

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

UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3



FACULTE DE GENIE DES PROCÉDES

DEPARTEMENT DE GENIE CHIMIQUE

N° d'ordre :... ..

Série :... ..

Mémoire de Master

Filière : **Génie des procédés**

Spécialité : **Génie chimique**

**PREDICTION DE LA SOLUBILITE DE MOLECULES D'INTERETS
PHARMACEUTIQUES AVEC LES MODELES THERMODYNAMIQUES
UNIFAC ET NRTL**

Dirigé par:

* **Mme BEZAZE Hassina**

Grade MCA

Présenté par :

* **GHARBI Lamia**

* **DERBAL Sihem**

Année Universitaire 2021/2022.

Session : (juin)

TABLE DES MATIERES

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Nomenclature

Introduction Générale.....01

CHAPITRE I : Notions fondamentales de la thermodynamique.....03

I.1.Introduction.....03

I.2.Les notions de base de la thermodynamique chimique.....03

I.2.1.Le système thermodynamique.....03

a. Système isolé.....03

b. Système ferme.....03

c. Système ouvert.....03

I.2.2. La notion de phase.....04

I.2.3. Etat d'un système thermodynamique.....04

I.2.4. La variance.....04

I.2.5.Fonction d'état.....05

I.2.6. Equation d'état.....05

I.2.7. Définition d'une solution.....06

a. Solution idéales.....06

b. Solutions non idéales.....07

I.2.8 Le potentiel chimique.....07

I.3. Les équilibre de phases thermodynamiques.....07

I.3.1 Les conditions thermodynamiques de l'équilibre.....07

I.4. Fonctions thermodynamiques.....08

I.4.1. Enthalpie.....	08
I.4.2. Energie libre.....	09
I.4.3. Enthalpie libre.....	09
I.4.4. Energie interne.....	09
I.4.5. Entropie.....	10
I.5. Notions sur les équilibres entre phases.....	10
I.5.1. Equilibre thermique, mécanique ou chimique.....	11
I.5.2. Principe général.....	11
Références bibliographiques.....	12
CHAPITRE II : MODELISATION THERMODYAMIQUE.....	13
II.1 Introduction.....	13
II.2 Modèles semi-prédictifs de calcul des coefficients d'activité.....	13
II.2.1 modèles de VAN LAAR.....	14
II.2.2 Modèle de Margules.....	14
II.2.3 Modèle de Wilson.....	15
II.2.4 Modèle NRTL (Non Random Two Liquid).....	17
II.2.5 Modèle UNIQUAC.....	20
II.3 Les modèles prédictifs.....	21
II.3.1 Principe de base.....	22
II.3.2 Concept de contribution de groupes.....	23
II.2.3 Modèle UNIFAC.....	23
a- Contribution combinatoire.....	23

b- Contribution résiduelle.....	24
II.4 Quelques remarques sur les méthodes de contributions de groupes...	25
II.5 Choix des principes actifs de référence	26
II.5.1.Ibuprofène.....	27
II.5.2 Paracétamol.....	28
II.5.3.Acide salicylique.....	28
II.5.4 Acide benzoïque.....	28
II.5.5.Anthracène.....	29
Références bibliographiques.....	30
CHAPITRE III : EQUILIBRE LIQUIDE –SOLIDE.....	34
III.1. Introduction.....	34
III.2 L'équilibre liquide-solide.....	34
III.2.1 Equation de solubilité.....	34
III.3 La Solubilité.....	38
III.3.1 Définition.....	38
III.3.2 Solubilité idéal.....	38
III.3.3 Solubilité non idéal.....	39
III.4 Généralité sur la cristallisation.....	40
III.4.1 Sursaturation – métastabilité.....	40
III.4.2 La nucléation et ses différents types	41
III.5. Modélisation d'équilibre solide liquide.....	41
III.5.1 Méthode du Simplexe.....	42

