

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE 3**



**FACULTE DE GENIE DES PROCÉDES**

**DEPERTEMENT DE GENIE PHARMACEUTIQUE**

N° d'ordre :.....

Série :.....

**Mémoire de Master**

**Filière : Génie des procédés**

**Spécialité : Génie pharmaceutique**

**Intitulé :**

**EFFET DE L'ESTIMATION DE L'ENTHALPIE DE FUSION  
SUR LA CAPACITE CORRELATIVE D'UN MODELE BASE  
SUR LE COEFFICIENT D'ACTIVITE**

Dirigé par:

**Dr. NASRI Loubna**

Présenté par :

**SOBTI Fatima Zohra**

**KEDADRA Saida**

**Année Universitaire 2021/2022**

**Session : (juin)**

## **Remerciements**

*Nos remerciements, avant tout, à DIEU tout puissant pour la volonté, la santé et la Patience qu'il nous a données durant toutes ces longues années d'études afin que nous puissions arriver à ce stade.*

*Ce travail de mémoire a été réalisé à l'université de Constantine 3.*

*Nous tenons en premier lieu à remercier **Mme NASRI Loubna**, Maitre de Conférences à l'université de Constantine 3, qui nous avoir proposé et dirigé ce sujet et qui nous a encadré pendant toute la durée de cette mémoire de fin d'étude. Les mots ne peuvent exprimer toute notre gratitude, car quel que soit la formulation adoptée ça sera très en dessous de la réalité.*

*Nos remerciements vont également au **Pr. W .louaer** la chef de notre département du génie pharmaceutique.*

*Nous adressons nos remerciements aux membres du jury pour avoir accepté l'évaluation de ce mémoire et de être les examinateurs.*

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail :*

*À mes très chers parents qui m'ont guidé durant les moments les plus  
pénibles*

*De ce long chemin, **ma mère** qui a été à mes côtés et m'a soutenu  
durant toute*

*Ma vie, et **mon père** qui a sacrifié toute sa vie afin de me voir devenir  
ce que je Suis, merci mes parents.*

*A mes chers frères*

*A mes chères sœurs*

*A ma grande famille*

*A tous mes enseignants pour le savoir et les connaissances*

*A mes chers amis...*

*Et tous les collègues de filière Génie des procédés*

*Toute la promotion 2022, 2<sup>ème</sup> Master Génie pharmaceutique.*

*A tous ceux qui me sont chers...*

***Fatima***

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail :*

*À mes très chers parents qui m'ont guidé durant les moments les plus  
pénibles*

*De ce long chemin, **ma mère** qui a été à mes côtés et m'a soutenu  
durant toute*

*Ma vie, et **mon père** qui a sacrifié toute sa vie afin de me voir devenir  
ce que je Suis, merci mes parents.*

*A mes chers frères*

*A mes chères sœurs*

*A ma grande famille*

*A tous mes enseignants pour le savoir et les connaissances*

*A mes chers amis...*

*Et tous les collègues de filière Génie des procédés*

*Toute la promotion 2022, 2<sup>ème</sup> Master Génie pharmaceutique.*

*A tous ceux qui me sont chers...*

**Saida**

# *Sommaire*

# Sommaire

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Introduction générale..... | 1 |
|----------------------------|---|

## Chapitre I: Généralités sur les fluides supercritiques

|  |   |
|--|---|
| I. Introduction.....   | 2 |
| I.1.Rappel historique sur les fluides supercritiques.....                      | 2 |
| I.2.Présentation d'un fluide supercritique.....                                | 3 |
| I.2.1. Définition.....   | 3 |
| I.2.2. Point critique.....   | 3 |
| I.2.3. Principe.....   | 3 |
| I.2.4. Propriétés physico-chimiques du CO <sub>2</sub> supercritique.....      | 5 |
| I.2.4.1. Masse volumique.....  | 5 |
| I.2.4.2. Viscosité.....  | 6 |
| I.2.4.3. Diffusivité.....  | 6 |
| I.3.Le cas du dioxyde de carbone.....  | 7 |
| I.4.Application industrielle du dioxyde de carbone a l'état supercritique..... | 8 |

