

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

UNIVERSITE CONSTANTINE 3



FACULTE DES GENIE DES PROCEDES
DEPARTEMENT DES GENIE PHARMACEUTIQUE

N° d'ordre :... ..

Série :... ..

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière : **Génie des procédés**

Spécialité : **Génie Pharmaceutiques**

Prédiction des équilibres Liquide- Liquide de pénicilline G dans différents solvants en utilisant le modèle UNIQUAC à l'aide d'un Algorithme Génétique

Dirigé par :

Mme BOUNEB Nardjess

Présenté par :

MEGOURA Amina

BENLATRECHE Kaouther

Année Universitaire 2021/2022

Session : juin

Table des matière

Nomenclature

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Introduction Générale 1

Chapitre I Généralités sur la pénicilline G

I.1. Introduction 3

I.2. Définition et structure chimique 3

I.3. Propriétés Physico-chimiques 4

I.4. Propriétés biologiques 5

I.5. Formes Galéniques 5

I.6. Usages thérapeutiques 5

I.7. Production de la pénicilline G à l'échelle industrielle 6

I.7.1 Description du processus de production 6

a) Fermentation 6

b) Elimination des cellules 6

c) Extraction de la Pénicilline G 7

I.8. Conclusion 8

Chapitre II Les modèles thermodynamiques de

Calcul du coefficient d'activité

II.1 Introduction 9

II.2 Classification des modèles de calcul du coefficient d'activité 9

II.3 Les modèles semi-prédictifs	10
II.3.1 Modèle de Van Laar	10
II.3.2 Modèle de Margules	10
II.3.3 Modèle de Scatchard-Hammer	11
II.3.4 Le modèle de Wilson	11
a) Composition locale	11
b) Equation et utilisation	11
II.3.5 Le modèle NRTL	12
II.3.6 Le modèle UNIQUAC	13
II.4 Les modèles prédictifs	15
II.4.1 Le modèle UNIFAC et ses modifications	16
II.4.1.1 UNIFAC Original	16
II.4.1.2 UNIFAC modifié (Dortmund)	17
II.4.2 Le modèle GC-NRTL (Group Contribution Non Random Two Liquids)	18
II.4.3 Le modèle GC-NRTL modifié	20
II.5 Conclusion	21

Chapitre III Modélisation et méthode d'optimisation utilisée

III.1 Introduction	22
III.2 Notions thermodynamiques nécessaires à la modélisation des ELL	22
III.2.1 Le potentiel chimique d'un système thermodynamique	22
III.2.2 Un système en équilibre liquide-liquide	23
III.3 Modélisation	24
III.3.1 Procédure de prédiction des compositions	25
III.3.1.1 Les variables de decision	25
III.3.1.2 La fonction objective	25
III.5 Méthode d'optimisation utilisée	26

III.5.1 Choix de la méthode d'optimisation	26
III.5.2 Algorithme Génétique « AG »	26
III.5.3 Sur quoi se base un algorithme génétique ?	27
III.6 L'Algorithme Génétique « AG » pour le calcul des équilibres	30

Chapitre IV Résultats et discussion

IV.1 Introduction	34
IV.2 Systèmes considérés	34
IV.3 Les paramètres structuraux	34
V.4 Les paramètres des algorithmes génétiques	35
IV.5 Résultats et discussion	35
IV.5.1 Système N°1 : Eau(1)-Pénicilline G (2)-N-butyl Acétate (3) à pH=2	36
IV.5.2 Système N°2 : Eau(1)-Pénicilline G (2)-Iso butyl acétate (3) à pH=2	38
IV.5.3 Système N°3: Eau(1)-Pénicilline G (2)-Iso amyl acétate(3) à pH=2	40
IV.5.4 Système N°4: Eau(1)-Pénicilline G (2)-Méthyl isobutylketone(3) à pH=2	41
IV.5.5 Système N°5: Eau(1)-Pénicilline G (2)-Chloroforme (3) à pH 2.0 et 4°C	43
IV.5.6 Système N°6: Pénicilline G (2)-Eau(1)-Chloroforme (3) à pH 2.5 et 4°C	44
IV.5.7 Système N°7: Eau(1)-Pénicilline G(2)-Méthyl isobutyl ketone(3) à pH 2.5 et 4°C	46
IV.6 Evaluation de la qualité des résultats obtenus	47
IV.7 Coefficients de partage de la pénicilline G dans différents solvants à pH=2 et à pH=2.5	49
IV.8 Conclusion	51
Conclusion Générale	52
Références Bibliographique	
Annexes	

