérés dans le cas idéal et par le biais des modèles UNIFAC et NRTL.

**Tableau 5.7 : Résultats des équilibres solides des différents solutés dans l'eau**

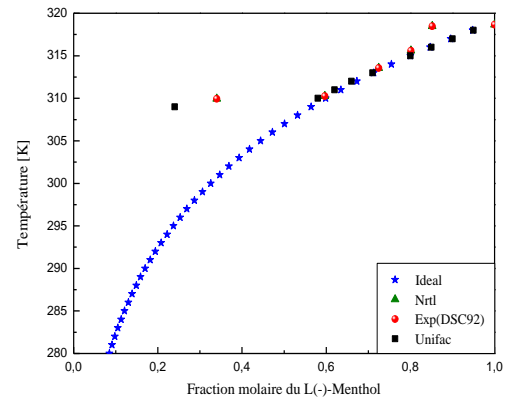
T [K]	$X_1$ Exp	$X_1$ Idéal	$X_1$ NRTL	$X_1$ UNIFAC
<b>Acide citrique (1) – Eau (2)</b>				
332.55	0.1569	0.0166	0.1587	0.0166
368.23	0.3608	0.1018	0.3591	0.1887
388.58	0.4832	0.2401	0.4830	0.3342
400.98	0.5684	0.3911	0.5703	0.4603
414.47	0.6944	0.6395	0.6944	0.6624

423.97	0.7937	0.880	0.7937	0.8897
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		43.58	0.33	33.95
<b>L(-)-Menthol (1) – Eau (2)</b>				
309.82	0.3400	0.5867	0.3400	0.5813
310.40	0.5938	0.6081	0.5938	0.6064
313.57	0.7264	0.7352	0.7264	0.7227
315.68	0.7996	0.8335	0.7996	0.8335
318.47	0.8515	0.97498	0.8513	0.9749
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		18.98	0.00	18.47
<b><math>\alpha</math>-D-Glucose (1) – Eau (2)</b>				
273.15	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
320.11	0,1830	0,0410	0,1830	0.0930
398.63	0,3089	0,4443	0,3089	0,5190
408.25	0,4246	0,5661	0,4246	0,6207
414.46	0,6910	0,6480	0,6910	0,6900
415.15	0,8173	0,6630	0,8173	0,7000
433.49	1.0000	0,9790	1.0000	0,9800
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		25.99	0.00	25,70
<b><math>\alpha</math>-D-Glucose monohydrate (1) – Eau (2)</b>				
273.15	0.000	0.000	0.000	0.000
392.72	0.157	0.449	0.158	0.520
399.55	0.317	0.541	0.317	0.600
407.18	0.553	0,664	0.556	0.700
417.30	0.650	0,849	0.653	0,860
418.16	0.788	0,870	0.788	0,880
423.52	1.000	0,979	1.000	0,980
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		45.69	0.23	56.15
<b>D- Sorbitol (1) – Eau (2)</b>				
301.13	0.2020	0.1735	0.2020	0.1610
338.31	0.3739	0.4939	0.3722	0.4399
339.67	0.3864	0.5152	0.3863	0.4617
340.97	0.4596	0.5261	0.4596	0.4813

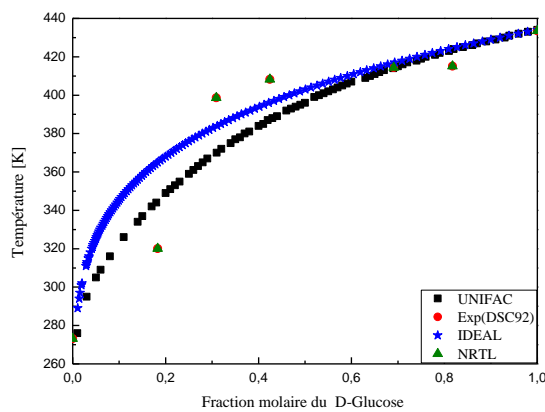
352.33	0.6440	0.7084	0.6440	0.6332
365.55	0.7586	0.9590	0.7620	0.9410
366.35	0.8569	0.9698	0.8569	0.9698
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		23.50	0.12	15.54



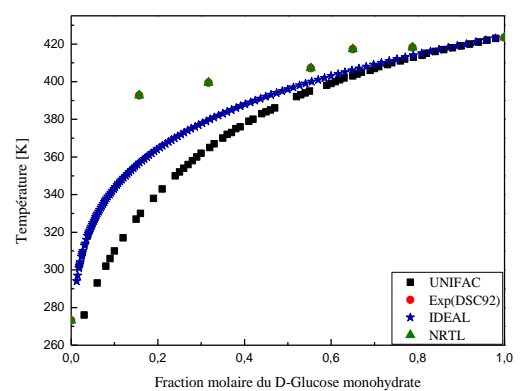
(a) Acide citrique – Eau



(b) L(-) Menthol-Eau

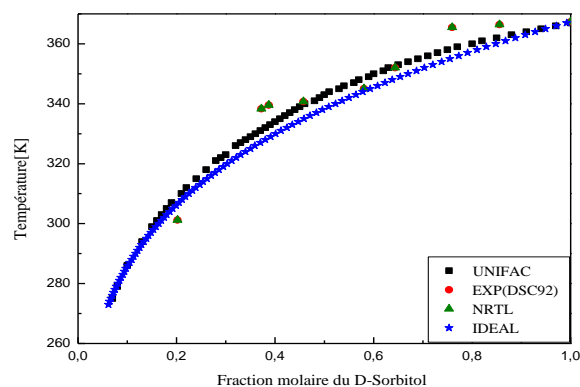


(c)  $\alpha$ -D-Glucose – Eau



(d)  $\alpha$ -D-Glucose monohydrate – Eau





(e) Sorbitol – Eau

### Figure 5.5 : Solubilité des différents solutés dans l'eau.

D'une manière générale, d'après les diagrammes de phases concernant les différents systèmes binaires étudiés, il est constaté que la solubilité augmente avec l'augmentation de la température.

Les résultats présentés ci-dessus montrent que le modèle NRTL a donné des résultats pratiquement confondus avec les valeurs expérimentales, contrairement au modèle UNIFAC et au cas idéal. Ceci confirme la fiabilité de la technique d'optimisation basée sur la méthode Simplex qui a permis la détermination de paramètres d'interaction moléculaires qui deviennent ainsi disponibles pour le calcul des données d'équilibre nécessaires pour le design des équipements de transfert de matière impliquant ces systèmes. Leur avantage réside dans le fait qu'ils ont été calculés indépendamment de la température.

Cependant pour le premier soluté qu'est l'acide citrique qui est assez soluble dans l'eau, il peut être constaté que sa solubilité varie proportionnellement avec la température et où pour des solubilités supérieures ou égales à 0.7 les différents modèles utilisés donnent de bons résultats comparativement aux valeurs expérimentales. Ceci est aussi valable pour les autres solutés qui sont L-Menthol, le Glucose et le Glucose monohydrate où aussi tous les modèles sont assez fiables pour des solubilités supérieures à 0.6. Pour le D-Sorbitol qui est un polyol possédant plusieurs fonctions alcools, il a montré une grande solubilité dans l'eau (256 g/100 g d'eau à 25 °C) et de ce fait même la modélisation dans le cas idéal a donné des résultats raisonnables. Ceci peut être expliqué par la présence de similarité entre les interactions moléculaires du D-Sorbitol et de l'eau qui sont caractérisées par des liaisons hydrogènes. Pour ce soluté les résultats donnés par UNIFAC et le cas idéal sont assez proches.

Le D-Sorbitol, le D- Glucose et le D-Glucose monohydrate sont des molécules polaires, dû au groupement alcool et donc sont assez solubles dans l'eau, confirmant le principe de "like dissolves like".

Les résultats indiquent le caractère approximatif du concept de contribution de groupes sur lequel est basé UNIFAC qui en effet ne distingue pas entre des isomères et ne prend pas réellement la structure moléculaire et surtout le positionnement des différents groupes.

### 5.1.2 Systèmes ternaires

Dans cette partie une tentative d'étude expérimentale de certains systèmes est présentée, bien que les moyens pour maintenir une température constante ne soient pas disponibles. En effet pour les systèmes ternaires, la courbe de solubilité est déterminée à température constante d'où l'importance et l'utilité de la calorimétrie à température constante (Isothermal Titration Calorimetry (ITC)). Par conséquent un contrôle rigoureux de la température est essentiel dans les phénomènes de solubilité pour favoriser les techniques expérimentales isothermes.

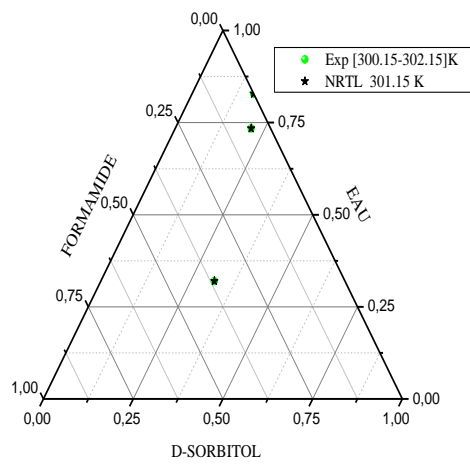
D'une manière générale, à température constante pour un système ternaire, la solubilité d'un soluté dans un mélange de solvants différents dépend de la composition de ce mélange. L'ensemble des valeurs de solubilité à des compositions différentes du mélange de solvants donne l'isotherme de miscibilité. La représentation de cette dernière dans le plan d'un triangle équilatéral délimite les régions où le soluté est complètement soluble (phase liquide) de la phase hétérogène (liquide-solide). Comme mentionné ci-dessus, pour le présent travail et tenant compte de l'indisponibilité des moyens pour maintenir une température constante pour ces systèmes ternaires, les mesures ont été réalisées plutôt dans un intervalle de températures dont la valeur moyenne est justement la valeur de température ciblée.

Deux solutés différents, le D-Sorbitol et le D-Mannitol ont été considérés dans un mélange Eau-Formamide. Les mesures expérimentales ont été menées dans des intervalles de température différents selon la procédure décrite précédemment. Les valeurs expérimentales obtenues ont été exploitées pour calculer les paramètres d'interaction binaires du modèle NRTL, en supposant pour chaque cas une température moyenne. Les résultats sont comme suit.

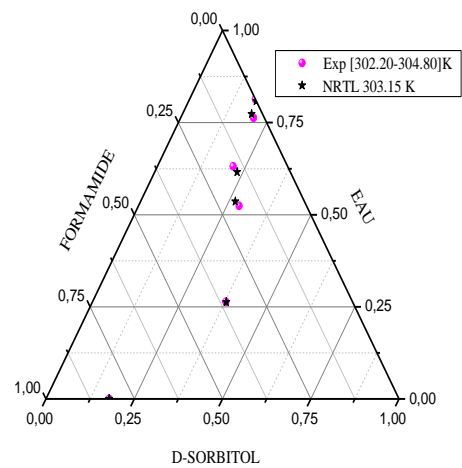
**Tableau 5.8 : Fractions molaires du système D-Sorbitol – Eau – Formamide  
à différentes températures**

T (k)	Expérimental			NRTL		
	300.15K ≤ T ≤ 302.15K			T=301.15K		
	x(1)	x(2)	x(3)	x(1)	x(2)	x(3)
300.15	0.1679	0.8121	0	0.1679	0.8120	0.02
301.15	0.3166	0.3200	0.3634	0.3166	0.3200	0.3634
302.15	0.2122	0.7340	0.0538	0.2122	0.7340	0.05379
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>				0.00	0.00	0.01
<b>Paramètres d'interactions T=301.15K</b>						
	<b>A<sub>12</sub></b>	<b>A<sub>13</sub></b>	<b>A<sub>21</sub></b>	<b>A<sub>23</sub></b>	<b>A<sub>31</sub></b>	<b>A<sub>32</sub></b>
	8.634	3.118	-1.004	-3.703	-1.859	5.433
T (k)	Expérimental			NRTL		
	302.20 K ≤ T ≤ 304.80 K			T=303.50K		
	x(1)	x(2)	x(3)	x(1)	x(2)	x(3)
303.15	0.1865	0.8135	0	0.1927	0.8135	0
302.24	0.2072	0.7624	0.0304	0.1929	0.7624	0.0304
303.42	0.2145	0.6316	0.1539	0.2397	0.6316	0.1539
304.88	0.2850	0.5240	0.1910	0.2623	0.5240	0.1910
303.07	0.3778	0.2637	0.3585	0.3800	0.2637	0.3585
304.75	0.1790	0	0.8110	0.1788	0	0.8110
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>				5.11	0.00	0.00
<b>Paramètres d'interactions T=303.50K</b>						
	<b>A<sub>12</sub></b>	<b>A<sub>13</sub></b>	<b>A<sub>21</sub></b>	<b>A<sub>23</sub></b>	<b>A<sub>31</sub></b>	<b>A<sub>32</sub></b>
	96.809	152.257	-91.0214	-237.995	-138.447	289.503
T (k)	Expérimental			NRTL		
	307.00 K ≤ T ≤ 309.50 K			T=308.25K		
	x(1)	x(2)	x(3)	x(1)	x(2)	x(3)
309.50	0.4543	0.3136	0.2340	0.4540	0.3136	0.2340
307.05	0.3838	0.5649	0.0513	0.3937	0.5649	0.0513
309.15	0.3361	0.6128	0.0512	0.3444	0.6128	0.0512
307.82	0.3439	0.6257	0.0304	0.3026	0.6257	0.0304

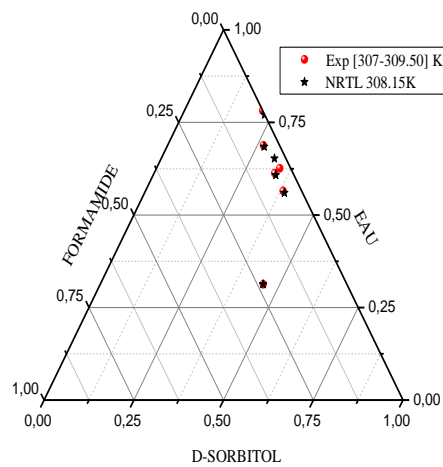
308.55	0.2671	0.6883	0.0447	0.2721	0.6883	0.0447
308.15	0.2183	0.7817	0	0.2319	0.7817	0
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>				4.20	0.00	0.00
<b>Paramètres d'interactions T=308.25K</b>						
	<b>A<sub>12</sub></b>	<b>A<sub>13</sub></b>	<b>A<sub>21</sub></b>	<b>A<sub>23</sub></b>	<b>A<sub>31</sub></b>	<b>A<sub>32</sub></b>
	97.774	121.932	-92.032	87.625	-47.900	9525.097



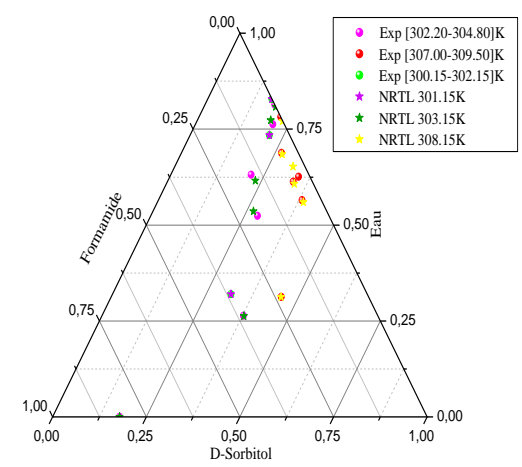
(a)



(b)



(c)



(d)

**Figure 5.6 : Solubilité du D-Sorbitol dans le mélange (Eau- Formamide).**

Le premier système ternaire considéré est le D-Sorbitol-Eau-Formamide où les résultats sont montrés dans les figures précédentes pour les différents intervalles de température suivants: [300.15-302.15] K, [302.20-304.80] K et [307.00-309.50] K. On remarque que pour des proportions faibles en formamide dans le solvant mixte, la solubilité du D-Sorbitol augmente très peu avec la proportion en formamide. Ensuite la solubilité augmente assez rapidement avec la quantité de formamide pour atteindre une valeur maximale dont la valeur change avec l'intervalle de température considéré comme montré par le tableau suivant:

**Tableau 5.9 : Solubilité maximale du D-Sorbitol**

T [K]	Solubilité du D-Sorbitol maximale
[300.15-302.15] K	0.3166
[302.20-304.80] K	0.3778
[307.00-309.50] K.	0.4543

D'après ces résultats il peut être conclu que la solubilité du D-Sorbitol dans le mélange de solvant augmente avec l'augmentation de la température.

Les résultats montrés dans la figure (5.6b) pour l'intervalle de température [302.20-304.80] K, montre que les solubilités du D-Sorbitol dans l'eau et le formamide purs sont très voisines ayant pour valeur 0.1796 et 0.1639, respectivement. Les deux valeurs sont nettement inférieures à la valeur maximale de 0.3641 dans le mélange des deux solvants eau et formamide dont les fractions molaires sont de 0.2649 et 0.3708, respectivement. A travers ce résultat, l'importance de l'utilisation d'un mélange de solvants dans des systèmes ternaires où la solubilité du soluté est un paramètre clé.

