

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE CONSTANTINE 3



FACULTE DE GENIE DES PROCÉDES PHARMACEUTIQUE
DEPARTEMENT DE GENIE PHARMACEUTIQUE

N° d'ordre :.... ..

Série :.... ..

Mémoire de Master

Filière : **Génie des procédés**

Spécialité : **Génie pharmaceutique**

TITRE

ETUDE DES EQUILIBRES LIQUIDE-SOLIDE POUR DES
SYSTEMES BINAIRES ISSUS DU SECTEUR
PHARMACEUTIQUE

Proposé par :

Pr MENIAI A-H

Dirigé par :

Dr ZEHIOUA Raouf

Présenté par :

KOUTCHOUKALI Lamine

LAALA Nousseiba

ZEGHOUANE Loubna

Année Universitaire : 2014/2015

Session : Juin

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES	
LISTE DES TABLEAUX	
NOMENCLATURE	
Introduction Générale	01
Chapitre 1 : Généralité sur les équilibres thermodynamiques	03
1.1. Introduction	03
1.2. Revues bibliographiques et définitions	03
1.2.1. Potentiel chimique	04
1.2.2. Equilibres entre phases pour les mélanges binaires	04
1.2.2.a. Equilibre liquide vapeur	04
1.2.2.b. Equilibre liquide-liquide	05
1.2.2.c. Equilibre liquide-solide	06
1.2.3. Diagramme de phase ELS	08
1.3. Conclusion	09
Chapitre 2 : Détermination expérimentale de la solubilité d'un solide dans un liquide	10
2.1. Introduction	10
2.2. Techniques expérimentales de la mesure de la solubilité et des propriétés thermodynamique	10
2.2.1. Donnée des corps pur par DSC (Differential Scanning Calorimetry)	10
2.2.1.a. DSC par flux de chaleur	11
2.2.1.b DSC par compensation de chaleur	12
2.2.2. Température de fusion des corps purs par le banc Kofler	12
2.2.3. Méthodologie expérimentale de mesure de la solubilité	13

2.2.3.a. Méthodes isothermes	14
A) Méthode statique	14
B) Méthode dynamique	14
B.1) Méthode analytique	14
B.2) Méthode synthétique	15
B.3) Méthode cinétique	15
2.2.3.b. Méthode non isotherme	16
2.3. Conclusion	16
Chapitre 3 : Modélisation thermodynamique de la solubilité.	17
3.1. Introduction	17
3.2. Propriétés thermodynamiques des corps purs (ΔH_{fus} , T_{fus})	17
3.3. Modèle de calcul du coefficient d'activité	17
3.3.1. Modèle NRTL	18
3.3.1.a. Estimation des paramètres d'interaction pour le modèle NRTL	18
3.3.1.b. Minimisation des paramètres de NRTL par le Simplexe de Nelder & Mead	19
3.3.2. Modèle UNIFAC	20
3.3.2.a. Partie combinatoire	21
3.3.2.b. Partie résiduelle	21
3.4. Calcul des équilibres liquide-solide	22
3.4.1. La solubilité	22
3.5. Algorithme de calcul de l'équilibre liquide-solide	23
3.5.1. En utilisant le modèle UNIFAC	23
3.5.2. En utilisant le modèle NRTL	23
3.6. Critères d'évaluations des modèles	23
3.7. Conclusion	24