Nomenclature

Lettres latines

<i>Signe</i>	<i>Indication</i>	
A, B	Paramètres de Van Laar	
A', B'	Paramètres ajustables	
A''	Paramètre d'interaction entre molécules	
A_{ij}, A_{ji}	Paramètres ajustables	
B''	Paramètre calculé à dilution infinie (modèle de Mrgules)	
a	Paramètre d'interaction entre groupes	
a', b	Constantes de l'équation de Van Der Walls	
a_i	Activité chimique	
$a_{mn_{1,2,3}}$	Le paramètre d'interaction entre les différents groupes présents dans le mélange.	
b_{mn}, c_{mn}	Constantes du modèle unifac Dortmund modifié	
C	Différence d'énergie	
f	Fugacité	(atm)
f_i^0	Fugacité à un état de référence choisi pour le constituant i	(atm)
$F()$	Fonction () des variables.	
G	Enthalpie libre de Gibbs	(J)
$G_{\text{système}}$	Enthalpie libre d'un système thermodynamique	(J)
G_m^E	Enthalpie libre molaire d'excès	(J)
g_{ji}, g_{ji}	Paramètre d'énergie libre concernant l'interaction $i-j$	(J.mol ⁻¹)
g^m	Energie libre molaire d'un mélange	
g_{pur}^m	Energie libre molaire d'un mélange pur	
H	Enthalpie Totale	(J)
$\ln()$	Logarithme népérien	
ELL	Equilibre liquide- liquide	
n_i	Nombre de mole d'un constituant i	(mole)
P	Pression	(atm)

q_i	Coefficient de répartition aléatoire du modèle UNIQUAC	
q'_i	Paramètre de surface moléculaire de scatchard hammer	
q''_i	Paramètre de surface de Van der Waals d'un groupe k	
Q	Quantité de chaleur	(J)
Q_k	Paramètre de surface d'un groupe k	(cm ² /mol)
R	Constante des gaz parfaits	(J.mol ⁻¹ /K)
R_k	Paramètre de volume de Van der Waals d'un groupe k	(cm ³ /mol)
r_i	Paramètre de volume moléculaire de Van der Waals	
S	Entropie	(J.K ⁻¹)
T	Température	(°C)
T_0	Température initiale	(°C)
U	Energie interne totale	(J)
μ_{ij}	Energie d'interaction entre les molécules i-j du modèle UNIQUAC	(J.mol ⁻¹)
μ_i	Potentiel chimique	
μ_i^0	Potentiel chimique d'un constituant i à l'état standard	
V	Volume	(m ³)
x	La fraction molaire dans la phase liquide	
X_m	La fraction molaire du groupe m dans le mélange	
$X_m \text{ et } X_{lm}$	Les fractions molaires locales	
X	La fraction molaire locale	
x_n	Fraction molaire du groupement fonctionnel n	
x_m, x_i	Les fractions molaires du groupe m dans une molécule i et celle du constituant i dans la solution respectivement	
W	Le Travail	(J)
Z	Facteur de compressibilité	
z	Nombre de coordination	
z_i	Fraction de volume molaire effective	

Lettres grecques

Signe

Indication

α	Paramètre de la répartition non aléatoire
τ	Paramètre d'interaction entre les constituants i et j du modèle NRTL

Φ	Fraction volumique	
θ	Fraction surfacique	
ψ_{ij}	Paramètre d'interaction entre les constituants i et j du modèle UNIQUAC.	
ψ_{km}	Paramètre d'interaction entre les groupes m et k du modèle UNIFAC	
v_{ki}	Nombre de groupes k dans le constituant i	
$v_k(i)$	Nombre de groupe ou de segment k dans la molécule i	
v	Volume molaire	(cm ³ /mole)
v_k^i	le nombre de groupes k dans la molécule i	
φ_i	Coefficient de fugacité d'un constituant i	
Ψ_{mn}	Paramètre d'interaction du modèle UNIFAC modifié	
τ_{ij}, τ_{ji}	Paramètre d'interaction binaire entre i et j	
Γ_k	Coefficient d'activité du groupe k.	
Γ_k^i	Coefficient d'activité résiduel du groupe k dans une solution ne contenant que des groupements de l'espèce i	
$\gamma_m^I, \gamma_m^{II}$	Les coefficients d'activité du groupe m dans la molécule i dans la phase I et II respectivement.	
γ_i	Coefficient d'activité	
η_i	La constante d'association d'O'Connell.	
γ_m	Coefficient d'activité d'un groupe m.	
μ_i^I, μ_i^{II}	Potentiel chimique du constituant i dans la phase I et II respectivement.	
$\ln \gamma_i^C$	Coefficient d'activité combinatoire d'un constituant i	
$\ln \gamma_i^R$	Coefficient d'activité résiduel d'un constituant i	

Les indices

Obj	objectif
Cal	Calculé
Exp	Expérimentale

<i>i</i>	Constituant.
<i>ij</i>	Interaction entre i-j.
<i>ji</i>	Interaction entre j-i.
<i>nc</i>	Nombre de constituants.
<i>ng</i>	nombre de groupes dans la solution des groupes.
<i>l, m, n</i>	Groupes.
<i>ri</i>	Réduite - constituant i.
φ	Phase
I	Première phase
II	Deuxième phase

Exposant

<i>C</i>	Combinatoire.
<i>E</i>	Excès.
<i>id</i>	Idéal.
<i>lc</i>	Local composition.
<i>R</i>	Résiduel.