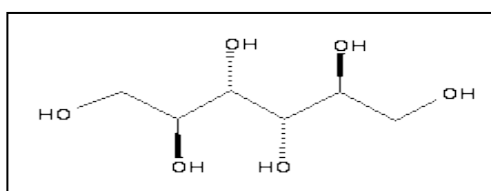
Les figures (5.6a) et (5.6c) correspondant aux intervalles de température de [300.15-302.15] K et [307.00-309.50] K, respectivement, montrent que les solubilités du D-Sorbitol dans l'eau pure (0.1638 et 0.2256, respectivement) sont nettement inférieures aux valeurs maximales de solubilité dans des mélanges eau-formamide (0.3051 et 0.4438, respectivement) à des compositions de (0.3215 et 0.3671) et (0.3144 et 0.2417), respectivement.

Les résultats expérimentaux obtenus par le biais de mesures calorimétriques (DSC 92) ont permis le calcul de paramètres d'interaction binaire pour le modèle thermodynamique

NRTL qui a été utilisé pour la prédiction des données d'équilibre liquide –solide pour le système ternaire D-Sorbitol-Eau-Formamide. Les résultats obtenus sont pratiquement confondus avec les valeurs expérimentales, encourageant l'utilisation de ce modèle pour ce type de système.

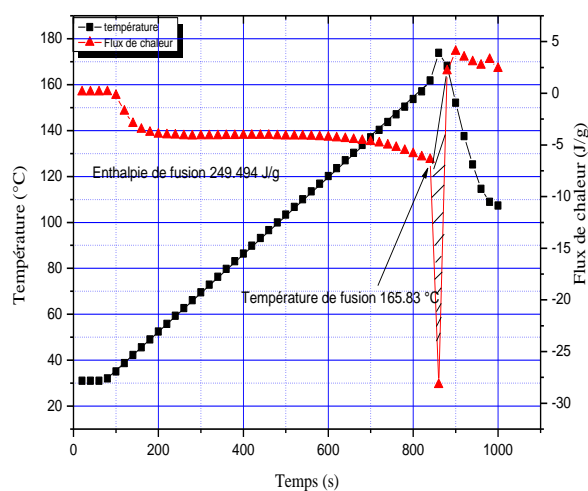
- **Système D-Mannitol- Eau- Formamide**

Le mannitol est un polyol ("sucre-alcool") ; c'est un produit similaire au xylitol ou au sorbitol. Cependant, le mannitol a tendance à perdre un ion hydrogène en solution aqueuse, ce qui acidifie la solution. Pour cette raison, il n'est pas rare d'ajouter une substance pour ajuster son pH, comme le bicarbonate de sodium [82].



**Figure 5.7 : La formule chimique de D-Mannitol.**

Des mesures par le biais de la calorimétrie différentielle à balayage a donné le thermogramme suivant à partir duquel des propriétés du D-Mannitol ont été tirées et montrées dans le tableau (5.10).



**Figure 5.8 : Thermogramme de phase du D-Mannitol.**

**Tableau 5.10 : Les différents Propriétés du D-Mannitol**

Propriété	$\Delta H_f$ (J/g)	$T_f$ (°C)
Expérimental DSC 92	249.494	165.83
Littérature [83]	270-295	160-168

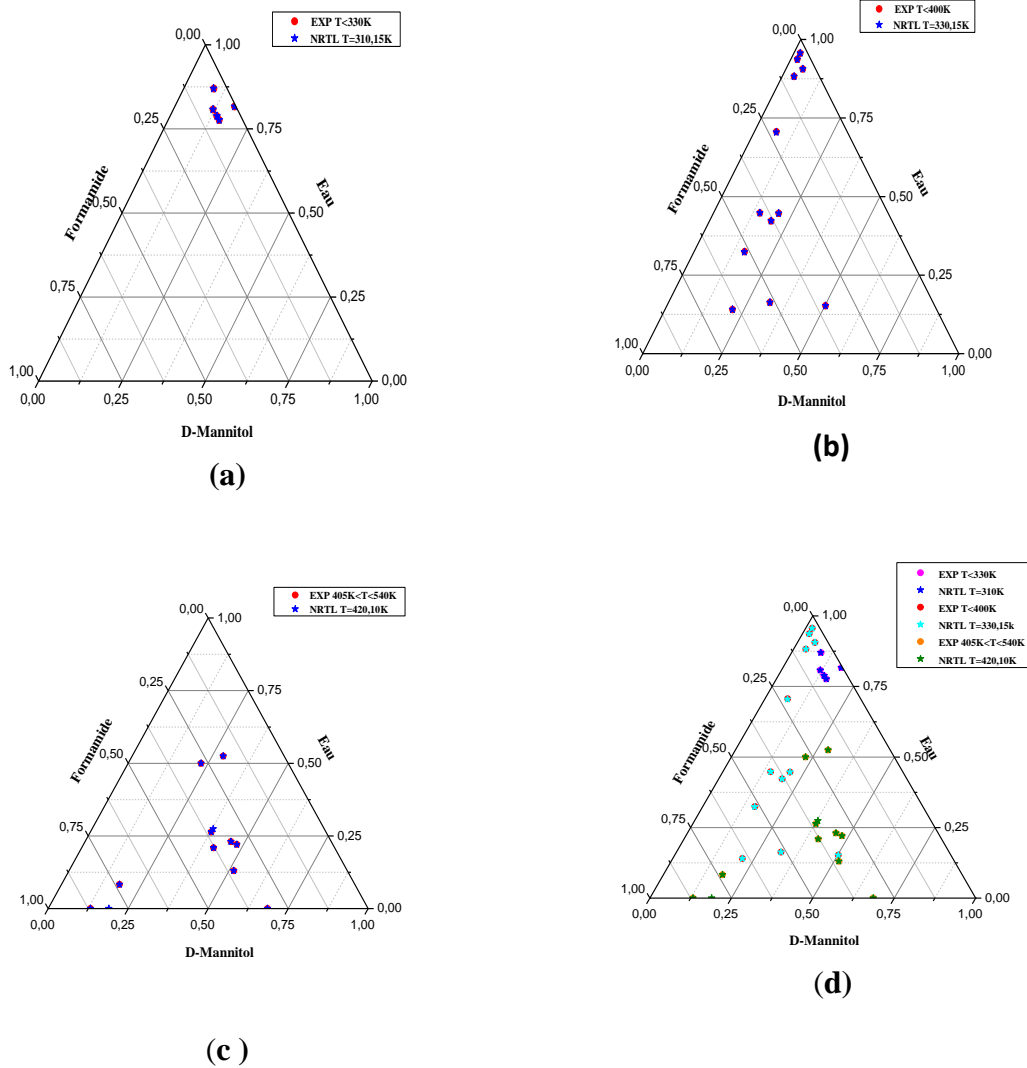
Les valeurs des fractions molaires sont présentées dans le tableau suivant:

**Tableau 5.11 : Fractions molaires du système D-Mannitol – Eau – Formamide à différentes températures**

T (k)	Expérimental			NRTL		
	T < 330 K			T=310.15K		
	x(1)	x(2)	x(3)	x(1)	x(2)	x(3)
319.29	0.09101	0.86959	0.03940	0.0900	0.86958	0.0403
314.27	0.14025	0.78828	0.07148	0.14049	0.78828	0.071219
319.42	0.15349	0.77647	0.07004	0.15349	0.77647	0.07003
315.49	0.17934	0.81666	0.00400	0.17934	0.81665	0.00400
329.02	0.11912	0.80781	0.07307	0.11912	0.80781	0.07306
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>				0.26	0.00	0.54
<b>Paramètres d'interactions T=310.15K</b>						
	<b>A<sub>12</sub></b>	<b>A<sub>13</sub></b>	<b>A<sub>21</sub></b>	<b>A<sub>23</sub></b>	<b>A<sub>31</sub></b>	<b>A<sub>32</sub></b>
	1.23905	-5.537808	0.0000	-793.403	-876.119	0.0000
T (k)	Expérimental			NRTL		
	T < 400 K			T=330.15K		
	x(1)	x(2)	x(3)	x(1)	x(2)	x(3)
334.09	0.16040	0.32470	0.51490	0.160400	0.3246	0.5189
385.69	0.03770	0.88240	0.07990	0.03770	0.88239	0.07990
393.07	0.02050	0.95623	0.02327	0.02050	0.95622	0.02327
389.40	0.02092	0.93655	0.04252	0.020919	0.93655	0.04259
387.78	0.21360	0.14060	0.64580	0.21359	0.14059	0.64580
354.13	0.14705	0.44743	0.40552	0.14709	0.4474	0.40551

389.97	0.05368	0.90627	0.04006	0.05367	0.90627	0.040049
381.03	0.20693	0.44642	0.34665	0.20692	0.44642	0.3466
393.43	0.50235	0.15208	0.34557	0.50234	0.15207	0.34557
396.47	0.1948	0.4224	0.3828	0.19480	0.42239	0.3827
396.85	0.32140	0.16260	0.51600	0.32139	0.16259	0.51600
368.46	0.06980	0.70620	0.22400	0.06979	0.700620	0.2239
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>				0.01	0.07	0.09
<b>Paramètres d'interactions T=330.15K</b>						
	<b>A<sub>12</sub></b>	<b>A<sub>13</sub></b>	<b>A<sub>21</sub></b>	<b>A<sub>23</sub></b>	<b>A<sub>31</sub></b>	<b>A<sub>32</sub></b>
	-0.0000025	-0.28711	0.0000	-4.688323	3.619578	0.00000
<b>T (k)</b>	<b>Expérimental</b>			<b>NRTL</b>		
	<b>405 K &lt;T &lt;540 K</b>			<b>T=420.10</b>		
	<b>x(1)</b>	<b>x(2)</b>	<b>x(3)</b>	<b>x(1)</b>	<b>x(2)</b>	<b>x(3)</b>
420.78	0.37862	0.27413	0.34725	0.37861	0.27412	0.34725
415.47	0.19000	0	0.81000	0.18999	0.0000	0.8100
420.70	0.37780	0.26370	0.35850	0.3777	0.2637	0.35850
412.76	0.18165	0.08302	0.73532	0.18164	0.08302	0.73533
432.66	0.68560	0	0.31440	0.68559	0.0000	0.31440
411.24	0.51520	0.13035	0.35445	0.51520	0.13034	0.35549
414.85	0.45607	0.23014	0.31379	0.45607	0.23014	0.313789
419.91	0.28503	0.52465	0.19032	0.28503	0.5246	0.19032
408.79	0.22790	0.50000	0.27210	0.22789	0.5000	0.27210
434.27	0.4795	0.2206	0.2999	0.4794	0.2205	0.2999
418.55	0.4127	0.2088	0.3785	0.4126	0.2088	0.37849
431.33	0.1324	0	0.8676	0.13240	0.0000	0.86759
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>				0,01	0,01	0,02
<b>Paramètres d'interactions T=420.10K</b>						
	<b>A<sub>12</sub></b>	<b>A<sub>13</sub></b>	<b>A<sub>21</sub></b>	<b>A<sub>23</sub></b>	<b>A<sub>31</sub></b>	<b>A<sub>32</sub></b>
	3.259426	2.863765	0.00000	1.626193	4.987610	0.0000





**Figure 5.9 : Solubilité du D-Mannitol dans le mélange (Eau- Formamide).**

Pour le système (D-Mannitol-Eau-Formamide), les résultats représentés dans la figure (5.9), montrent une certaine dispersion plus ou moins importante, comparativement au système précédent. Ceci peut être expliqué par le fait que la solubilité du D-Mannitol dans l'eau et le formamide est faible comparativement à celle du D-Sorbitol. Certaines résultats comme ceux de la figure (5.9a), montrent l'apparition de phase solide en équilibre avec du formamide pur, insinuant des applications importantes dans des procédés faisant intervenir la cristallisation.

Les résultats de modélisation obtenus par le modèle NRTL pour ce second système sont en bon accord avec les valeurs expérimentales, démontrant encore une fois la fiabilité du modèle NRTL.

Enfin les co-produits sont d'autant plus importants qu'ils jouent le rôle de co-solvants des milieux poly hydroxylés et polycarbonates, notamment en entraînant une meilleur solubilisation des substrats.

## 5.2 Systèmes étudiés à partir de la littérature

Dans un grand nombre de procédés de génie chimique, les systèmes dont les constituants devant être séparés, sont binaires. Il est indispensable de connaître les données d'équilibre de phases qui sont générées afin de faire le calcul et le tracer des diagrammes.

Pour le calcul d'équilibre de phases liquide-solides, plusieurs systèmes binaires et ternaires de nature et de tailles moléculaires différentes, ont été considérés concernant la solubilité de l'acide salicylique, Paracétamol, Benzène, Ibuprofène, etc., dans différents solvants. Les résultats obtenus sont comparés avec les valeurs expérimentales rapportées également de la littérature [2].

### 5.2.1 Systèmes binaires

Les différents solutés et solvants considérés ainsi que leur découpage en groupements fonctionnels, leurs températures et enthalpies de fusion sont montrés dans le tableau suivant

L'utilisation du modèle UNIFAC nécessite la connaissance des paramètres de groupes de volume et de surface ainsi que les paramètres d'interaction. Afin d'éviter une répétition d'écriture, les paramètres de tous les groupes impliqués dans tous les systèmes considérés pour cette partie, ont été regroupés dans les mêmes tableaux. Le découpage en groupements fonctionnels de chaque constituant de chaque système ainsi que les températures et enthalpies de fusion et les paramètres d'interaction entre groupes, respectivement, sont montrés dans les tableaux suivants:

**Tableau 5.12 : Paramètres de volume et de surface [9]**

Groupe	R <sub>j</sub>	Q <sub>j</sub>	Groupe	R <sub>j</sub>	Q <sub>j</sub>
CH <sub>3</sub>	0.9011	0.848	COOH	1.3013	1.224
CH <sub>2</sub>	0.6744	0.540	CH <sub>2</sub> CO	1.4457	1.180
OH	1.000	1.200	CH <sub>3</sub> CO	1.6724	1.488
ACH	0.5313	0.400	CHCl <sub>3</sub>	2.8700	2.410
AC	0.3652	0.120	ACNH <sub>2</sub>	1.0600	0.816
ACOH	0.8952	0.680	H <sub>2</sub> O	0.9200	1.400

Tableau 5.13 : Paramètres d'interaction de groupes [9]

$a_{mm}$ (K)	ACH	AC	ACOH	COOH	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>2</sub> CO	CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	OH	H <sub>2</sub> O	ACNH <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>
ACH	0.00	0.00	1329.00	537.40	32.14	25.770	25.770	-11.120	-11.120	636.100	903.800	648.20	-13.990
AC	0.00	0.00	1329.00	537.40	32.14	25.770	25.770	-11.120	-11.120	636.10	903.800	648.20	-13.990
ACOH	25.34	25.34	0.00	0.00	0.00	-356.10	-356.10	275.800	275.800	-451.600	-601.80	119.90	0.00
COOH	62.32	62.32	0.00	0.00	-338.50	-297.80	-297.500	315.300	315.300	-151.000	-66.170	0.00	-287.200
CH <sub>3</sub> O	52.13	52.13	0.00	664.60	0.00	191.100	191.10	83.360	83.360	237.700	-314.700	0.00	-154.300
CH <sub>2</sub> CO	140.10	140.10	-133.10	669.40	-103.60	0.00	0.00	26.760	26.760	164.500	472.500	6201.0	-354.600
CH <sub>3</sub> CO	140.10	140.10	-133.10	669.40	26.76	164.50	0.00	26.760	26.720	164.500	472.500	6201.00	-354.600
CH <sub>3</sub>	61.13	61.13	1333.00	663.50	251.50	476.400	476.400	0.00	0.00	986.500	1318.000	920.70	24.90
CH <sub>2</sub>	61.13	61.13	1333.00	663.50	251.50	476.400	476.400	0.00	0.00	986.500	1318.000	920.70	24.90
OH	89.60	89.50	-259.50	199.00	84.00	84.000	84.000	156.400	156.400	0.00	84.000	-52.39	-98.120
H <sub>2</sub> O	362.30	362.30	324.50	-14.09	-195.40	-195.400	-195.400	300.00	300.00	-229.100	0.00	-52.29	353.700
ACNH <sub>2</sub>	247.50	247.50	-253.10	0.00	1139.00	-17.400	-450.30	1139.00	1139.00	-17.4	-367.80	0.00	-149.800
CHCl <sub>3</sub>	288.50	288.50	0.00	488.900	-20.930	552.100	552.100	36.70	36.70	742.100	826.700	111.200	0.00

**Tableau 5.14 : Paramètres physico-chimiques pour l'acide salicylique et les différents solvants utilisés.**

Constituants	Groupements fonctionnels [9]	T <sub>f</sub> [K]	ΔH <sub>f</sub> (J/mole)
<b>Solutés</b>			
Acide salicylique [2]	1AC, 4ACH, 1ACOH, 1COOH	431.400	25269.210
Paracétamol [2]	4 ACH, 1 ACOH, 1 ACNH <sub>2</sub> , 1 CH <sub>3</sub> CO	441.9	27350
Acide Benzoïque [2]	5 ACH, 1 AC, 1 COOH	395.00	17060
Ibuprofène [2]	3 CH <sub>3</sub> , 2 CH <sub>2</sub> , 6 ACH, 1COOH	347.54	25692.3
<b>Solvants</b>			
Acétate D'éthyle [84]	1 CH <sub>2</sub> CO, 1CH <sub>3</sub> O, 1 CH <sub>3</sub>	189.550	8903.00
Acétone [85]	1 CH <sub>3</sub> , 1 CH <sub>3</sub> CO	178.00	5125.00
Acide Acétique [86]	1 CH <sub>3</sub> , 1 COOH	289.79	11728
Ethanol [87]	1 CH <sub>3</sub> , 1 CH <sub>2</sub> , 1 OH	156.15	5024.00
Méthanol [88]	1CH <sub>3</sub> , 1 OH	175.00	3093.00
Butanol [87]	1 CH <sub>3</sub> , 3 CH <sub>2</sub> , 1 OH	431.400	25269.200
Eau [87]	1H <sub>2</sub> O	210.00	7414.00
Propanol[87]	1 CH <sub>3</sub> , 2 CH <sub>2</sub> , 1 OH	147	/
Octanol [88]	1 CH <sub>3</sub> , 7 CH <sub>2</sub> , 1 OH	257.00	426600
Isopropanol [89]	2CH <sub>3</sub> , 1 CH, 1 OH	185.15	4091.00
Chloroforme [90]	1 CHCl <sub>3</sub>	210.00	7414.00
Cyclohexane [87]	6 CH <sub>2</sub>	280.00	31000.00
Heptane [91]	2 CH <sub>3</sub> , 5 CH <sub>2</sub>	182.15	13886.00
Toluène [87]	5 ACH,1 ACCH <sub>3</sub>	178.15	7927.00

Dix-neuf différents systèmes binaires ont été considérés et sont montrés dans le tableau suivant ainsi que les paramètres d'interaction binaire pour le modèle NRTL calculés, comme mentionné dans un chapitre précédent, par la minimisation de la fonction objective définie à partir des données expérimentales respectives rapportées dans la littérature.

