

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

UNIVERSITE SALEH BOUBNIDRE CONSTANTINE 3



**FACULTE DE GENIE DES PROCEDES**

**DEPARTEMENT GENIE PHARMACEUTIQUE**

N° d'ordre : .....

Série : .....

**Mémoire de Master**

Filière : Génie des procédés

Spécialité : Génie pharmaceutique

**ETUDE EXPIMENTALE ET PREDICTION DE LA  
SOLUBILITE DE LORATADINE AVEC LE MODELE  
NRTL-SAC**

Dirigé par :

Dr. BENMESSAOUD Ibtissem

Maitre de conférences « B »

Présenté par :

**TEMMIM Mohamed El Amin**

**HED-MASSAOUD Ahmed**

**BERREHAL Narimene**

Année Universitaire 2024/2025

Session : Juin

# Sommaire

REMERCIEMENTS

DEDICACES

NOMENCLATURE

LES ABRIVIATION

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Introduction générale..... 7

## Chapitre I :

### Etude bibliographique

1.1	Introduction.....	11
1.2	Définition de la solubilité.....	11
1.3	La courbe de solubilité.....	12
1.4	Equation d'équilibre.....	13
1.4.1	L'enthalpie de dissolution .....	15
1.4.2	L'enthalpie libre .....	15
1.4.3	L'entropie.....	15
1.4.4	Coefficient d'activité .....	15
1.5	Facteurs influençant la solubilité.....	16
1.5.1	Nature du soluté et du solvant .....	16
1.5.2	Température.....	16
1.5.3	Pression .....	16
1.5.4	Effet d'ion commun.....	16
1.5.5	PH .....	16
1.5.6	Taille des particules et surface de contact .....	16
1.5.7	Agitation.....	16
1.6	Les solvants.....	17
1.6.1	Solvants polaires .....	17
1.6.2	Solvants apolaires .....	18

1.7	Méthodes expérimentales classiques de mesure de solubilité .....	18
1.7.1	Méthode analytique.....	18
1.7.2	Méthodes cinétiques.....	19
1.7.3	Méthodes synthétiques .....	19
1.8	Conclusion .....	20

## Chapitre II :

### Méthodes et matériaux

2.1	Introduction.....	22
2.2	Produits utilisés .....	22
2.2.1	Principe actif.....	22
2.2.2	Solvants organiques .....	23
2.3	Matériels .....	26
2.3.1	La spectrophotométrie UV-visible.....	26
2.3.2	Principe de la caractérisation par DSC.....	27
2.4	Protocole expérimental .....	28
2.4.1	Détermination des propriétés physiques .....	28
2.4.2	Détermination des longueurs d'ondes .....	29
2.4.3	Détermination des courbes d'étalonnage .....	29
2.4.4	Détermination de la solubilité.....	29
2.5	Conclusion .....	30

## Chapitre III :

### Résultats et discussion

3.1	Introduction.....	33
3.2	Détermination des propriétés thermodynamique du loratadine .....	33
3.3	Établissement de courbes d'étalonnage .....	34
3.3.1	Les spectres des différents systèmes utilisés .....	34
3.3.2	Courbes d'étalonnage des différents systèmes étudiés .....	38
3.4	Détermination de la solubilité expérimentale.....	42
3.5	Conclusion : .....	44

## Chapitre V :

### Modélisation

4.1	Introduction.....	46
4.2	Modèles thermodynamiques prédictifs et semi-prédicatifs de la solubilité .....	46
4.2.1	Les modèles prédictifs .....	47
4.2.2	Les modèles semi-prédicatifs .....	47
4.3	Le modèle de NRTL-SAC .....	47

4.4	Modélisation par le modèle NRTL-SAC : .....	50
4.4.1	Estimation des paramètres moléculaires X, Y-, Y+, Z du soluté.....	50
4.4.2	Estimation de la solubilité par le modèle NRTL-SAC.....	52
4.5	Le programme de calcule.....	53
4.6	Résultats de modélisation : .....	56
4.6.1	Régression des segments de loratadine .....	56
4.6.2	Prédiction de la solubilité de loratadine par NRTL-SAC.....	56
4.7	Discussion des résultats .....	64
4.8	Conclusion : .....	65
	Conclusion générale.....	66
	Références bibliographiques.....	68
	Résumé.....	72

**Résumé :**

Dans ce travail la solubilité de loratadine, un antihistaminique de seconde génération, a été déterminée expérimentalement dans huit solvants : acétate d'éthyle, éthanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, diméthylformamide (DMF), acétone et l'acétonitrile. Les mesures ont été effectuées à des températures (298 K / 303 K / 308 K) à l'aide de la spectrophotométrie UV-Vis.

