

**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 EXPERIMENTALE 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-prédictifs de la solubilité.....	46
4.2.1	Les modèles prédictifs	47
4.2.2	Les modèles semi-prédictifs	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 calcul.....	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 ΔH_{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 NRTLSAC, modélisation thermodynamique, prédiction de la solubilité.

ملخص

في هذا الدراسة، حددت ذوبانية لوراتادين، وهو مضاد هيستامين من الجيل الثاني، تجريبياً في ثمانية مذيبات: أسيتات الإيثيل، الإيثانول، 1-بروبانول، 2-بروبانول، 1-بيتانول، ثنائي ميثيل فورماميدو، الأسيتون و الأسيتون نتريل. أجريت القياسات عند درجات حرارة (298 كلفن/303 كلفن/308 كلفن) باستخدام طيف الأشعة فوق البنفسجية-المرئية. نظرًا لتكلفة دراسة الذوبانية التجريبية من حيث الوقت والمنتج، استخدم نموذج NRTL-SAC للتنبؤ بهذه المعلمة. استخدمت النتائج التجريبية، إلى جانب الخواص الديناميكية الحرارية ΔH_{fus} و T_{fus} التي حددت بواسطة DSC، كبيانات أساسية للتنبؤ بذبوبانية لوراتادين عند درجات حرارة مختلفة. أظهرت مقارنة النتائج التجريبية والمتوقعة المنشورة في المراجع توافقاً جيداً، مما يؤكد موثوقية النموذج. من بين المذيبات المختبرة، أظهر 1-بيتانول أفضل قابلية للذوبان، يليه 2-بروبانول و DMF، بينما أظهر الأسيتون نتريل أقل قابلية للذوبان. تُقدم هذه النتائج رؤى قيمة حول اختيار المذيبات للمستحضرات الصيدلانية بهدف تحسين التوافر الحيوي للوراتادين.

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 ΔH_{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.