**Tableau 5.15 : Paramètres d'interaction NRTL**

N°	Système	A <sub>12</sub>	A <sub>21</sub>
1	Acide salicylique - Acétate D'éthyle	94.2496626	-90.0780155
2	Acide salicylique – Acétone	103.665225	-96.0744740
3	Acide salicylique - Acide Acétique	59.004	-57.014
4	Acide salicylique – Ethanol	84.2317088	-79.6649233
5	Acide salicylique - Méthanol	17.9790056	-21.0146964
6	Paracétamol - Acétate D'éthyle	82.23160879	-76.19617217
7	Paracétamol –Acétone	79.83941709	-76.03551946
8	Paracétamol –Butanol	96.86605283	-91.19406865
9	Paracétamol – Eau	6.025271904	-8.664069970
10	Paracétamol-propanol	91.37294490	-86.52568994
11	Acide Benzoïque –Acétone	111.44205177	-102.7281175
12	Acide Benzoïque- Octanol	49.072666865	-47.61941995
13	Acide Benzoïque – Isopropanol	52.115568884	-50.46033320
14	Ibuprofène -Acétate D'éthyle	141.766203	-129.32071
15	Ibuprofène–Acétone	29.8451128	-29.00624
16	Ibuprofène–Chloroforme	3.77035669	-3.431858
17	Ibuprofène– Cyclohexane	116.701812	-107.627152
18	Ibuprofène–Heptane	160.912319	-144.5728086
19	Ibuprofène– Toluène	2.09019442	-1.685352861

### 5.2.1.1 Acide salicylique dans différents solvants

Cinq systèmes ont été considérés concernant la solubilité de l'Acide salicylique dans différents solvants tels que; Acétate D'éthyle, Acétone, Acide Acétique, Ethanol et le Méthanol.

L'acide salicylique ou l'acide ortho-hydroxy benzoïque considéré comme soluté (voir annexe2), de formule  $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$ , de masse molaire 138.11g/mol et de température de fusion 159°C.

Le tableau suivant donne les solubilités calculées par le biais de chaque modèle tout en montrant les valeurs expérimentales issues de la littérature :

Tableau 5.16 : Résultats obtenus par les différents modèles utilisés

T [K]	X <sub>1</sub> (Exp)[2]	X <sub>1</sub> Idéal	X <sub>1</sub> UNIFAC	X <sub>1</sub> NRTL	X <sub>1</sub> UNIFAC- Mod [2]
<b>Acide salicylique -Acétate d'éthyle</b>					
293	0.1272	0.036	0.0092	0.12844	0.021
298	0.1362	0.043	0.011	0.13745	0.029
303	0.1487	0.051	0.013	0.14799	0.031
303.5	0.1558	0.052	0.0135	0.14277	0.0315
308	0.159	0.06	0.015	0.15808	0.033
313	0.168	0.07	0.017	0.16981	0.043
318	0.1809	0.08	0.019	0.18124	0.05
323	0.1899	0.094	0.021	0.19403	0.07
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		62.42	90.77	1.84	76.29
<b>Acide salicylique –Acétone</b>					
288	0.155	0.03	0.0195	0.15830	0.123
293	0.168	0.036	0.023	0.16776	0.130
298	0.179	0.051	0.033	0.17681	0.137
303	0.189	0.0515	0.034	0.18726	0.147
308	0.2024	0.059	0.0425	0.19978	0.1538
313	0.216	0.069	0.05	0.21340	0.170
318	0.2256	0.081	0.053	0.22864	0.190
323	0.141	0.094	0.0700	0.24556	0.210
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		67.48	77.50	10.30	24.87
<b>Acide salicylique -Acide Acétique</b>					
293	0.050	0.0360	0.034	0.04850	0.080
298	0.055	0.043	0.043	0.05551	0.090
303	0.060	0.051	0.049	0.06325	0.1
308	0.071	0.059	0.058	0.07181	0.106
313	0.078	0.069	0.070	0.08124	0.115
318	0.090	0.081	0.075	0.09158	0.132
323	0.1021	0.094	0.091	0.10297	0.145
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		15.88	18.32	2.46	53.67

<b>Acide salicylique –Éthanol</b>					
<b>316.28</b>	0.04	0.135	0.220	0.03613	0.075
<b>323.80</b>	0.046	0.161	0.250	0.04154	0.0775
<b>341.86</b>	0.0568	0.236	0.335	0.05685	0.10
<b>364.120</b>	0.0798	0.358	0.470	0.08293	0.145
<b>377.460</b>	0.0978	0.450	0.545	0.10401	0.200
<b>395.580</b>	0.1531	0.600	0.675	0.15189	0.305
<b>417.82</b>	0.3027	0.824	0.850	0.30064	0.6125
<b>434</b>	1	1.00099	1.00	1.04311	1.00
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		246.99	356.40	4.44	77.47
<b>Acide salicylique –Méthanol</b>					
<b>283</b>	0.0994	0.025	0.02	0.09891	0.06
<b>288</b>	0.108	0.03	0.026	0.10855	0.065
<b>293</b>	0.118	0.036	0.035	0.11848	0.077
<b>298</b>	0.128	0.043	0.041	0.12919	0.082
<b>303</b>	0.139	0.051	0.0505	0.1404	0.095
<b>303.5</b>	0.145	0.053	0.508	0.13986	0.097
<b>308</b>	0.151	0.06	0.059	0.15214	0.105
<b>313</b>	0.164	0.069	0.077	0.16447	0.120
<b>318</b>	0.1777	0.081	0.087	0.1778	0.135
<b>323</b>	0.192	0.094	0.11	0.1914	0.156
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		63.34	81.59	0.83	31.50

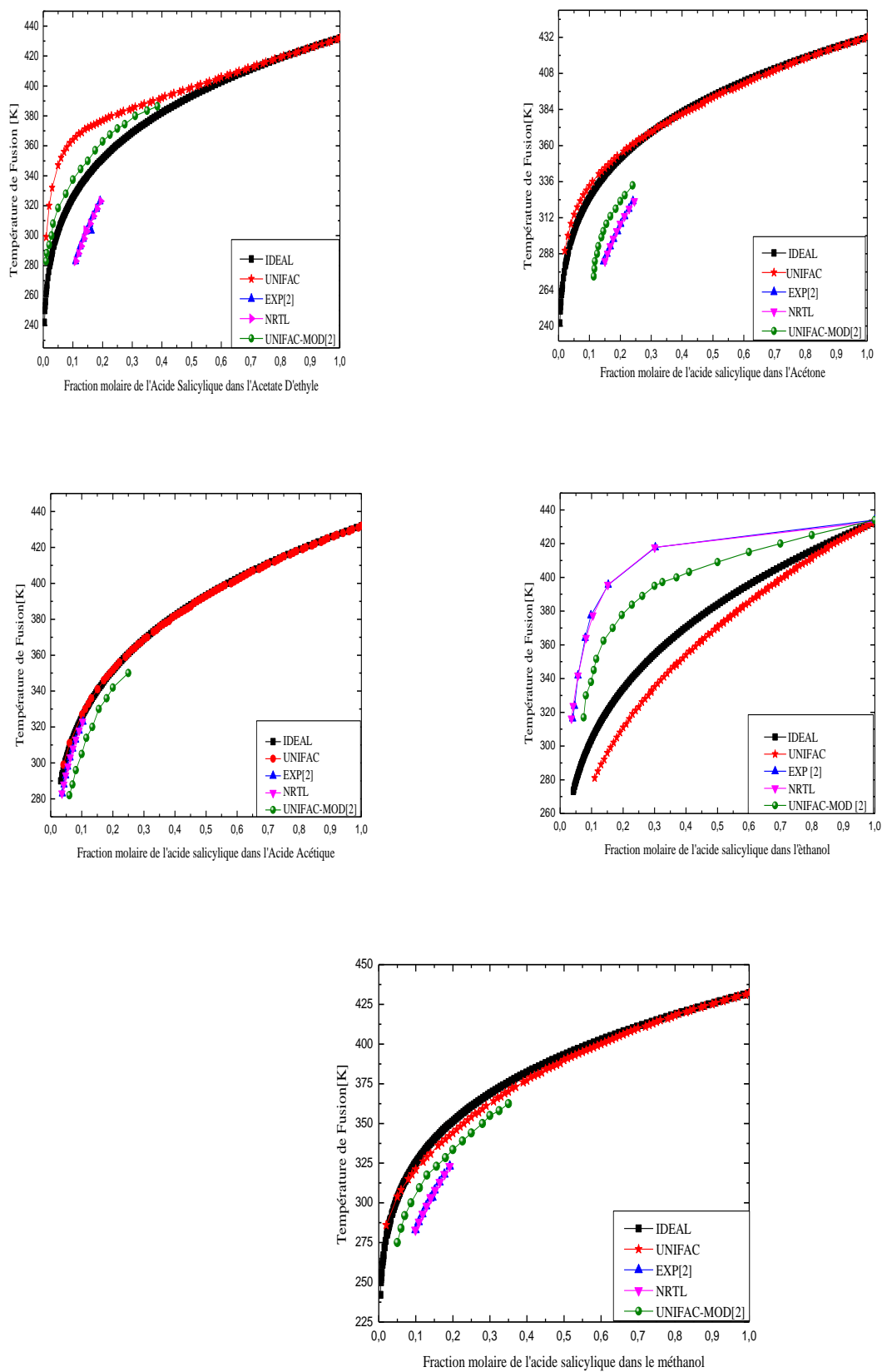


Figure 5.10 : Solubilité de l'acide salicylique dans différents solvants.



D'après ces résultats il est constaté que l'acide salicylique est soluble dans l'acétate d'éthyle dans une plage de température comprise entre 10°C et 50°C pour une augmentation de la solubilité ne dépassant pas les 20%.

Pour ce qui est de l'acétone, on obtient une solubilité de 26 % avec une température comprise entre 9°C et 52°C.

De même, l'utilisation de l'acide acétique comme solvant donne une solubilité de 12% dans un intervalle de température de 7°C à 52°C.

Les résultats montrent aussi qu'il est très soluble dans l'éthanol et ceci pour différentes températures même très basses. L'opération commence par une température qui varie entre 43°C et 161°C pour aboutir à une solubilité maximale approchant la solubilité totale.

Dans le cas du méthanol la solubilité est de 20% pour un intervalle entre [10 et 50°C].

### 5.2.1.2 Paracétamol dans différents solvants

Le paracétamol, appelé aussi acétaminophène, est la substance active de nombreuses spécialités médicamenteuses de la classe des antalgiques antipyrétiques non salicylés. (Voir annexe 2).de formule  $C_8H_9NO_2$ , de masse molaire 151,16g/mol et de température de fusion 169 à 170°C.

**Tableau 5.17 : Résultats obtenus par les différents modèles utilisés**

T[K]	X <sub>1</sub> (Exp)[2]	X <sub>1</sub> Idéal	X <sub>1</sub> UNIFAC	X <sub>1</sub> NRTL	X <sub>1</sub> UNIFAC- Mod [2]
<b>Paracétamol -Acétate D'éthyle</b>					
<b>291</b>	0.00357	0.021	0.027	0.0052	0.058
<b>293</b>	0.00494	0.0225	0.03	0.00490	0.06
<b>298</b>	0.00548	0.031	0.034	0.00551	0.067
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		436.46	561.34	15.67	1253.95
<b>Paracétamol -Acétone</b>					
<b>273</b>	0.0209	0.01	0.011	0.02003	0.0335
<b>278</b>	0.0243	0.0125	0.013	0.02297	0.038
<b>283</b>	0.0261	0.017	0.018	0.02697	0.042
<b>288</b>	0.0293	0.0195	0.02	0.02978	0.047

<b>293</b>	0.0327	0.0225	0.022	0.0337	0.05
<b>298</b>	0.0369	0.031	0.029	0.03798	0.055
<b>303</b>	0.0411	0.033	0.037	0.04256	0.0557
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		33.70	31.53	3.45	53.64
<b>Paracétamol -Butanol</b>					
<b>273</b>	0.0249	0.01	/	0.02465	0.005
<b>278</b>	0.0273	0.0125	/	0.02729	0.07
<b>283</b>	0.0301	0.017	/	0.03011	0.085
<b>288</b>	0.0329	0.0195	/	0.03313	0.0125
<b>293</b>	0.0364	0.0225	/	0.03632	0.0163
<b>298</b>	0.0392	0.031	/	0.03979	0.0182
<b>303</b>	0.0439	0.033	/	0.04339	0.02
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		76.35		0.67	91.99
<b>Paracétamol – Eau</b>					
<b>273</b>	0.0854	0.01	/	0.09329	0.0373
<b>278</b>	0.0978	0.0125	/	0.10911	0.045
<b>283</b>	0.112	0.017	/	0.12568	0.0465
<b>288</b>	0.131	0.0195	/	0.14072	0.0544
<b>293</b>	0.152	0.0225	/	0.15537	0.0678
<b>298</b>	0.177	0.031	/	0.16785	0.08
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		602.26		7.97	56.24
<b>Paracétamol – Propanol</b>					
<b>273</b>	0.0275	0.01	0.037	0.02716	0.005
<b>278</b>	0.0305	0.0125	0.043	0.03039	0.0053
<b>283</b>	0.0337	0.017	0.046	0.03388	0.0085
<b>288</b>	0.0373	0.0195	0.0544	0.03764	0.009
<b>293</b>	0.0415	0.0225	0.06	0.04166	0.01055
<b>298</b>	0.0460	0.031	0.062	0.04599	0.0125
<b>303</b>	0.0509	0.033	0.068	0.05064	0.0137
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		10.58	6.27	0.19	76.51

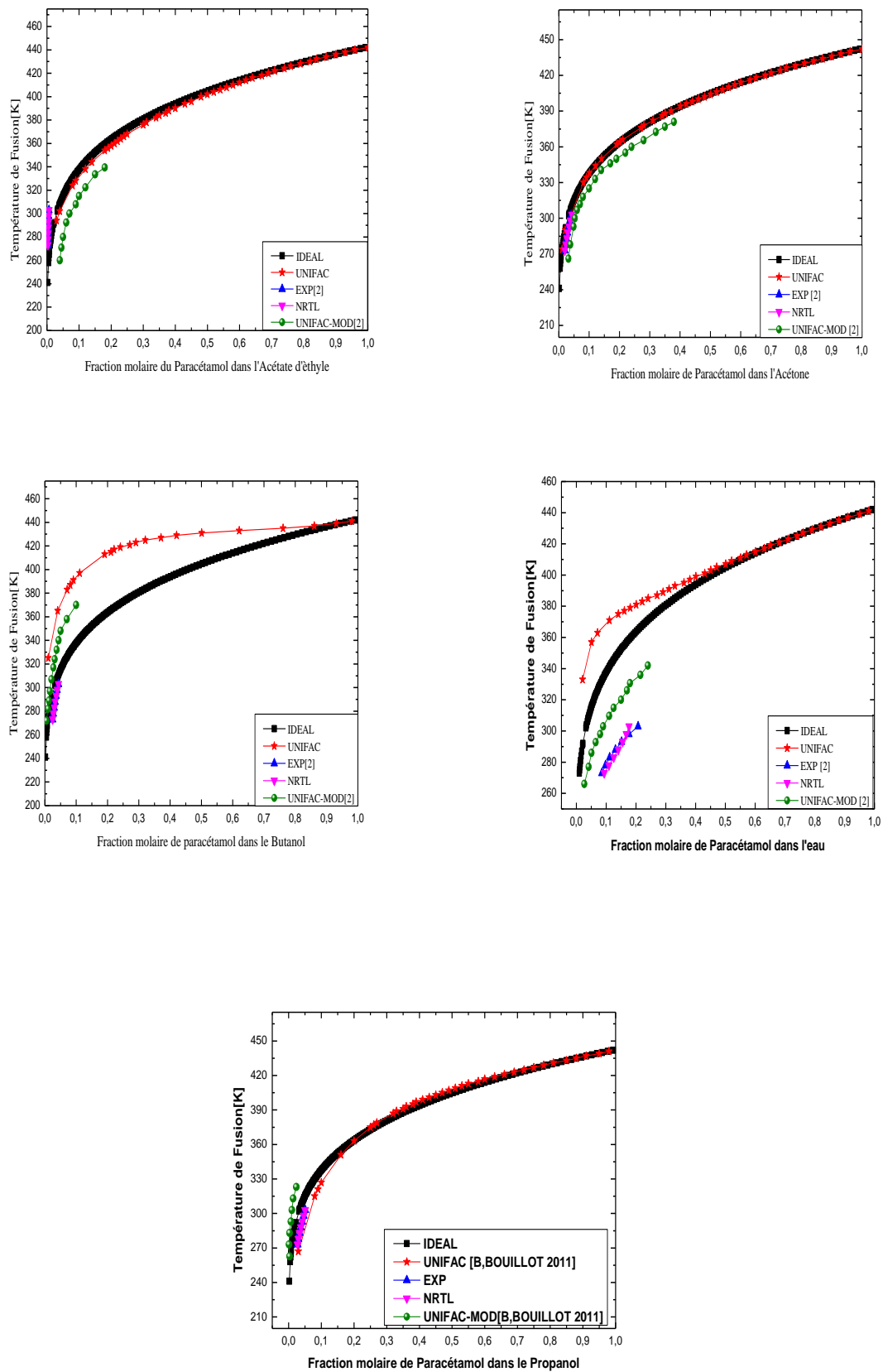


Figure 5.11 : Solubilité du Paracétamol dans différents solvants.