Étant donné que l'étude expérimentale de la solubilité est coûteuse en termes de temps et de produit, le modèle NRTL-SAC a été utilisé pour prédire ce paramètre. Les résultats expérimentaux, ainsi que les propriétés thermodynamiques  $\Delta H_{fus}$  et  $T_{fus}$  déterminées par DSC, ont servi de données de base pour la prédiction de la solubilité de la loratadine à différentes températures. La comparaison des résultats expérimentaux, prédits et rapportés dans la littérature montrent une bonne concordance, validant la fiabilité du modèle.

Parmi les solvants testés, le 1-butanol a montré la meilleure solubilité, suivi du 2-propanol et le DMF, tandis que l'acétonitrile a présenté la solubilité la plus faible. Ces résultats offrent des indications précieuses pour le choix des solvants dans les formulations pharmaceutiques visant à optimiser la biodisponibilité de la loratadine.

**Mots clés :** Loratadine, solubilité, modèle NRTL-SAC, modélisation thermodynamique, prédiction de la solubilité.

## ملخص

في هذه الدراسة، حددت ذوبانloratadine، وهو مضاد هيستامين من الجيل الثاني، تجربة فيتامينية لمذيبات: أسيتات الإيثيل، الإيثانول، 1-بروبانول، 2-بروبانول، 1-بيتا نول، ثانيميتيلفورماميدو الأستون و الأسيتونيتريل. أجريت القياسات عند درجة حرارة (298 كلفن/ 303 كلفن/ 308 كلفن) باستخدام طيف الأشعة فوق البنفسجية- المرئية. نظرًا لتكلفة دراسات الذوبان التجريبية من حيث المجهود والوقت المنتج، استُخدم نموذج NRTL-SAC للتنبؤ بهذه المعلمة. استُخدمت النتائج التجريبية، إلى جانب الخواص الديناميكية الحرارية  $\Delta H_{fus}$  و  $T_{fus}$  التي حُددت بـ اسطة DSC، كبيانات أساسية للتنبؤ بذوبان loratadine عند درجة حرارة مختلفة. أظهر تمايز النتائج التجريبية المترقبة والمنشورة في المراجع اتفاقاً جيداً، مما يؤكّد موثوقية النموذج. من بين المذيبات المختبرة، أظهر 1-بيتانول أفضل قابلية للذوبان، يليه 2-بروبانول و DMF، بينما أظهر الأسيتونيتريل أقل قابلية للذوبان. تُقدم هذه النتائج وقيمة توصيات اختيار المذيبات المستحضرات الصيدلانية بهدف تحسين التوافر الحيوي لloratadine.

**الكلمات المفتاحية:** لوراتادين، الذوبان، نموذج NRTL-SAC، النمذجة الديناميكية الحرارية، التنبؤ بالذوبانية

## Abstract:

In this study, the solubility of loratadine, a second-generation antihistamine, was experimentally determined in eight solvents: ethyl acetate, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, dimethylformamide (DMF), acetone, and acetonitrile. Measurements were performed at temperatures (298 K/303 K/308 K) using UV-Vis spectrophotometry.

Since experimental solubility studies are costly in terms of time and product, the NRTL-SAC model was used to predict this parameter. The experimental results, along with the thermodynamic properties  $\Delta H_{fus}$  and  $T_{fus}$  determined by DSC, served as baseline data for predicting loratadine solubility at different temperatures. Comparison of experimental, predicted, and literature results shows good agreement, confirming the reliability of the model.

Among the solvents tested, 1-butanol showed the best solubility, followed by 2-propanol and DMF, while acetonitrile exhibited the lowest solubility. These results provide valuable insights into the choice of solvents in pharmaceutical formulations aimed at optimizing the bioavailability of loratadine.

**Keywords:** Loratadine, solubility, NRTL-SAC model, thermodynamic modeling, solubility prediction.