## Chapitre II: Généralités sur la COVID-19

|   |    |
|---|----|
| II.1. Introduction.....                                     | 10 |
| II.2. Les coronavirus.....                                  | 10 |
| II.3. Définition de la maladie.....                         | 11 |
| II.4. Structure.....  | 12 |
| II.5. Classification.....                                   | 12 |
| II.6. Les variants de la COVID-19.....                      | 13 |
| II.7.Les différents traitements proposés pour COVID-19..... | 14 |
| II.8. Description de Montelukast .....                      | 15 |
| II.9. Propriétés physicochimiques.....                      | 15 |
| II.10. Effet de Montelukast sur COVID-19.....               | 15 |

## Chapitre III: Modélisation de la solubilité de Montelukast par une équation basées sur le coefficient d'activité

|   |    |
|---|----|
| III.1. Introduction.....                          | 17 |
| III.2. Modélisation des équilibres de phases..... | 17 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>III.3. Les équations d'état.....</b>  | <b>18</b> |
| <b>III.4. Les modèles basées sur le coefficient d'activité.....</b>              | <b>18</b> |
| <b>III.4.1.Introduction sur les modèles de coefficient d'activité.....</b>       | <b>18</b> |
| <b>III.4. 2.Relation d'équilibre solide –liquide Coefficient d'activité.....</b> | <b>19</b> |
| <b>III.5.Modèle de Margules.....</b>   | <b>20</b> |
| <b>III.6.Enthalpie de la fusion.....</b>   | <b>21</b> |
| <b>III.7.Définition de la Méthode de contribution de groupe.....</b>             | <b>21</b> |
| <b>III.8.Classification de méthode de contribution de groupe.....</b>            | <b>21</b> |
| <b>III.8.1. Méthode de Jain et Yalkowsky (J-Y).....</b>                          | <b>22</b> |
| <b>III.8.2. Méthode de Joback et Ried (J-R).....</b>                             | <b>22</b> |

#### **Chapitre IV: Résultats et discussions**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>IV.1. Introduction.....</b>   | <b>24</b> |
| <b>IV.2. Estimation de l'enthalpie de fusion.....</b>                                  | <b>24</b> |
| <b>IV.2.1.Méthode de Joback et Reid.....</b>   | <b>25</b> |
| <b>IV.2.2. Méthode de Jain et Yalkowsky.....</b>                                       | <b>25</b> |
| <b>IV.3. Corrélation des données de solubilité.....</b>                                | <b>27</b> |
| <b>IV.4.Résultats et discussions.....</b>  | <b>28</b> |
| <b>IV.4.1.Méthode Jain – Yalkowsky.....</b>  | <b>28</b> |
| <b>IV.4.2.Méthode Joback –Reid.....</b>  | <b>32</b> |
| <b>IV.4.3.Comparaison entre résultats obtenu par les deux enthalpies estimées.....</b> | <b>37</b> |
| <b>IV.4.4. Enthalpie de fusion comme paramètre à optimiser.....</b>                    | <b>37</b> |
| <b>IV.4.5. Coefficient d'activité et paramètre d'interaction.....</b>                  | <b>38</b> |
| <b>Conclusion générale.....</b>  | <b>43</b> |
| <b>Bibliographie.....</b>  | <b>44</b> |