Abréviations

AG	Algorithme génétique
<i>DMA^a</i>	La déviation moyenne absolue entre les compositions calculées en utilisant les paramètres d'interaction tirés de la littérature et les compositions expérimentales
<i>DMA^b</i>	La déviation moyenne absolue entre les compositions calculées en utilisant les paramètres optimisés et les compositions expérimentales
NRTL	Non-random two liquid
eNRTL	Electrolyte non-random two liquid
NRTL-SAC	Non-random two liquid Segment Activity Coefficient
UNIFAC	UNIversal Functional Activity Coefficient
UNIQUAC	Universal QUAsiChemical
<i>UNIQUAC^a</i>	Compositions obtenues en introduisant les paramètres d'interaction trouvés dans la littérature

Résumé

L'extraction liquide- liquide est un procédé majeur de l'industrie chimique et pharmaceutique. Dans la mise au point d'un nouveau procédé d'extraction, l'information essentielle est les données d'équilibres entre phases. Pour cette raison, il est très important d'avoir des méthodes convenables pour prédire ces données dans des conditions inaccessibles expérimentalement ou tout simplement pour pallier aux manques de données.

L'objectif de ce travail est d'étudier, et d'approfondir, l'utilisation du modèle UNIQUAC pour prédire les données d'équilibres liquide- liquide ternaires. Pour cela, 7 systèmes sont pris pour référence. Ces systèmes sont tous composés d'une molécule pharmaceutique complexe : La pénicilline G. . .

L'accord entre les données expérimentales et les résultats obtenus a prouvé la fiabilité du modèle UNIQUAC et l'exactitude des paramètres d'interaction ajustés ainsi que la robustesse de la méthode d'optimisation choisie « Génétique Algorithme ». Les données d'équilibres entre phases prédites ont été utilisées pour choisir le bon solvant de la pénicilline G à une température de 4°C et à deux pH différents (PH=2 et PH=2.5) où le meilleur solvant était l'isobutyl acétate à pH=2 et Méthyl isobutyl ketone à pH=2.5 avec un pourcentage de DMA qui varie entre $3.55E^{-05}$ % et $1.43E^{-03}$ %.

Mots clés : UNIQUAC; , paramètres d'interaction ;,Algorithme génétique , équilibre liquide-liquide, Pénicilline G.

ملخص

يعتبر استخراج السائل السائل عملية رئيسية في الصناعة الكيميائية والصيدلانية. في تطوير عملية استخراج جديدة ، تعد المعلومات الأساسية هي بيانات التوازن بين المراحل. لهذا السبب ، من المهم جدًا أن يكون لديك طرق مناسبة للتنبؤ بهذه البيانات في ظل ظروف تعذر الوصول إليها تجريبيًا أو ببساطة للتعويض عن نقص البيانات.

الهدف من هذا العمل هو دراسة وتعميق استخدام نموذج UNIQUAC للتنبؤ ببيانات التوازن الثلاثي للسائل السائل. لهذا ، يتم أخذ 7 أنظمة كمرجع. تتكون كل هذه الأنظمة من جزيء دوائي معقد: البنسلين ج. .

أثبت التوافق بين البيانات التجريبية والنتائج التي تم الحصول عليها مصداقية نموذج UNIQUAC ودقة معاملات التفاعل المعدلة وكذلك جودة و قوة طريقة التحسين المختلطة " الوراثة الخوارزمية". تم استخدام بيانات اتران الطور المتنبأ به لاختيار مذيب البنسلين جي الصحيح عند درجة حرارة 4 درجات مئوية وعند درجة حموضة مختلفة (PH = 2 و PH = 2.5) حيث كان أفضل مذيب هو isobutyl acetate عند الرقم الهيدروجيني = 2 و Methyl isobutyl ketone عند الرقم الهيدروجيني = 2.5 مع نسبة AMD تتراوح بين $3.55E^{-05}$ و $1.43E^{-03}$ %.

الكلمات المفتاحية: UNIQUAC؛ معامل التفاعل؛ الخوارزمية الجينية؛ توازن سائل-سائل؛ معامل النشاط