En ce qui concerne le Paracétamol, il est constaté qu'il est peu soluble dans les différents solvants utilisés et ce pour des températures ne dépassant pas les 30°C.

### 5.2.1.3 Acide Benzoïque dans différents solvants

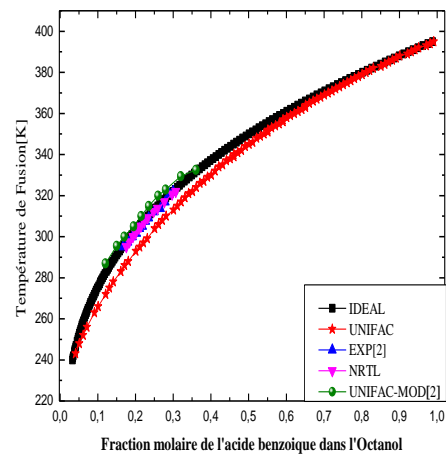
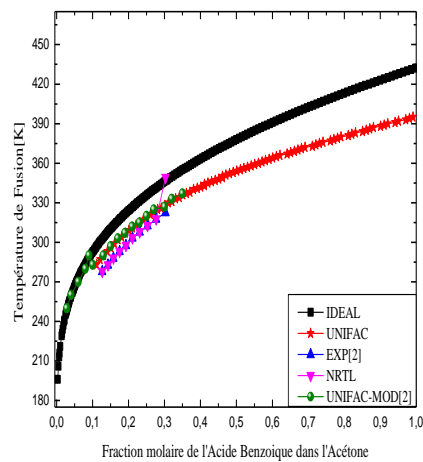
Trois systèmes ont été considérés concernant la solubilité de l'Acide Benzoïque dans différents solvants tels que; Acide Acétique, Acétone, Cyclohexane, Octanol, Isopropanol.

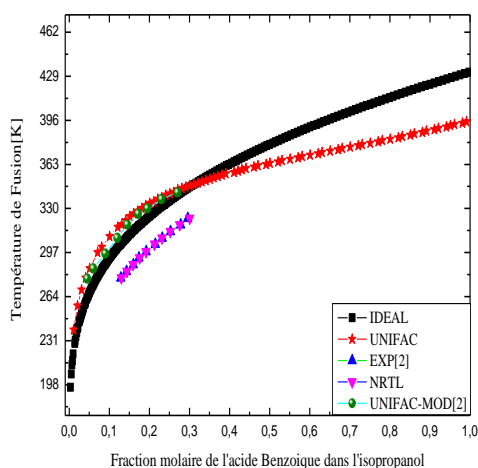
L'acide benzoïque, de formule chimique  $C_6H_5COOH$  est un acide carboxylique aromatique dérivé du benzène (voir annexe 2). De masse molaire 122,1213g/l, et de température de fusion 122,35 °C.

**Tableau 5.18 : Résultats obtenus par les différents modèles utilisés**

T [K]	X <sub>1</sub> (Exp)[2]	X <sub>1</sub> Idéal	X <sub>1</sub> UNIFAC	X <sub>1</sub> NRTL	X <sub>1</sub> UNIFAC- Mod [2]
<b>Acide Benzoïque-Acétone</b>					
282.81	0.143	0.0790	0.111	0.1442	0.1023
288.00	0.158	0.090	0.125	0.1582	0.124
293.00	0.175	0.101	0.1425	0.1756	0.14
297.64	0.193	0.114	0.1520	0.1940	0.16
303.3	0.211	0.129	0.1762	0.2125	0.173
307.87	0.231	0.142	0.191	0.2324	0.190
312.67	0.253	0.159	0.2157	0.2582	0.217
317.70	0.277	0.177	0.245	0.2768	0.2413
322.57	0.303	0.194	0.268	0.3030	0.27
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		39.74	17.19	0.59	17.87
<b>Acide Benzoïque – Octanol</b>					
295.15	0.167	0.166	0.211	0.1755	0.148
297.50	0.18	0.175	0.23	0.1839	0.161
300	0.192	0.186	0.241	0.1931	0.170
301.7	0.203	0.190	0.244	0.2002	0.178
304.1	0.211	0.195	0.254	0.2095	0.195
305.1	0.219	0.208	0.263	0.2144	0.2
307.6	0.227	0.210	0.274	0.2230	0.213

<b>309.2</b>	0.235	0.215	0.290	0.2324	0.222
<b>312.15</b>	0.25	0.228	0.3	0.2476	0.23
<b>313.80</b>	0.266	0.243	0.31	0.2587	0.237
<b>317.00</b>	0.279	0.253	0.325	0.2763	0.253
<b>320.70</b>	0.29	0.270	0.340	0.2968	0.270
<b>322.00</b>	0.3	0.297	0.3550	0.3068	0.280
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		5.86	21.00	1.86	8.88
<b>Acide Benzoïque - Isopropanol</b>					
<b>277.91</b>	0.129	0.069	0.041	0.13027	0.04
<b>282.81</b>	0.143	0.079	0.05	0.14382	0.054
<b>288.00</b>	0.16	0.09	0.057	0.15925	0.07
<b>293.00</b>	0.174	0.101	0.065	0.17551	0.085
<b>297.64</b>	0.192	0.114	0.074	0.1915	0.1
<b>303.3</b>	0.215	0.131	0.087	0.21264	0.11
<b>307.87</b>	0.232	0.143	0.108	0.2312	0.12
<b>312.65</b>	0.253	0.1565	0.124	0.25197	0.132
<b>317.71</b>	0.278	0.177	0.135	0.27569	0.143
<b>322.57</b>	0.296	0.194	0.157	0.30036	0.167
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		40.40	58.41	0.73	52.36





**Figure 5.12 : Solubilité de l'Acide benzoïque dans différents solvants.**

La même observation que le paracétamol s'est reproduite pour l'acide benzoïque qui s'est montré peu soluble dans les différents solvants utilisés et ce à une température ne dépassant pas les 50°C avec une valeur maximale de 30%.

#### 5.2.1.4 Ibuprofène dans différents solvants

Six systèmes ont été considérés concernant la solubilité de l'Ibuprofène dans différents solvants tels que ; Acétate D'éthyle, Acétone, Chloroforme, Cyclohexane, Heptane et Toluène.

L'ibuprofène est la dénomination commune internationale de l'acide alpha-méthyle-[4-(2-méthylpropyl) phényle] propénoïque de formule chimique  $C_{13}H_{18}O_2$  (voir annexe 2). de masse molaire 206,2808 g/l, et de température de fusion 76°C.

**Tableau 5.19 : Résultats obtenus par les différents modèles utilisés**

T [K]	X <sub>1</sub> (Exp)[2]	X <sub>1</sub> Idéal	X <sub>1</sub> UNIFAC	X <sub>1</sub> NRTL	X <sub>1</sub> UNIFAC- Mod [2]
<b>Ibuprofène–Acétate d'éthyle</b>					
283	0.128	0.170	0.100	0.14083	0.065
288	0.161	0.20	0.120	0.15037	0.0840
295	0.0382	0.248	0.180	0.06026	0.11
298	0.0459	0.272	0.200	0.07498	0.130
303	0.0634	0.314	0.350	0.05168	0.160
313	0.136	0.415	0.500	0.10884	0.220
323	0.267	0.538	0.5216	0.2084	0.30
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		257.25	224.19	28.30	99.25

<b>Ibuprofène–Acétone</b>					
<b>276</b>	0.0112	0.135	0.245	0.07514	0.190
<b>288</b>	0.0175	0.170	0.270	0.11259	0.195
<b>293</b>	0.199	0.2	0.30	0.16012	0.226
<b>303</b>	0.276	0.314	0.4	0.2512	0.338
<b>308</b>	0.321	0.362	0.44	0.33652	0.3714
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		400.77	732.62	229.52	532.49
<b>Ibuprofène dans le Chloroforme</b>					
<b>283</b>	0.118	0.170	0.260	0.22462	0.248
<b>288</b>	0.148	0.200	0.290	0.25928	0.287
<b>293</b>	0.272	0.234	0.325	0.28319	0.324
<b>298</b>	0.371	0.272	0.350	0.3143	0.380
<b>303</b>	0.45	0.314	0.390	0.35208	0.430
<b>308</b>	0.539	0.362	0.440	0.39297	0.4748
<b>313</b>	0.648	0.415	0.480	0.43683	0.523
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		31.27	42.72	38.05	37.33
<b>Ibuprofène -Cyclohexane</b>					
<b>283</b>	0.123	0.170	0.105	0.13	0.055
<b>288</b>	0.151	0.2	0.130	0.141	0.071
<b>298</b>	0.112	0.272	0.210	0.1425	0.11
<b>303</b>	0.156	0.314	0.260	0.167	0.15
<b>308</b>	0.193	0.362	0.305	0.1934	0.198
<b>313</b>	0.303	0.415	0.380	0.265	0.267
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		73.22	44.36	9.89	21.39
<b>Ibuprofène dans l'Heptane</b>					
<b>283</b>	0.128	0.170	0.100	0.14083	/
<b>288</b>	0.161	0.20	0.120	0.15037	0.0840
<b>295</b>	0.0382	0.248	0.180	0.06026	0.11
<b>298</b>	0.0459	0.272	0.200	0.07498	0.130
<b>303</b>	0.0634	0.314	0.350	0.05168	0.160
<b>313</b>	0.136	0.415	0.500	0.10884	0.220
<b>323</b>	0.267	0.538	0.5216	0.2084	0.30
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		257.25	224.19	28.30	107.58
<b>Ibuprofène–Toluène</b>					
<b>281.69</b>	0.1054	0.160	0.036	0.11896	0.082
<b>287.11</b>	0.1353	0.194	0.05	0.14497	0.118
<b>291.54</b>	0.1738	0.22	0.062	0.171089	0.137
<b>301.205</b>	0.2516	0.297	0.14	0.24011	0.23
<b>307.70</b>	0.3012	0.362	0.230	0.29737	0.285
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		32.00	52.24	5.48	14.02

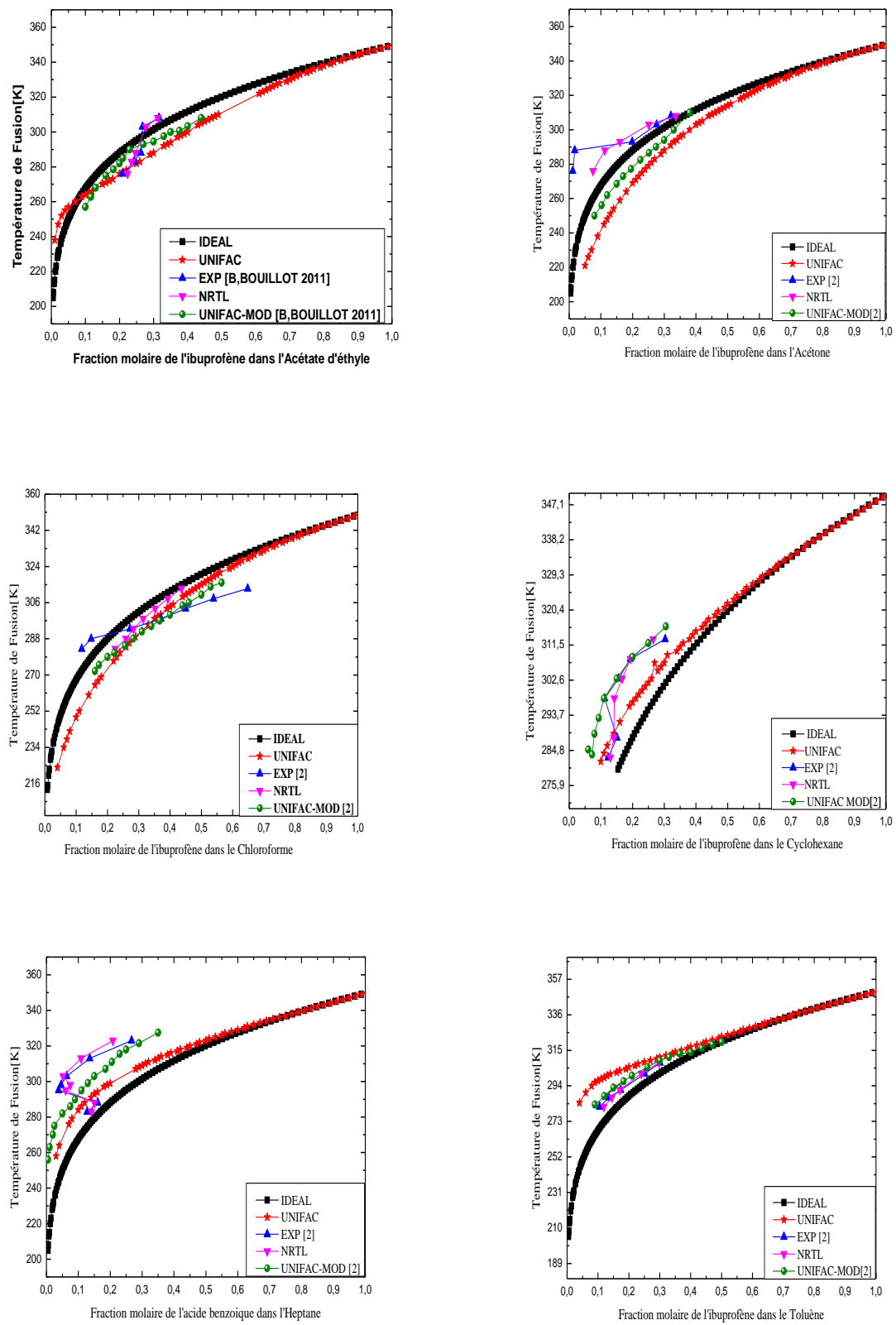


Figure 5.13 : Solubilité de l'Ibuprofène dans différents solvants.



L'ibuprofène est peu soluble dans les différents solvants. Le processus de solubilisation a lieu à une température maximale de 40°C avec une valeur de 30%. Par contre sa solubilité augmente dans le cas du chloroforme pour atteindre les 60%.

En conclusion et d'après ce qui est montré dans les figures précédentes, les modèles UNIFAC, UNIFAC-modifié [2], NRTL, cas idéal ont été utilisés et ont donné des résultats plus ou moins raisonnables dans certains cas et contrairement à d'autres.

Les équilibres dans des solvants aprotiques apolaires, sont proches des valeurs expérimentales, comme illustrer par les exemples du toluène et du cyclohexane où les résultats issus des deux modèles UNIFAC et UNIFAC modifié été assez proches.

De même les équilibres dans les solvants aprotiques polaires donnent de bons résultats pour les deux modèles UNIFAC et UNIFAC modifié.

Pour le cas des solvants polaires, les résultats ont montré que le paracétamol est un composé peu soluble dans les solvants organiques d'où une prédiction de sa solubilité assez difficile.

La solubilité dans différents alcools utilisés est presque identique et c'est dû à la prédominance des groupements hydroxyles sur les chaînes aliphatiques.

Le modèle UNIFAC et sa version modifiée se montrent plus au moins fidèle aux valeurs expérimentales, on remarque aussi une différence entre les deux modèles, la version modifiée tend à sous-estimer les solubilités par rapport à la version originale.

Pour le cas du modèle NRTL on remarque que les résultats obtenus sont complètement identiques à ceux issus de l'expérimental. Ceci s'explique par le fait que les paramètres NRTL sont calculés directement à partir des données expérimentales contrairement à UNIFAC où les molécules sont divisées de manière arbitraire en groupement fonctionnels.

Pour le cas IDEAL où le coefficient d'activité égale à 1, la solubilité ne dépend que du soluté, la nature du solvant n'intervient pas. Et on constate généralement que la solubilité est sous-estimée par le cas idéal lorsque des interactions (soluté-soluté ou soluté-solvant) fortes de type hydrogène sont possibles.