III.5.2 Algorithme de calcul.....	44
Références bibliographiques.....	45
CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSIONS.....	46
IV.1 Introduction.....	46
IV.2 Système considères.....	46
IV. 3 Interprétations des résultats.....	61
IV. 4 Comparaison entre les résultats expérimentaux et estimés par le modèle UNIFAC et NRTL de chaque système.....	62
IV.4.1 Système Ibuprofène (acétone, éthanol, chloroforme).....	62
IV.4.2 Système Paracétamol (méthanol, éthanol, Propanol).....	62
IV.4.3 Système acide salicylique (acétone, acide acétique, éthanol).....	62
IV.4.4 Système acide benzoïque (acétone, octanol, isopropanol).....	62
IV.4.5 Système anthracène (toluène, acétonitrile, DMF).....	62
Références bibliographiques.....	63
CONCLUSION GENERALE.....	64
Annexe	
Résumé	

Résumé :

L'objectif de ce travail est d'étudier, et d'approfondir, l'utilisation de modèles thermodynamiques pour prédire la solubilité de molécules organiques complexes. Pour cela, cinq molécules sont prises pour référence : l'ibuprofène, le paracétamol, les acides salicyliques, benzoïques et l'anthracène.

L'occasion a aussi été saisie pour comprendre et maîtriser certains modèles thermodynamiques du calcul du coefficient d'activités telles qu'UNIFAC et NRTL, intervenant dans la modélisation des équilibres de phase liquide-solide.

Cependant pour le modèle NRTL, les paramètres d'interaction sont moléculaires et ne sont pas généralement disponibles dans la littérature et donc ils ont été calculés pour les systèmes considérés en utilisant une technique d'optimisation assez fiable basée sur les principes et étapes de la méthode Simplexe modifiée par Nelder-Mead.

Les résultats obtenus montrent la fiabilité des paramètres d'interaction déterminés pour le modèle NRTL.

Mots clés :

Modélisation thermodynamique/ Equilibre liquide –solide / UNIFAC/NRTL/Nelder Mead/.

Abstract:

The objective of this work is to study, and deepen, the use of thermodynamic models to predict the solubility of complexes of organic molecules. For this, five molecules are taken as reference: ibuprofen, paracetamol, salicylic and benzoic acids and anthracene.

The opportunity was also taken to understand and master certain thermodynamic models for calculating the activity coefficient such as UNIFAC and NRTL, involved in the modeling of liquid-solid phase equilibria.

For the NRTL model, the interaction parameters are molecular and are not generally available in the literature and therefore they have been calculated for the systems used using a fairly reliable optimization technique based on the principles and steps of the Simplex method. Modified by Nelder-Mead.

The results demonstrated the reliability of the interaction parameters determined for the NRTL model.

Key words:

Thermodynamic modeling/ Liquid-solid equilibrium / UNIFAC/NRTL/Nelder Mead/.

ملخص :

الهدف من هذا العمل هو دراسة وتعميق استخدام النماذج الديناميكية الحرارية للتنبؤ بقابلية ذوبان مجمعات الجزيئات العضوية. لهذا ، يتم أخذ خمسة جزيئات كمرجع: إيبيبروفين ، باراسيتامول ، حمض الساليسيليك والبنزويك والأنتراسين.

تم اغتنام الفرصة أيضًا لفهم وإتقان بعض النماذج الديناميكية الحرارية لحساب معامل النشاط مثل UNIFAC و NRTL ، المتضمنة في نمذجة توازن الطور السائل والصلب.

بالنسبة لنموذج NRTL ، تكون معاملات التفاعل جزيئية ولا تتوفر بشكل عام في الأدبيات ، وبالتالي تم حسابها للأنظمة المستخدمة باستخدام تقنية تحسين موثوقة إلى حد ما بناءً على مبادئ وخطوات طريقة Simplex. تم تعديله بواسطة Nelder-Mead.

أظهرت النتائج موثوقية معاملات التفاعل المحددة لنموذج NRTL.

الكلمات المفتاحية :

UNIFAC / NRTL / Nelder Mead / النمذجة الديناميكية الحرارية / توازن السائل الصلب