Chapitre 4 : Résultats expérimentaux.	26
4.1. Introduction	26
4.2. Principes actifs Choisis	26
A) Ibuprofène	27
B) Amoxicilline	27
C) Oxacilline	27
D) diclofenac sodique	27
4.3. Résultats expérimentaux des températures et enthalpies de fusions	27
4.3.1. Résultats obtenus par la DSC	28
4.3.2. Résultats obtenus par le banc Kofler	30
4.3.2.1. Protocole	30
4.3.2.1.a. Préchauffage	30
4.3.2.1.b. Étalonnage	30
4.3.2.1.c. Mesure	30
4.4. Résultats expérimentaux de la solubilité	32
4.4.1 Matériels	32
4.4.2 Protocole	32
4.4.3 Résultats et discussion	33
4.4.3.1 . Système Oxacilline/Acétate d'éthyle	34
4.4.3.2 . Système Oxacilline/Ethanol	34
4.4.3.3 . Système Oxacilline/Méthanol	35
4.4.3.4 . Système Amoxicilline/Ethanol	35
4.4.3.5 . Système Amoxicilline/Méthanol	36
4.4.3.6 . Système Ibuprofène/Eau	36
4.4.3.7 . Système Diclofenac sodique/Eau	37
4.5. Conclusion	38
Chapitre 5 : Résultats et modélisation	40
5.1. Introduction	40
5.2. Résultats de calcul des équilibres liquide-solide	40

5.2.1. Modèle UNIFAC	40
5.2.2. Modèle NRTL	42
5.2.3. Résultats obtenus par le modèle UNIFAC et NRTL	42
5.2.4. Interprétations des résultats du modèle UNIFAC	49
5.2.5. Interprétations des résultats du modèle NRTL	50
5.2.6. Comparaison entre les résultats des deux modèles	52
5.2.7. Détermination du solvant le plus approprié	53
5.3. Conclusion	54
Conclusion générale	55
Annexe A : Organigrammes et tableaux d'interactions de nos modèles	57
Organigramme de la méthode de Nealder Mead	57
Organigramme du modèle NRTL	58
Organigramme du modèle UNIFAC	59
Annexe B : Prédiction des données de solubilités expérimentales issues de la littérature	73
Bibliographie	77

الملخص

البلورة هي عملية كبيرة وهامة بالصناعة الصيدلانية ووضع عملية جديدة للبلورة هي معلومة لها ضرورتها في إذابة الجزيء الناتج عن التطاير البلوري. وهذه المعطيات عموما ما تكون غير معروفة أبان مرحلة تطور المادة النشطة وعلى هذا يلزم تحديدها.

لتحديد الذوبانية ووضع نماذج لها فان خصائص المذاب النقي ضرورية لذلك. ومنه استخدام المقياس المتري التفاضلي في المسح (DSC) لتحديد درجة الحرارة وحرارة الانصهار من المكونات الفعالة التي شملتها الدراسة. ولكن عدم إمكانية الحصول على نتائج درجة حرارة انصهار دفعت بنا للبحث عن طرق بديلة حيث استخدام KOFER لتحديدها.

وقد تم قياس ذوبان ايوبروفين، أموكسيسيلين، أموكسيسيلين وديكلوفيناك الصوديوم في مذيبات مختلفة. بالإضافة الى اجراء مقارنة بين القيم التي تنبأ بها UNIFAC وNRTL والقيم الذوبان التجريبية التي تحققت في هذا العمل والبيانات التجريبية المنشورة من طرف كيميائيين آخرين ومناقشتها.

الكلمات المفتاحية: البلورة، ذوبان، المعادلات الحرارية.

Résumé

La cristallisation est un procédé majeur de l'industrie pharmaceutique. Dans la mise au point d'un nouveau procédé de cristallisation, l'information essentielle est la solubilité de la molécule produite dans le solvant de cristallisation. Cette donnée n'est généralement pas connue lors de la phase de développement d'un nouveau principe actif. Elle doit donc être déterminée.

Pour la détermination de la solubilité et sa modélisation, les propriétés du soluté pur sont nécessaires. La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) a donc été utilisée afin de déterminer la température et l'enthalpie de fusion des principes actifs étudiés. Cependant certains résultats obtenues concernant la température de fusion nous ont poussé à chercher d'autres techniques, d'où l'utilisation du banc KOFER.

La solubilité de l'Ibuprofène, l'Amoxicilline, l'oxacilline et le diclofénac sodique a été mesurée dans différents solvants. Une comparaison entre les valeurs prédites par UNIFAC et NRTL, les valeurs expérimentales de solubilité réalisées dans ce travail et les données expérimentales issues de la littérature est effectuée et discutée.

Mots clés : Cristallisation, solubilité, modèles thermodynamiques.