On remarque que dans certains cas le modèle idéal se montre correct notamment dans le cas de l'acétate d'éthyle, acétone, acide acétique et même dans le cas des alcools, donc ces mélanges se comportent comme des mélanges idéaux.

### 5.2.2 Systèmes binaires à eutectique

Pour ce type deux systèmes ont été considérés concernant la solubilité du D-Mannitol dans deux solvants différents : le Tréhalose et le Lactose. Les différents groupements fonctionnels impliqués sont montrés dans le tableau suivant:

**Tableau 5.20 : Groupements fonctionnels et propriétés thermo-physiques**

Constituants	Groupements fonctionnels [9]	T <sub>f</sub> [K]	ΔH <sub>f</sub> (J/mole)
<b>Solutés</b>			
<b>D-Mannitol</b>	4CH <sub>2</sub> O, 2CH <sub>3</sub> O	439.55	49959
<b>Solvants</b>			
<b>Tréhalose</b>	3CHO, 2CH <sub>2</sub> , 7CH, 8OH	480.15	50966.98
<b>Lactose</b>	3CHO, 2CH <sub>2</sub> , 7CH, 8OH	482.55	37002.19

### 5.2.3 Equilibre solide-liquide

Les paramètres d'interaction moléculaires pour le modèle NRTL calculés pour chaque système sont comme suit:

**Tableau 5.21 : Paramètres d'interaction NRTL ( $\alpha(i, j)=0.2$ )**

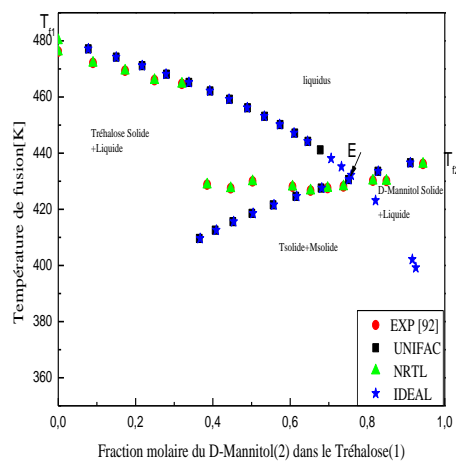
Système	A <sub>12</sub>	A <sub>21</sub>
D-Mannitol (1) Tréhalose (2)	-201.771	225.537
D-Mannitol (1) Lactose (2)	-169.499	186.571

Les résultats obtenus pour les deux systèmes sont montrés dans le tableau 5.22 ainsi que les figures (5.14a et b) suivants:

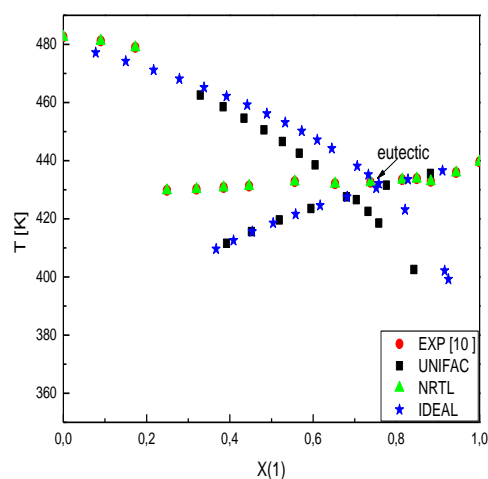
**Tableau 5.22 : Résultats obtenus par les différents modèles utilisés**

T [K]	X <sub>1</sub> Exp [92]	X <sub>1</sub> Idéal	X <sub>1</sub> UNIFAC	X <sub>1</sub> NRTL
<b>Système D-Mannitol (1) – Tréhalose (2)</b>				
<b>466.18</b>	0.2473	0.297	0.2970	0.2473
<b>464.50</b>	0.321	0.341	0.3414	0.321
<b>452.74</b>	/	0.5366	0.5366	/
<b>444.3</b>	/	0.6484	0.6484	/
<b>435.94</b>	0.9463	0.9091	0.9091	0.9463
<b>Erreur relative moyenne (%)</b>		10.09	10,13	0.00

Système D-Mannitol - Lactose				
481.35	0.0041	/	/	0.0041
481.02	0.0892	/	/	0.0892
478.97	0.1725	/	/	0.1725
458.48	/	0.4422	0.3854	/
446.35	/	0.6160	0.5255	/
432.58	0.7367	0.7527	0.7756	0.7367
433.56	0.8839	0.8644	0.8733	0.883
436.27	0.9459	0.913	0.9476	0.945
Erreur relative moyenne (%)		2.62	2.22	0.03



D-Mannitol (1) - Tréhalose (2) a



D-Mannitol (1)- Lactose (2) b

Figure 5.14 : Solubilité du D-Mannitol dans le Tréhalose et le Lactose.

### 5.2.3.1 Points Eutectiques

Le tableau 5.23 montre la prédiction des points eutectiques par les différents modèles et leur comparaison avec les valeurs expérimentales rapportées dans la littérature.

**Tableau 5.23 : Point eutectique par différents modèles**

Méthode	Point Eutectique	Solubilité
D-Mannitol (1) Tréhalose (2)		
Expérimentale [92]	428.13	0.738
UNIFAC	430.57	0.753

NRTL	428.13	0.738
Idéal	430.20	0.751
D-Mannitol (1) -Lactose (2)		
Expérimentale [92]	432.90	0.743
UNIFAC	426.51	0.710
NRTL	432.25	0.740
Idéal	431.22	0.7527

Les deux diagrammes (Tréhalose/D-Mannitol et Lactose/D-Mannitol) se présentent comme des diagrammes à eutectique simple dont les constituants sont partiellement miscibles à l'état solide et totalement miscibles à l'état liquide comme discuté dans la section suivante.

#### - **Système D-Mannitol /Tréhalose**

Le D-Mannitol et le Tréhalose sont des composés organiques qui ne subissent pas de dégradation thermique au chauffage [92]. Le D-Mannitol qui a la température de fusion la plus basse (439.55K) supporte même d'être portée à la température de fusion du Tréhalose (480.15K).

Expérimentalement le mélange Tréhalose - D-Mannitol est progressivement refroidi, un solide commence à se former et se sépare à la température de solidification qui dépend de la composition du mélange liquide [92]. En rapportant la variation des températures de solidification avec les compositions du mélange allant de Tréhalose pur au D-Mannitol pur, la courbe 'liquidus' est obtenue, comme montré dans la figure (5.14a). Pour la branche  $T_{f1}E$ , c'est le Tréhalose qui se sépare du mélange, alors que pour la branche  $T_{f2}E$  c'est le D-Mannitol qui est en équilibre avec la solution. Par conséquent les courbes  $T_{f1}E$  et  $T_{f2}E$  représentent les conditions de température où des phases liquides de différentes compositions sont en équilibre avec les phases solides du Tréhalose et du D-Mannitol, respectivement. Au point d'intersection E, les deux phases solides sont en équilibres avec la même phase liquide. Le point E représente la température la plus basse à laquelle un mélange de solides Tréhalose et D-Mannitol subira une fusion et est le point eutectique.

Le liquidus et le solidus tirés de la littérature [92] ont été obtenus à partir de l'analyse par DSC des thermogrammes obtenus.

On remarque que les mélanges dont la composition est comprise entre le point eutectique et 1, montrent que la température du point eutectique et les températures de fusion de la solution riche en D-Mannitol sont assez proches pour pouvoir être distinguées.

Pour ce système eutectique il peut être constaté que les résultats obtenus par simulation en utilisant les différents modèles sont assez proches des valeurs de la solubilité données expérimentalement [92], à l'exception des résultats obtenus par le modèle UNIFAC et ceux dans le cas idéal qui montrent une légère déviation par rapport aux valeurs expérimentales et cela au niveau du solidus (fusion de l'eutectique), comparativement à l'utilisation de l'équation NRTL. Ceci peut être expliqué par le fait que le modèle UNIFAC est basé sur le concept de contribution de groupes qui est approximatif, alors que le modèle NRTL utilise des paramètres moléculaires et est par conséquent plus précis.

#### - **Système Lactose/D-Mannitol**

Contrairement au Tréhalose, le Lactose subit une forte dégradation au moment de la fusion et peut être considéré comme un constituant thermolabile [92]. Quelques remarques concernant ce diagramme peuvent être notées en se référant à la figure (5.14).

Comme pour le système précédent les courbes rapportant les variations des températures de solidification du mélange (Lactose/ D-Mannitol) sont représentées sur la figure (5.14b) avec la branche  $T_{f1}E$  montrant la séparation en premier du Lactose et avec la branche  $T_{f2}E$  caractérisant l'équilibre du D-Mannitol avec la solution.

Concernant l'utilisation des différents modèles thermodynamiques pour la prédiction de ces données de solubilité, les résultats obtenus par le modèle NRTL sont encore une fois les plus proches des valeurs expérimentales. Ceci peut être encore expliqué par la nature moléculaire de NRTL comparativement au concept de contribution de groupes qui est approximatif.

### **5.2.4 Systèmes ternaires**

Les solubilités de quelques systèmes ternaires tirés de la littérature [93][94] ont été calculées utilisant le modèle UNIFAC. Cinq solutés, l'acide salicylique, l'acide nicotique, La vanilline, la caféine et le Phénylurée ont été considérés dans des mélanges Ethanol ou Méthanol avec de l'eau, à des températures fixées. Les groupements fonctionnels impliqués sont montrés dans le tableau suivant:

**Tableau 5.24 : Groupements fonctionnels et propriétés thermo-physiques**

Constituants	Groupements fonctionnels [9]	T <sub>f</sub> [K]	ΔH <sub>f</sub> (J/mole)
<b>Solutés</b>			
<b>Acide salicylique</b>	1AC, 4ACH, 1ACOH, 1COOH	431.40	25269.210
<b>Acide nicotique</b>	1C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N, 1COOH	509.1	27570
<b>Vanilline</b>	1AC, 3ACH, 1ACOH, 1COH, 1CH <sub>3</sub> O	356.9	20328.7
<b>Caféine</b>	1C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> N, 1CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> , 2CH <sub>2</sub> N	501.25	18195.60
<b>Phénylurée</b>	CON(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> CN, CH, C	416.2	23800
<b>Solvants</b>			
<b>Eau</b>	1H <sub>2</sub> O	273	6000.00
<b>Ethanol</b>	1 CH <sub>3</sub> , 1 CH <sub>2</sub> , 1 OH	156.15	5024.00
<b>Méthanol</b>	1CH <sub>3</sub> , 1 OH	175.00	3093.00

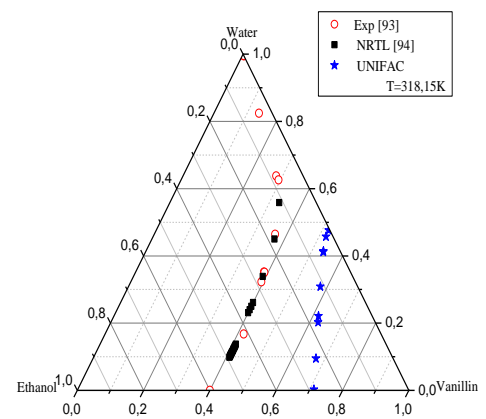
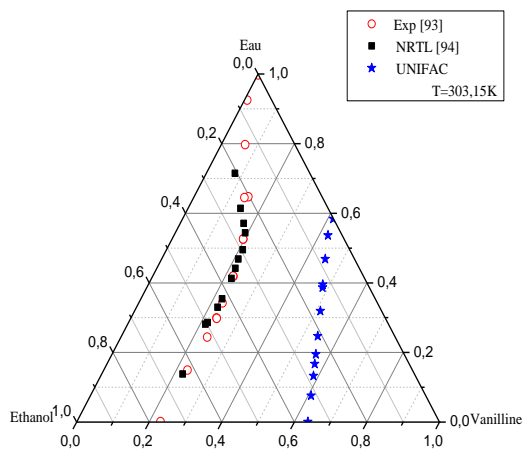
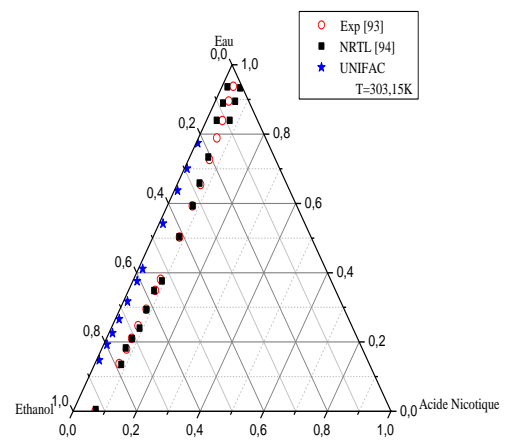
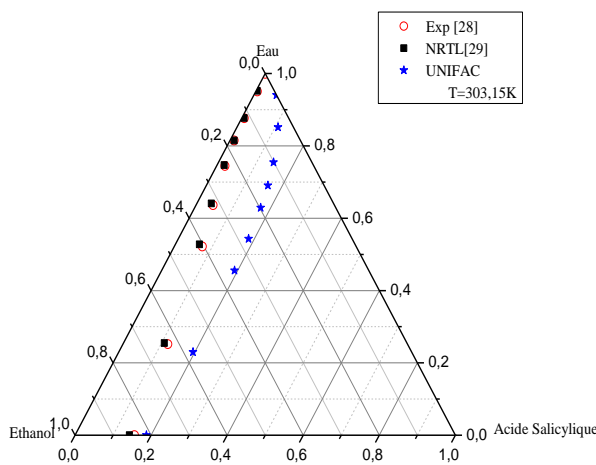
Les résultats obtenus par le modèle UNIFAC ont été comparés avec ceux tirés de la littérature et sont regroupés dans le tableau suivant

**Tableau 5.25 : Résultats obtenus par les différents modèles utilisés**

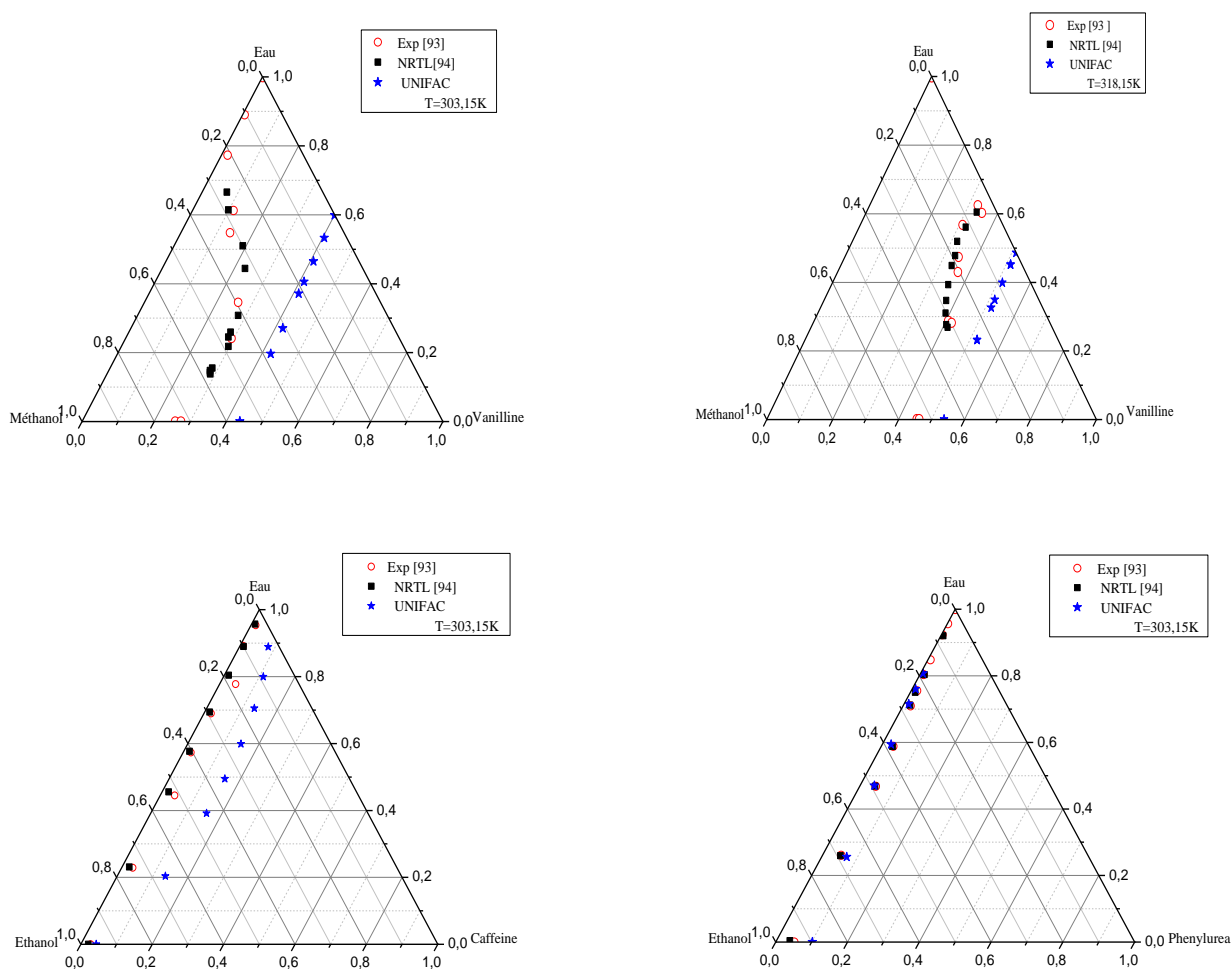
T [K]	X <sub>1</sub> Exp [93]	X <sub>1</sub> NRTL[94]	X <sub>1</sub> UNIFAC
<b>Système Acide salicylique –Ethanol-Eau</b>			
<b>303.15K</b>	0.00447	0.0045	0.059
	0.011	0.011	0.1076
	0.0226	0.023	0.1607
	0.078	0.065	0.192
	0.119	0.109	0.193
	<b>Erreur relative moyenne (%)</b>	5.50	583.50
<b>Système Acide nicotique -Ethanol-Eau</b>			
<b>303.15K</b>	0.0698	0.0599	0.0078
	0.0746	0.0691	0.0104
	0.0834	0.0923	0.01634
	0.080	0.091	0.00799
	0.0776	0.0866	0.00940
	<b>Erreur relative moyenne (%)</b>	11.52	86.64

<b>Système Vanilline -Ethanol-Eau</b>			
<b>303.15K</b>	0.1406	0.1491	0.4840
	0.1968	0.1935	0.5131
	0.2349	0.2281	0.5609
	0.2368	0.2125	0.5876
	0.2376	0.2251	0.6087
	<b>Erreur relative moyenne (%)</b>	5.23	169.61
<b>318.15K</b>	0.2801	0.3114	0.5110
	0.2909	0.3339	0.5381
	0.3639	0.3724	0.5785
	0.3958	0.3914	0.6257
	0.4188	0.4131	0.6737
	<b>Erreur relative moyenne (%)</b>	6.15	69.07
<b>Vanilline -Méthanol-Eau</b>			
<b>303.15K</b>	0.1144	0.1006	0.4168
	0.1354	0.1409	0.4234
	0.2629	0.2818	0.4222
	0.2960	0.2873	0.4210
	<b>Erreur relative moyenne (%)</b>	6.56	144.97
<b>318.15K</b>	0.3477	0.3347	0.5193
	0.3642	0.3400	0.5219
	0.4020	0.4083	0.5135
	0.4234	0.4173	0.5142
	<b>Erreur relative moyenne (%)</b>	3.35	35.46
<b>Caféine-Ethanol-Eau</b>			
<b>303.15K</b>	0.0158	0.0133	0.0832
	0.0102	0.0149	0.1145
	0.0466	0.00139	0.1081
	0.0413	0.0195	0.1585
	<b>Erreur relative moyenne (%)</b>	5.75	466.22

Phényl urée –Ethanol-Eau			
<b>303.15K</b>	0.0038	0.01021	0.0112
	0.0196	0.0144	0.01075
	0.0360	0.0319	0.0273
	0.0505	0.0461	0.0417
	0.0503	0.05611	0.0709
	<b>Erreur relative moyenne (%)</b>	45.37	64.49







**Figure 5.15 : Solubilité de différents soluté dans le mélange (Eau-Méthanol et/ou Ethanol).**

Les solubilités de tous les solutés considérés, ont été calculées en utilisant le modèle UNIFAC. Il est clair que les résultats obtenus ont montré des écarts importants avec les valeurs expérimentales, indiquant la non fiabilité de ce modèle pour prédire les données de solubilité pour ces types de systèmes, contrairement au modèle NRTL qui donne des résultats assez proches des valeurs expérimentales. Et donc plus de paramètres d'interactions moléculaires nécessaires qui sont maintenant disponibles pour d'autres expériences numériques.

Les résultats obtenus peuvent également être utilisés pour étudier le comportement d'un soluté donné dans un mélange de solvants tels que l'eau (solvant) et un alcool tel que le méthanol et l'éthanol (anti-solvant).

## ***Conclusion générale***

La connaissance de la solubilité des molécules organiques complexes dans des solvants organiques est un enjeu primordial dans l'industrie pharmaceutique et agroalimentaire. C'est en effet une donnée essentielle pour le dimensionnement d'un procédé de cristallisation qui est essentiel pour ces types d'industrie.

L'objectif fondamental du présent travail porte sur l'étude de la solubilité des molécules d'intérêt pharmaceutique et agro-alimentaire dans des solvants organiques dont le choix n'est pas toujours évident et nécessiterait un grand travail expérimental long et coûteux, notamment lors du développement d'un nouveau principe actif, où la quantité disponible en molécule active est limitée.

Pour contourner ces difficultés et faire face à cette problématique, les méthodes prédictives sont d'un intérêt bien démontré dans la détermination de la solubilité via des modèles fiables et robustes.

Dans cet esprit, notre présente étude a porté sur la représentation des équilibres liquide-solide via une approche thermodynamique en faisant appel aux deux modèles UNIFAC et NRTL.

L'aspect expérimental dans cette étude garde toute son importance dans la détermination de la solubilité, dans la mesure où la validation et l'exploitation de certains modèles tels que NRTL nécessite des données expérimentales.

Différents systèmes binaires et ternaires ont faits l'objet d'investigations expérimentales et numériques. Il importe de noter que pour le modèle NRTL, les paramètres d'interaction sont moléculaires et ne sont pas généralement disponibles dans la littérature et donc ils ont été estimés pour les systèmes étudiés moyennant une technique d'optimisation assez fiable basée sur les principes et étapes de la méthode Simplexe modifiée par Nelder-Mead.

Les investigations expérimentales opérées sur les systèmes binaires considérés utilisant la DSC n'ont pas posé de difficultés particulières, car la variation de la température permet de tracer le diagramme de phases. Par contre et en ce qui concerne les systèmes ternaires, l'absence de moyens adéquats permettant le maintien d'une température constante (Isothermal Titration Calorimetry (ITC)) a conduit à réaliser certaines expérimentations en essayant d'être le plus proche possible d'une température moyenne.

Les résultats obtenus par le modèle NRTL sont d'une très bonne concordance avec les résultats expérimentaux et surtout pour les paramètres d'interaction qui sont, à priori, inexistant dans la littérature, deviennent disponibles et peuvent être exploités pour différentes expériences numériques où les courbes de solubilité peuvent être déterminées facilement. Les systèmes ternaires considérés dans cette étude, visaient à examiner le comportement d'un soluté dans un mélange de solvants, constitué d'eau et d'un alcool, comme le méthanol ou l'éthanol (anti-solvants).

Cette étude a permis de mettre en évidence, non seulement les difficultés pouvant avoir lieu pour déterminer les solubilités à différentes températures, et à température fixe pour le cas des isothermes ternaires mais aussi les limites des méthodes prédictives.

Enfin, ce travail peut être considéré comme un premier noyau d'une approche plus élaborée pour aborder des applications plus complexes faisant intervenir la cristallisation qui est essentiellement basée sur les équilibres de phases solide-liquide et qui est souvent utilisée dans les industries pharmaceutiques et agroalimentaires.

## Références bibliographiques

- [1] **S. Teychène**, Maîtrise du polymorphisme dans les procédés de cristallisation de produits d'intérêt pharmaceutique, Thèse de Doctorat, Institut National Polytechnique. Toulouse, France, 2004.
- [2] **B. Bouillot**, Approches Thermodynamiques pour la Prédiction de la Solubilité de Molécules d'Intérêt Pharmaceutique, Thèse de Doctorat, Institut National Polytechnique, Toulouse, France, 2011.
- [3] **D. Giron**, 1986. Applications of thermal analysis in the pharmaceutical industry. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis* Vol. 4, N°. 6. p. 755-770.
- [4] **J. Grenet, B. Legendre**, Analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC). Technique de l'ingénieur P1205. V1, 2010.
- [5] **F. Dergal**, Contribution à l'étude thermodynamique des systèmes binaires fortement polaires à l'aide des méthodes de contribution de groupes. Thèse de Magister, Université Abou-Bakr Belkaid de Tlemcen, Algérie, 2006.
- [6] **S. Mokraoui**, Mesure et modélisation des solubilités mutuelles dans les systèmes aqueux, Thèse de Doctorat, Ecole des Mines, Paris, France, 2006.
- [7] **G Maurer, J.M. Prausnitz**, 1978. On the derivation and extension of the UNIQUAC equation. *Fluid Phase Equilib*, Vol 2, N° 2, P 91-99
- [8] **H. Renon, L. Asselineau**, Calcul sur ordinateur des équilibres liquide-vapeur et liquide-liquide, Edition Technip, Paris, France, 1971.
- [9] **D. S. Abrams, J. M. Prausnitz**, 1975. Statistical thermodynamics of liquid mixture: a new expression for the excess Gibbs energy of partly or completely miscible systems. *AIChE J.* Vol 21, N°1, p 116-128.

- [10] **M. L. Michelsen, J. M. Mollerup**, Thermodynamic model: Fundamentals & computational aspects. TIE-LINE Publications, First Edition, 2004.
- [11] **B. Rat**, Détermination des activités des espèces en phase organique, application d'UNI-FAC et UNIQUAC à la modélisation des systèmes d'extraction liquide-liquide, Thèse de Doctorat, Paris VI, France, 1998.
- [12] **Mc Graw-Hill**, International critical tables of numerical data, physics, chemistry and technology. National Research Council, p1926-1930.
- [13] **P. Pollmann, M. Lobbecke**, 1996. UNIFAC activity coefficient derivatives Gas. Sep. Purif. *Elsevier Science Ltd* Vol 10, N°3, p. 177-180.
- [14] **A. Fredenslund, R. L. Jones, J. M. Prausnitz**, group contribution estimation of activity coefficients in nonideal liquid mixtures *AIChE Journal*, 21 1086-1099, 1975.
- [15] **A. Fredenslund, J. Gmehling, P. Rasmussen**, Vapor-Liquid Equilibria using UNIFAC a group contribution method. *Elsevier Scientific Pub. Co.*, Université du Michigan Amsterdam, 1977.
- [16] **L. F. Nordström, C. Å. Rasmussen**, 2006. Solubility and Melting Properties of Salicylic Acid, *J. Chem. Eng. Data*, Vol 51, N°5, p 1668–1671.
- [17] **A. Shalmashi, A. Eliassi**, 2008. Solubility of Salicylic Acid in Water, Ethanol, Carbon Tetrachloride, Ethyl Acetate, and Xylene, *J. Chem. Eng. Data*, Vol 53, N°1, p 199–200.
- [18] **H. M. K. Kaburagi, S. Matsumoto, K.I Kurihara, K. Tochigi, K. Tomono** 2009. Solubilities of Salicylic Acid in Pure Solvents and Binary Mixtures Containing Cosolvent, *J. Chem. Eng. Data*, Vol 54, N°2, p 480–484.
- [19] **A. Mohammad, A. Fakhree, S. Ahmadian, V. Panahi-A., W. E. Acree, A. Jouyban** 2012. Solubility of 2-Hydroxybenzoic Acid in Water, 1-Propanol, 2-Propanol, and 2-Propanone at (298.2 to 338.2) K and Their Aqueous Binary Mixtures at 298.2 K. *J. Chem. Eng. Data*, Vol 57, N°11, p 3303–3307.
- [20] **J. Thati, F. L. Nordström, and Å. Rasmuson**, 2010. Solubility of Benzoic Acid in Pure Solvents and Binary Mixtures. *J. Chem. Eng. Data*, Vol 55, N°11, p 5124–5127.
- [21] **B. Long, J. Li, R. Zhang, L. Wan**, 2010. Solubility of benzoic acid in acetone, 2-propanol, acetic acid and cyclohexane: Experimental measurement and thermodynamic modeling, *Fluid Phase Equilibria*, Vol 297, N° 1, 15, p 113–120.
- [22] **F. L. Mota, A. Carneiro, A. J. Queimada, S. Pinho, E. Macedo**, 2009. Temperature and solvent effects in the solubility of some pharmaceutical compounds: Measurements and modeling. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol 37, N° 3–4, 28 p 499–507.

- [23] **R. Granberg, Å. Rasmuson**, 1999. Solubility of Paracetamol in Pure Solvents, *J. Chem. Eng. Data*, Vol 44, N°6, p 1391–1395.
- [24] **F. Ruether and G. Sadowski**, 2009. Modeling the solubility of pharmaceuticals in pure solvents and solvent mixtures for drug process design *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol 98, N°11, p 4205–4215.
- [25] **S. Wang, Z. Song, J. Wang, Yongli dong, and M. Wu**, 2010. Solubilities of Ibuprofen in Different Pure Solvents. *J. Chem. Eng. Data*, Vol 55, N°11, p 5283–5285.
- [26] **A. Peres and E. Macedo**, 1997. Measurement and Modeling of Solubilities of d-Glucose in Water/Alcohol and Alcohol/Alcohol Systems *Ind. Eng. Chem. Res.*, Vol 36, N°7, p 2816–2820.
- [27] **M. Flores, K. Naraghi, and P. Halling, F. Chamouleau, M. Ghoul, and J.-M Engasser, M. Ferrer, F. Plou**, 2002. Solubility of Glucose in Mixtures Containing 2-Methyl-2-butanol, Dimethyl Sulfoxide, Acids, Esters, and Water. *J. Chem. Eng. Data*, Vol 47, N°4, p 807–810.
- [28] **L. Alves, J. Almeida, E Silva, and M. Giulietti**. 2007. Solubility of d-Glucose in Water and Ethanol/Water Mixtures, *J. Chem. Eng. Data*, Vol 52, N°6, p 2166–2170.
- [29] **L. Ninni, M. S. Camargo, A. Meirelles**, 2000. Water Activity in Polyol Systems, *J. Chem. Eng. Data*, Vol 45, N°4, p 654–660.
- [30] **M. Pena, Y. Daali, J. Barra, P. Bustamante**, 2000. Partial Solubility Parameters of Lactose, Mannitol and Saccharose Using the Modified Extended Hansen Method and Evaporation Light Scattering Detection, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* Vol. 48 N°. 2 p 179-183.
- [31] **J. Prausnitz, R. Lichtenthaler, E. Azevedo**, Molecular thermodynamics of fluid-phase equilibria, New Jersey, USA : Prentice Hall PTR. 1998
- [32] **J. M. Prausnitz, R. Lichtenthaler, G. Azevedo**, Molecular thermodynamics of fluid-phase equilibria, New Jersey, USA: Prentice Hall 1986.
- [33] **P. Atkins**, The Elements of physical Chemistry with application in biology. W.H Freeman and company New York. 3<sup>rd</sup> Ed. Chapter 6. 2000.
- [34] **F. Abdo**, Croissance de Couches Minces de Silicium par Epitaxie en Phase Liquide à Basse Température Pour Applications Photovoltaïques, Thèse de doctorat, Institut National des Sciences Appliquées (INSA) de Lyon, France, 2007.
- [35] **P. Desre, F. Hodaj**, 2010. Thermodynamique des matériaux: équilibres des phases et métastabilité (métallurgie/matériaux). *EDP Sciences*, France.

- [36] **J. Hertz**, Diagrammes d'équilibres- Alliages Ternaires Et Multi constituants, Techniques de L'ingénieur. M 4105, 2003
- [37] **B. Grambow, N. Michel**, Solubilité des solides dans l'eau : propriété de surface ou du solide *Les 6<sup>e</sup> Journées scientifiques de Marcoule*, 15 – 19 mai 2006, p.1-53, Subatech, Nantes.
- [38] **Ac. Zettlemoyer**, Nucleation 1969, New York, Marcel Dekker, INC
- [39] **S. Jancic, P. Grootcholten**, Industrial Crystallization, Delft University Press, Dordrecht, 1984.
- [40] **M. Volmer**, *Kinetics der Phasenbildung*, Steinkopff, Leipzig, 1939.
- [41] **E. Denk, G. Botsaris**, 1972. Fundamental studies in secondary nucleation from solutions. *Journal of Crystal Growth*, Vol 13, N°14, p493–499.
- [42] **R. C. Benett, H. Fiedelman, A. D. Randolph**, 1973. Crystallizer influenced nucleation, *Chem. Eng. Prog.* 69,7.
- [43] **J. Garside, R. J. Davey**, 1979. Invited review secondary contact nucleation: Kinetics, growth and scale – up, *Chem. Eng. Comm.* p 393-424.
- [44] **E. Denk, G. Botsaris**, 1972. Mechanism of contact nucleation. *Journal of Crystal Growth*, Vol 15, N° 57, p65.
- [45] **J. Mullin**, Crystallization. Oxford, GB: Butterworth-Heinemann. 2001.
- [46] **J. Mullin**, Crystallization - 3 Rev. Oxford. 1993.
- [47] **N. Hamed**, Etude de la cinétique de formation des hydrates de méthane dans les fluides de forages off-shore par analyse calorimétrie différentielle haute pression, Thèse de doctorat, Ecole des Mines, Paris, France, 2006.
- [48] **J. Nelder, R. Mead**, 1965. A simplex method for function minimization, *Computer Journal*, vol.7, N°4, p30-313
- [49] **M. Feirberg**, La validation des méthodes d'analyse. Une approche chimio métrique de l'assurance qualité au laboratoire, Edition Masson, Paris, France, 1996.
- [50] **F. Espitalier, B. Biscans, P. S. Peyrigain, C. Laguerie**, 1995. Ternary diagram-Alpha-(-3- Benzoylphenyl)-Propionic Acid (Ketoprofen) in Acetone-Water mixture at different temperatures –experimental-data and predicted. *Fluid phase equilibria*, Vol 1-2, N° 113, p151 - 171.
- [51] **K. J. Amiya**, Chemical Process Modeling and Computer Simulation. India, New Delhi, 2008.
- [52] **J. Vidal**, Thermodynamique. Méthodes appliquées au raffinage et au génie chimique. Tomes I, Edition Technip, Paris, France, 1973.

- [53] **A. S. Teja and L. J. Holm.** II / Distillation/Vapour-Liquid Equilibrium: Theory, Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA, USA Copyright Academic Press, 2000.
- [54] **La Cristallisation** :<http://nte.mines-albi.fr/ThermoPro/> (consulté le 26.02.2011)
- [55] **J. P. Corriou**, Thermodynamique chimique: Equilibre thermodynamique. J1028, 1993
- [56] **H. Renon, J. M. Prausnitz.** 1968. Local Composition in Thermodynamic Excess Function for Liquid Mixtures, *AIChE J.*, Vol 14, p 135-144.
- [57] **M. Chatti, A. Bellagi**, Propriétés Thermodynamiques du Mélange Eau-Ammoniac-Hélium, Thèse de L'Ecole Nationale d'Ingénieurs de Monastir, Tunisie, 2010.
- [58] **J. Schwartzentruber**, Équilibres de Phases De Mélanges (**EMAC**).
- [59] **J. P. Wauquier**, procédés de séparation, Editions Technip, Paris, France, 1998.
- [60] **J. G. Gmehling**, May 1995 From UNIFAC to modified UNIFAC to PRSK with help of DDB, *Fluid phase equilibria*, Vol 107, N° 1, p 1-29
- [61] **L. Bengaida**, Méthode de contribution de groupes pour la représentation des propriétés d'équilibre dans les solutions aqueuses, Prise en compte de l'hydratation variable des espèces, Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand, France, 2007.
- [62] **S. I. Sandler**, Models For Thermodynamic And Phase Equilibria Calculations, New York, USA, 1994 Dekker.
- [63] **R. C. Reid, J.M.Prausnitz, B.E.Poling.** The properties of gases and liquids. Mac Graw Hill Book Co., Fourth Edition: New York, 1987.
- [64] **K. Bitchikh** Etude expérimentale et modélisation des équilibres liquide – solide. Application à différents systèmes. Thèse de Magister, université Farhat Abbas Sétif, Algérie, 2009.
- [65] **A. Fredenslund, R. L. Jones et J. M. Prausnitz**, 1975. Group-contribution estimation of activity coefficients in non-ideal liquid mixtures, *AIChEJ (USA)* vol 21, N°6, p. 1086-1099.
- [66] **J. Gmehling, P. Rasmussen, A. Fredenslund**, 1981. Vapor-liquid equilibria by UNIFAC Group Contribution. *Revision and extension 2, Ind. Eng. Chem, Proc. Des. Dev.* Vol 21, p. 118-127.
- [67] **S. Skjold-Jørgensen, B. Kolbe, J. Gmehling et P. Rasmussen**, 1979. Vapor-liquid equilibria by UNIFAC Group Contribution. *Revision and extension 1, Ind. Eng. Chem. Proc. Des. Dev.* Vol 18, N°4, p 714- 722.
- [68] **U. Weidlich , J. Gmehling**, 1987. A Modified UNIFAC Model. 1. Prediction of VLE, hE, and gamma Infinity, *Industrial & Engineering Chemistry Research* .Vol 26, N°7, p1372–1381.



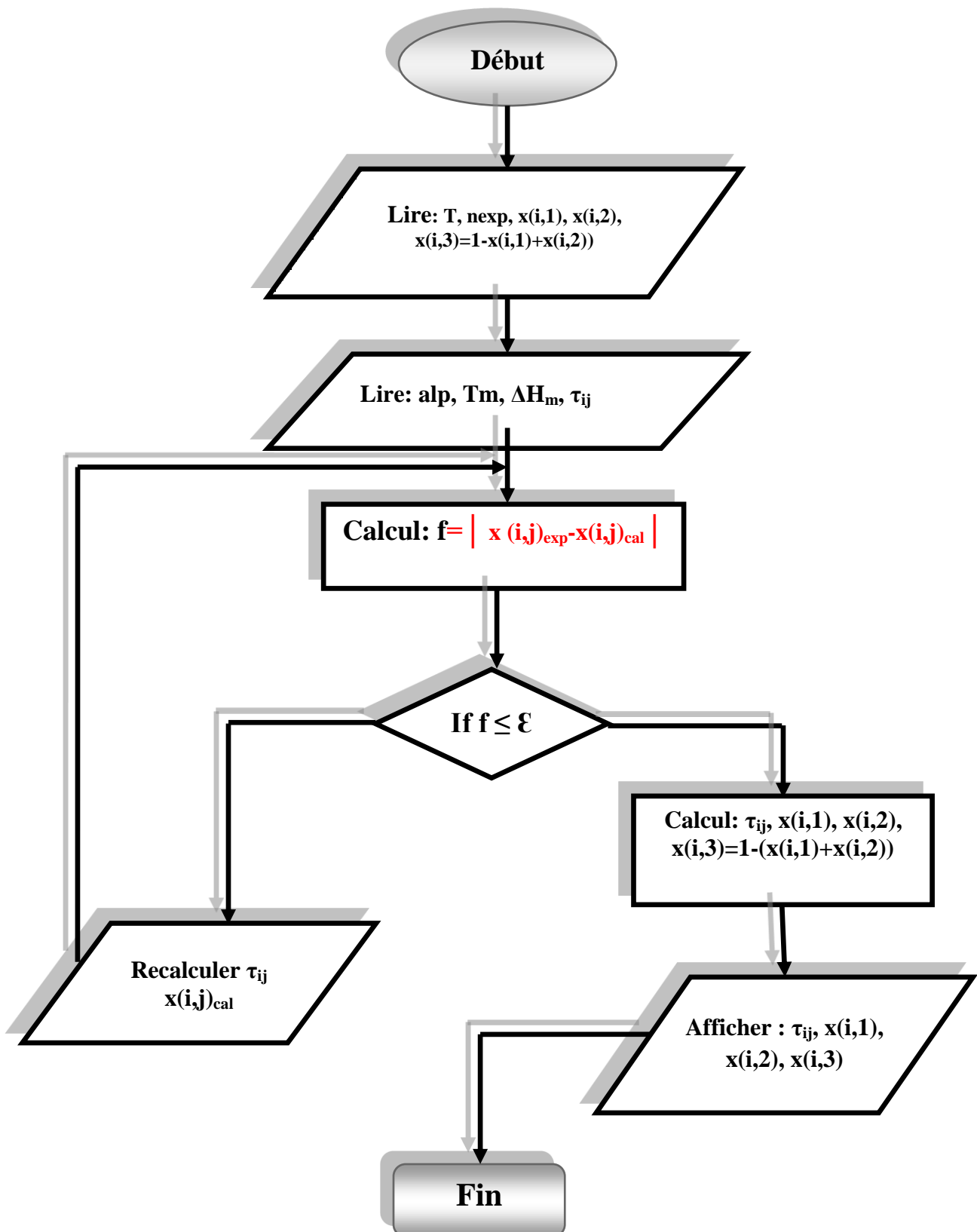
- [69] **N. Boukhalfa**. Validation d'un Modèle Thermodynamique Pour Les Electrolytes Dans des Solutions Aqueuses et Mélange de Solvant, Thèse de Doctorat, Université Mentouri de Constantine, Algérie, 2006.
- [70] **B. Larsen, P. Rasmussen, A. Fredenslund**, 1987. A Modified UNIFAC group contribution model for prediction of phase-equilibria and heats of mixing. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. Vol 26, N°11, p2274–2286.
- [71] **J. W. Mullin**, Crystallization Oxford: Butterworth-Heinemann, 3rd Ed 1993.
- [72] **J. Grenet, B. Legendre**, Analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC), Technique de l'ingénieur P1204. V1, 2010.
- [73] **H. Breuer**, Atlas de la chimie. Le livre de Poche Ed. Encyclopédie d'aujourd'hui, 2000.
- [74] **E. Hough, S. Neidle, D. Rogers, P.G.H. Troughton**, 1973. The crystal structure of -D-glucose monohydrate, *Acta Crystallographica B*. Vol29,p365.
- [75] D-sorbitol, disponible sur: <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C50704> (consulté le 22.04.2011).
- [76] **Ch. Vriet**, Généralisation de La Carbonatation aux Substrats Polyhydroxylés. Synthèse de Carbonates Cycliques, Linéaires, et Mixtes, à Partir D'érythritol, de Xylitol, et de Sorbitol. Thèse de Doctorat, Institut national polytechnique de Toulouse, France, 2005.
- [77] OECD High Production Volume Chemicals Program, Screening Information Dataset for Citric acid / CAS n° 77-92-9, 25p. UNEP, 2004.
- [78] **Y. Roos**. 1993. Melting and glass transition of low molecular weight carbohydrates. *Carbohydrate research*. Vol 238, p39-48.
- [79] **M. Hurtt, I. Pitkanan, J. Knuutinen**, 2004. Melting behavior of D-sucrose, D-glucose and D-fructose, *Carbohydrate Resereach*. Vol 339, p 2267-2273.
- [80] **R. S. Shallenberger, G. G. Birch**. **Sugar Chemistry**, Wesport, CT : The Avi Publishing Company. 1975.
- [81] **G. Barone, G. Della Gatta, D. Ferro and V. Piacente**, 1990. Enthalpies and entropies of sublimation, vaporization and fusion of nine polyhydric alcohols, *J. Chem. Soc., Faraday Trans*. Vol 86, p75-79.
- [82] **M. E. Spaght, S. B. Thomas, G. S. Parks**, 1932. Some heat -capacity data on organic compounds obtained with a radiation calorimeter, *J. Phys. Chem*, Vol 36 N°3, p 882–888. D-Mannitol, <http://fr.wikipedia.org/wiki/Mannitol>(consulté le 28.04.2011).
- [83] **S. Torrado**, Characterization of Physical State of Mannitol after Freeze-Drying: Effect of Acetylsalicylic Acid as a Second Crystalline Cosolute, Department of Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, Complutense University; Madrid, 2002.

- [84] ChemID plus, «Ethyl acetate - RN: 141-78-6»[archive], sur [chem.sis.nlm.nih.gov](http://chem.sis.nlm.nih.gov), U.S. National Library of Medicine (consulté le 23/07/2008).
- [85] Fiche toxicologique FT 3[archive] de l'INRS, publiée en 2008
- [86] **W. M. Haynes**, *CRC Handbook of chemistry and physics*, Boca Raton, CRC Press/Taylor and Francis, 2011, 91<sup>e</sup> éd., 2610 p.(ISBN 978-143982-077-3), p. 3-4.
- [87] Dichlorométhane [archive], fiche de sécurité du Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques [archive], (consultée le 9 mai 2009).
- [88] ACROS 95-96 Catalogue of fine chemicals
- [89] «1-Octanol» sur NIST/WebBook, (consulté le 2 février 2010).
- [90] «Isopropanol» [archive], sur <http://toxnet.nlm.nih.gov> [archive], Hazardous Substances Data Bank (consulté le 23 août 2009).
- [91] «Cyclohexane» [archive] dans la base de données Hazardous Substances Data Bank,(consulté le 5 mai 2010).
- [92] **V. Caron**, Mécanosynthèse et vérification à l'état solide d'alliage moléculaire. Thèse de Doctorat 2006, université de Lille, France,
- [93] **M. H. Hamedi and J. -P. E. Grolier**, 2007. Solubility diagrams in solvent-anti solvent systems by titration calorimetry. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Vol. 89, N° 1, P 87-92.
- [94] **W. Louaer**, Etude expérimentale des propriétés thermodynamiques de l'amidon issu de différentes sources et modélisation des équilibres de phases solide-liquide pour des systèmes ternaires Thèse de Doctorat d'état en génie des procédés 2008, Université Mentouri Constantine, Algérie.

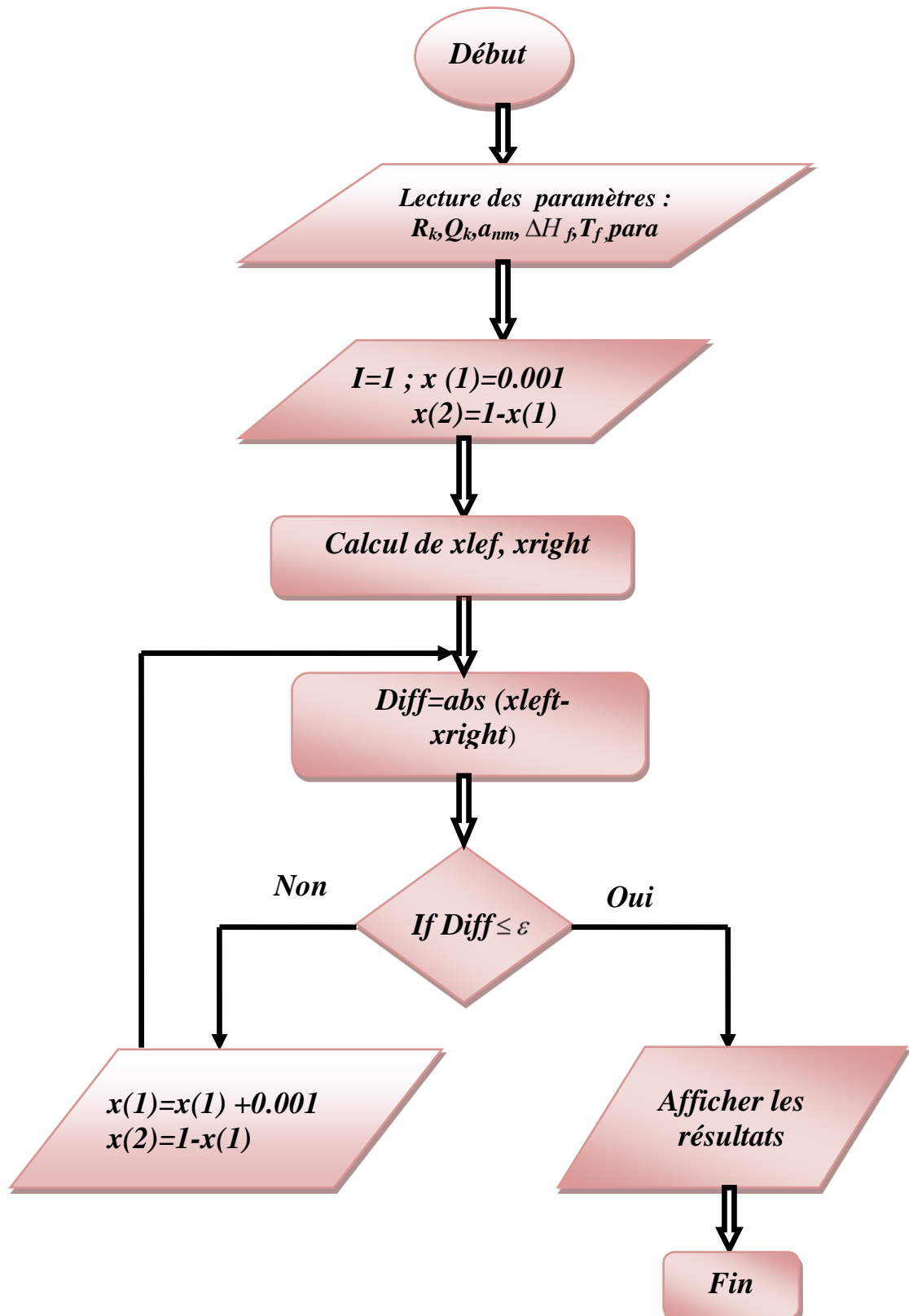
## Annexe 1 : Organigrammes de calcul

## Organigramme de prédiction des équilibres liquide-solide par

## NRTL



*Organigramme de prédiction des équilibres liquide-solide par  
UNIFAC*



## Annexe 2 : Molécules de référence

### Acide salicylique

L'acide salicylique (ou acide 2-hydroxybenzoïque) est un acide hydroxy benzoïque issu de l'hydrolyse de l'alcool salicylique. Cet acide a été isolé à l'état pur pour la première fois en 1829, puis a été synthétisé par voie chimique (source végétale) et enfin a été produit à grande échelle au cours du 19<sup>ème</sup> siècle parce qu'il était prescrit comme un médicament analgésique et anti-inflammatoire, il peut agir même comme un signal hormonal pouvant déclencher, dans des cas, le phénomène de thermogénèse. On le retrouve notamment dans les fruits sous forme estérifiée de salicylate de méthyle. Le groupement acide carboxylique (COOH) peut réagir avec un alcool en donnant de nombreux esters et le groupe hydroxyle peut réagir avec l'acide acétique pour former l'acide acétylsalicylique ou aspirine.

Le tableau ci-dessous regroupe les différentes propriétés physicochimiques de l'Acide salicylique :

solide à 20°C et à P atm	Pression de vapeur : 0.000208 hPa à 25°C. faible volatilité
Formule brute : C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	
Aspect : solide cristalline	Masse molaire : 138.12g/mole
Couleur : incolore a Blanc	Point de fusion : 157-160°C
Odeur : sans odeur a odeur légère	Point d'ébullition : 256°C a pression atmosphérique
Solubilité : très soluble dans l'alcool et l'éther et Peu soluble dans l'eau à froid, soluble à chaud	Inflammabilité : non inflammable
	Densité relative : 1.44 à 20°C

### Acide Benzoïque

L'acide benzoïque, ou carboxybenzène, il était isolé par Wöhler en 1830, qui poursuit des recherches similaires sur les cyanates. Ils extraient en 1837, l'amygdaline à partir des amandes amères, et il découvre en oxydant l'amygdaline par l'acide nitrique. Présent naturellement dans certaines plantes, est généralement utilisé comme conservateur dans les aliments (E210), notamment dans les sodas. Il peut être également utilisé en médecine comme un antiseptique et pour certains soins dermatologiques. Est également un précurseur dans de

nombreuses réactions chimiques. De par son importance, il est produit dans de grandes quantités (estimées à 126 000 tonnes par an rien qu'aux États-Unis).

Le tableau ci-dessous regroupe les différentes propriétés physicochimiques de l'Acide benzoïque :

Solide	Pression de vapeur : à 25°C. 0,1 Pa
Formule brute : $C_7H_6O_2$ ou $C_6H_5COOH$	Odeur : Odeur caractéristique
Aspect : Poudre cristalline blanche	Masse molaire : 122,12 g/mole
Couleur : incolore à Blanc	Point de fusion : 122,35 °C
Solubilité : 0,29% à 20°C dans H <sub>2</sub> O (très peu soluble) et Bonne dans le chloroforme, l'éthanol et l'acétone	Point d'ébullition : 249,9 °C
	T° d'auto Inflammation : 570 °C

### Paracétamol

Le paracétamol (para-acétyl-amino-phénol), il était isolé par Julius Axelrod qui a démontré en 1948 que l'acétanilide est dégradé dans l'organisme en N-acétyl *p*-aminophénol, métabolite possédant une activité antalgique et mieux toléré que ce que l'on croyait jusqu'alors. Ce médicament fait partie des célèbres molécules analgésiques rencontrées dans l'industrie pharmaceutique. Cette substance active appartient à la classe des analgésiques antipyrétiques non salicylés et est indiquée dans le traitement de la fièvre ou aussi de douleurs. Le paracétamol possède un groupement aromatique hydroxyle et amide. Sa forme cristalline connaît au moins deux formes polymorphes clairement identifiées. La forme I, la forme commerciale, est un cristal monoclinique, tandis que la forme II est orthorhombique. La forme I est la plus stable à température ambiante.

Le tableau ci-dessous regroupe les différentes propriétés physicochimiques du Paracétamol :

cristallin(e), poudre	Pression de vapeur : 0% à 21°C
Formule brute : $C_8H_9NO_2$	Odeur : Odeur caractéristique
Aspect : Poudre blanche, prismes monocliniques • Solution limpide	Masse molaire : 151,1626g/mole
	Couleur : Blanc (he)
Solubilité : 14 g·l <sup>-1</sup> eau à 20 °C. Beaucoup plus soluble dans l'eau	Point de fusion : 160-170°C
	Point d'ébullition >500°C

chaude Soluble dans l'acétone, l'éthanol, le méthanol. Peu soluble dans le chloroforme, l'éther. Presqu'insoluble dans l'éther de pétrole, le pentane, le benzène	Température d'auto Inflammation : $\geq 180$ °C (inflammation brève sans propagation)
--	---

### Ibuprofène

L'ibuprofène, ou acide alpha-méthyl-4-(2-méthylpropyl)benzèneéthanoïque. Cette molécule a été découverte et développée par la société Boots dans les années 1960. Dans les années 1990, la société BHC a mis au point un procédé « vert », est un principe actif bien connu de l'industrie pharmaceutique est un anti inflammatoire non stéroïdien(AINS) utilisé pour soulager les symptômes d'arthrite, de dysménorrhée primaire, de pyrexie, et souvent comme analgésique que même titre que l'aspirine il fait partie des antidouleurs, et inhibitrice de courte durée des fonctions plaquettaires. L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines. En vente libre les plus répandus.

Le tableau ci-dessous porte les différentes propriétés physicochimiques de l'Ibuprofène :

crystallin(e), poudre	Odeur : caractéristique
Formule brute : $C_{13}H_{18}O_2$	Masse molaire : 206,2808
Aspect : Poudre blanche, prismes monocliniques • Solution limpide	Point de fusion : 75 - 77 °C
	Couleur : blanc
Solubilité : 0,043 mg/ml eau à 37 °C soluble dans la plupart des solvants organiques	Point d'ébullition : 154 - 157 °C
	Pression de vapeur: 0.000012 hPa
	T° d'auto Inflammation : $\geq 210$ °C

### Le Glucose

Le Glucose ou dextrose lorsqu'il s'agit du D-Glucose est un aldohexose, principal représentant des oses (sucres). Il est probablement le sucre le plus abondant dans la nature, en tant que composant majeur de divers oligosaccharides, comme le saccharose, et de polysaccharides, en particulier l'amidon, la cellulose et le glycogène. Le Glucose se trouve

notamment dans des aliments divers et variés comme le miel ou encore de nombreux fruits. Principale sucre de l'organisme humain. Il présente un intérêt croissant depuis de nombreuses années dans l'agrochimie et l'industrie pharmaceutique:

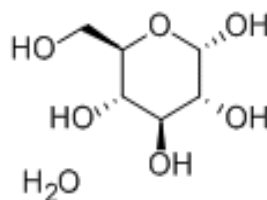
- Dans l'industrie agroalimentaire grâce à ses propriétés remarquables par exemple en confiserie pour son pouvoir anti-oxydant donc en tant que conservateur.

- Dans le milieu pharmaceutique, le glucose est très largement utilisé en tant qu'excipient où il se présente sous forme de comprimés ou de sirop, on le trouve même en tant que principe actif ayant pour effet d'améliorer la mémoire.

Le D-Glucose peut exister sous trois variétés cristallines différentes:  $\alpha$ -D-Glucose,  $\beta$ -D-Glucose et  $\alpha$ -D-Glucose monohydrate.

Le tableau ci-dessous regroupe quelques propriétés physicochimiques du D-Glucose

Apparence : Poudre blanche au goût sucré	Masse volumique : 1,544 g/ml (25 °C)
Formule brute : C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	L'enthalpie de fusion : -1273,3 kJ.mol <sup>-1</sup>
Masse molaire : 181.2 g/mole	Point de fusion : 158°C ( $\alpha$ D-Glucose)
Solubilité : 900 g/l dans l'eau, l'éthanol	Insoluble dans l'éther d'éthylique et les solvants organiques
Soluble dans l'eau, l'éthanol et la pyridine	



D- Glucose monohydrate

Aspect: Cristaux blancs	Masse volumique : 630 kg.m <sup>-3</sup>
Odeur : Inodore	Masse molaire : 198.18 g.mole <sup>-1</sup>
Densité : 1.54 (20°C)	Température de fusion : 150°C
Solubilité dans l'eau : 820 g.l <sup>-1</sup> (20 °C)	Valeur du pH (100 g.l <sup>-1</sup> ) : 6-7 (20°C)



## D-sorbitol

Le sorbitol ou glucitol est un polyol (ou sucre-alcool) naturel, au pouvoir sucrant 2 fois plus faible que le saccharose. A la différence des oses sa structure ne renferme aucune fonction cétone ou aldéhyde. Il est principalement utilisé comme édulcorant de masse pour remplacer le saccharose. Il est aussi utilisé comme stabilisant, dans les médicaments, les cosmétiques et les aliments. Il est métabolisé lentement par l'organisme et apporte peu de calorie. C'est aussi un laxatif lorsque consommé à haute dose.

Le tableau ci-dessous regroupe les différentes propriétés physico-chimiques du D-sorbitol

Masse molaire 182.17 g/mol	Stabilité thermique >160 °C
Soluble dans l'eau (256 g/ 100 g d'eau à 25 °C), le méthanol, l'éthanol chaud. insoluble dans les solvants organiques.	Enthalpie de dissolution -26 KJ/mol
	Point de fusion 93 _97 °C

## D-Mannitol

Le mannitol ou 1, 2, 3, 4, 5,6-hexanehexol (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>) est un polyol; c'est un produit similaire au xylitol ou au sorbitol. Cependant, le mannitol a tendance à perdre un ion hydrogène en solution aqueuse, ce qui acidifie la solution. Pour cette raison, il n'est pas rare d'ajouter une substance pour ajuster son pH, comme le bicarbonate de sodium.

On l'utilise comme édulcorant naturel, agent de cohésion et aussi utilisé dans divers aliments. Hormis son usage comme édulcorant, on l'utilise également souvent parce qu'il procure une meilleure structure à certains produits alimentaires et prévient leur dessèchement.

Le tableau ci-dessous regroupe les différentes propriétés physico-chimiques du D-mannitol

Apparence : Poudre blanche	Point de fusion 166 à 168 °C
Masse molaire : 182,1718 ± 0,0076 g/mol	Soluble dans l'eau (216 g·L <sup>-1</sup> à 25 °C)

## L'Eau

L'Eau dite aussi monoxyde de dihydrogène est un composé chimique ubiquitaire sur la terre, essentiel pour tous les organismes vivants connus. Elle se trouve en général dans son état liquide et possède à température ambiante des propriétés uniques : c'est notamment un solvant efficace pour la plupart des corps solides trouvés sur Terre, l'Eau est quelque fois désignée sous le nom de « solvant universel ».

La formule chimique de l'Eau pure est H<sub>2</sub>O. L'eau « courante » est une solution d'eau et de différents sels minéraux ou d'autres adjuvants. Pour cette raison, l'Eau qu'on trouve sur Terre n'est pas un composé chimique pur. Les chimistes utilisent de l'eau distillée pour leurs solutions, cette Eau étant pure à 99 %, il s'agit d'une solution aqueuse.

Le tableau ci-dessous regroupe quelques propriétés physicochimiques de l'Eau

Apparence : liquide incolore inodore	Masse volumique : 1 g·cm <sup>-3</sup> (4 °C)
Masse molaire : 18 g·mol <sup>-1</sup>	Viscosité dynamique : 1.002 10 <sup>-3</sup> Pa·s(20 °C)
Température de fusion : 0°C	Conductivité thermique : 0,6 W·m <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup> (20 °C)
Température d'ébullition : 100° C	Indice de réfraction : 1.33

## L'Indium

L'Indium est un élément chimique, de symbole **In** et de numéro atomique **49**. C'est un métal gris brillant, à bas point de fusion, résistant à la corrosion atmosphérique. Ce métal malléable, ressemblant chimiquement à l'aluminium et au gallium, est rare, on ne le trouve qu'en quantité infime dans les mines de zinc. Il a plusieurs utilisations; dans les écrans plats LCD, la télécommunication, la mécanique, le revêtement du verre, la médecine nucléaire, notamment comme Alliages à bas point de fusion.



**Fil d'Indium**

Le tableau ci-dessous regroupe quelques propriétés physicochimiques de l'Indium

Etat ordinaire : solide	Masse volumique : $731 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ (20 °C)
Température de fusion : 156.5985 °C	Solubilité : soluble dans HCl
Dureté : 1.2	Energie de fusion : $3,263 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

### Acide citrique

L'acide citrique est un acide tricarboxylique  $\alpha$ -hydroxylé présent en abondance dans le citron, d'où son nom. Il s'agit d'un acide faible qui joue un rôle important en biochimie comme métabolite du cycle de Krebs, une voie métabolique majeure chez tous les organismes aérobies.

Plus d'un million de tonnes d'acide citrique sont produites industriellement chaque année. Il est largement utilisé comme exhausteur de goût, comme régulateur alimentaire de pH et comme chélateur (processus physico-chimique au cours duquel est formé un complexe, le chélate, entre un ligand, dit chélateur (ou chélatant), et un cation (ou atome) métallique, alors complexé, dit chélaté)..

Le tableau ci-dessous regroupe les différentes propriétés physico-chimiques de l'acide citrique.

Apparence : Cristaux incolores. (anhydre). Cristaux blancs, faiblement Déliquescents. (monohydrate)	Solubilité : Soluble dans l'éther, l'acétate d'éthyle; insoluble dans le benzène, le chloroforme. Soluble dans l'éthanol ( $383 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ à 25 °C)
Masse molaire : $192,1235 \pm 0,0075 \text{ g/mol}$	Masse volumique : $1,665 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ (20 °C)
Température de fusion : 153 °C	Température d'ébullition : Se décompose au-dessous du point d'ébullition à 175 °C <sup>2</sup>

### L(-) -Menthol

Le menthol est un composé organique covalent obtenu soit par synthèse, soit par extraction à partir de l'huile essentielle de menthe poivrée ou d'autres huiles essentielles de menthe. Le stéréo-isomère le plus courant du menthol est le (-)-menthol, de configuration

(1R, 2S, 5R). Il appartient à la famille des monoterpénols. À température ambiante (20 à 25 °C), il se trouve sous forme solide, d'une couleur d'un blanc cireux. Il fond si l'on augmente légèrement la température. Le menthol a des propriétés anti-inflammatoires et antivirales. Il est d'ailleurs utilisé pour soulager les irritations mineures de la gorge. C'est également un anesthésique local.

Apparence : Solide cristallin blanc	Solubilité : légèrement soluble dans l'eau
Masse molaire : $156,2652 \pm 0,0097$ g/mol	Masse volumique : $0,903$ g·cm <sup>-3</sup> (L, 15 °C)
Température de fusion : 36 à 38 °C, racémique/42 à 45 °C, (-)- forme( $\alpha$ ) /35-33-31 °C, (-)-isomère	Température d'ébullition : 212 °C

## ***Annexe 3 : Travaux scientifiques***

### **Publications scientifiques :**

1. **K. Bitchikh**, Abdeslam-Hassen Meniai<sup>a</sup>, Wahida Louaer, 2015. “Modeling of Ternary Solid-Liquid-Equilibria for Pharmaceutical and Food Systems” *Chemical Engineering Transactions* Vol. 43.p1873-1878.
2. N. Boulkroune, A. H. Meniai, W. Louaer, **K. Bitchikh**, 2013. “Modeling of phosphoric acid purification contaminated by magnesium and cadmium” *Desalination Water Treatment*. Vol. 51, N° 7-9, p 1457-1467.
3. **K. Bitchikh**, A-H. Meniai, W. Louaer, 2012. “Measurement and Prediction of Binary and Ternary Liquid-Solid Equilibria of Pharmaceutical and Food Systems” *Elsevier-Energy Procedia*. Vol. 18, p 1152-1164.
4. **K. Bitchikh**, A-H Meniai, W Louar., J.P. Grolier, 2009. “Experimental and Modeling of Liquid –Solid Equilibria” *EDP Sciences*.N°00011, p 1-6.

### **Communications scientifiques:**

1. **K. Bitchikh**, A-H Meniai, W. Louaer“ Modeling of Ternary Solid-Liquid-Equilibria for Pharmaceutical and Food Systems” Congrès international du 21 au 23 Mai 2015 Milano, Italy.
2. **K. Bitchikh**, A-H Meniai, W Louaer. « Measurement and Prediction of Binary and Ternary Liquid-Solid Equilibria of Pharmaceutical and Food Systems”, TerraGreen12 International Conference Clean Energy Solutions for Sustainable Environment du16 au 18 Fevrier 2012, Beirut – Lebanon
3. **K. Bitchikh** et A-H Meniai, « Etude Thermodynamique du Comportement du D-Sorbitol Dans l’eau », Congrès International sur la santé et l’agroalimentaire (CISA 2009) du 2 au 3 Décembre 2009 (Hôtel El Marsa, Sidi Fredj, Alger-Algérie).
4. **K. Bitchikh** et A-H Meniai, « Etude Expérimentale de Mesure de la Solubilité de Solide dans un Liquide », 4ème Congrès Algérien de Génie des Procédés (CAGEP 4) du 4 au 6 Mai 2009 (Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene – Alger. Algérie).
5. **K. Bitchikh** et A-H Meniai, « Modélisation des Equilibres de Phases Liquide – Solide par les Modèles UNIFAC et NRTL », 4ème Congrès Algérien de Génie des Procédés (CAGEP 4) du 4 au 6 Mai 2009 (Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene – Alger. Algérie).

- 
6. **K.Bitchikh**, A-H Meniai, W. Louaer., “Experimental and Modeling of Liquid – Solid Equilibria”; 35ème Journée d’études des Equilibres Entre Phases (Jeep 2009) Du 1 Au 3 AVRIL 2009 (Universite Polytechnique de Savoie –Annency.France).
  7. **K. Bitchikh** et A-H Meniai, « Etude Thermodynamique des Equilibres de Phase »; 3ème Journées de Chimie (JCh3) du 30 au 31 Mars 2009 (Ecole Militaire Polytechnique – Alger. Algérie).
  8. **K.Bitchikh** et A-H Meniai « Contribution à l’étude thermodynamique des systèmes binaires eutectiques à l’aide des méthodes de contribution de groupe », XIIème Rencontre Marocaine sur la Chimie de l’Etat Solide (REMCES’XII) du 21 au 23 Novembre 2012, Casablanca, Maroc.
  9. **K.Bitchikh** et A-H Meniai, « Diagramme de Phases des Equilibres Ternaires Modelisés Par NRTL », Deuxièmes Journées Nationales du Génie des Procédés (II JNGP’2010) du 03 et 04 Novembre 2010 (Universite Abou – Bakr-Belkaid –Tlemcen - Algerie).