## LISTE DES FIGURES

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Figure 1.1 :</b> Cagniard de la Tour.....   | <b>2</b>  |
| <b>Figure I.2 :</b> Diagramme des phases d'un corps pur. $P_c$ : Pression critique, $P_T$ : Pression triple, $T_T$ : Température triple, $T_c$ : Température critique, T : Point Triple, C : Point critique..... | <b>4</b>  |
| <b>Figure I.3 :</b> Variation de la masse volumique du $CO_2$ en fonction de la pression et de la température .....  | <b>5</b>  |
| <b>Figure I.4 :</b> Evolution de la viscosité du dioxyde de carbone en fonction de la pression pour différentes température.....   | <b>6</b>  |
| <b>Figure I. 5 :</b> Evolution des propriétés physico-chimiques des différents états de la matière   | <b>7</b>  |
| <b>Figure II.1:</b> Schéma du coronavirus 2019 au microscope électronique à transmission.....  | <b>11</b> |
| <b>Figure II.2:</b> Structure d'un coronavirus.....  | <b>12</b> |
| <b>Figure II.3:</b> Classification des coronavirus et taxonomie des coronavirus humains.....   | <b>13</b> |
| <b>Figure II.4:</b> Structure chimique du Montelukast.....   | <b>15</b> |
| <b>Figure IV.1 :</b> Structure chimique de Montelukast .....   | <b>26</b> |
| <b>Figure IV.2 :</b> Représentation des données de solubilité à 308K (Jain-Yalkowsky).....   | <b>28</b> |
| <b>Figure IV.3 :</b> Représentation des données de solubilité à 318K (Jain-Yalkowsky).....   | <b>28</b> |
| <b>Figure IV.4 :</b> Représentation des données de solubilité à 328K (Jain-Yalkowsky).....   | <b>30</b> |
| <b>Figure IV .5 :</b> Représentation des données de solubilité à 338K (Jain-Yalkowsky).....  | <b>30</b> |
| <b>Figure IV .6 :</b> Représentation des données de solubilité de Montelukast à 308K.....  | <b>32</b> |
| <b>Figure IV. 7 :</b> Représentation des données de solubilité de Montelukast à 318K.....  | <b>32</b> |
| <b>Figure IV. 8:</b> Représentation des données de solubilité de Montelukast à 328K.....   | <b>35</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figure IV. 9:</b> Représentation des données de solubilité de Montelukast à 338K.....  | <b>35</b> |
| <b>Figure IV.10 :</b> Variation du paramètre d'interaction $A_{21}$ en fonction de :(a) pression ; (b) température ; (c) densité du fluide supercritique..... | <b>41</b> |
| <b>Figure IV.11 :</b> Variation du coefficient d'activité $\gamma$ en fonction de :(a) pression ; (b) température ; (c) densité du fluide supercritique.....  | <b>42</b> |

## LISTE DES TABLEAUX

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tableau I.1 :</b> Paramètres critique des fluides a l'état supercritique.....  | <b>4</b>  |
| <b>Tableau I.2 :</b> Propriétés physique du CO <sub>2</sub> à l'état gaz supercritique et Liquide.....                              | <b>7</b>  |
| <b>Tableau I.3 :</b> Application des technologies supercritique en fonction du domaine d'application .....                          | <b>9</b>  |
| <b>Tableau IV.1 :</b> Contribution des différents groupes: méthode Joback –Reid .....   | <b>25</b> |
| <b>Tableau IV.2 :</b> Valeurs de contribution de groupe ( $m_i$ ) pour l'enthalpie de fusion pour la méthode Jain – Yalkowsky ..... | <b>26</b> |
| <b>Tableau IV.3 :</b> Enthalpie de fusion de Montelukast estimée dans ce travail .....  | <b>27</b> |
| <b>Tableau IV.3.1 :</b> Résultats de l'optimisation pour les quatre températures.....   | <b>28</b> |
| <b>Tableau IV.3.2 :</b> Résultats détaillés de la corrélation pour 308K (Jain-Yalkowsky).....                                       | <b>29</b> |
| <b>Tableau IV.3.3 :</b> Résultats détaillés de la corrélation pour 318K (Jain-Yalkowsky).....                                       | <b>29</b> |
| <b>Tableau IV.3.4 :</b> Résultats détaillés de la corrélation pour 328K (Jain-Yalkowsky).....                                       | <b>31</b> |
| <b>Tableau IV.3.5 :</b> Résultats détaillés de la corrélation pour 338K (Jain-Yalkowsky).....                                       | <b>31</b> |
| <b>Tableau IV.3.6 :</b> Résultats de l'optimisation pour les quatre isothermes.....   | <b>32</b> |
| <b>Tableau IV.3.7 :</b> Résultats détaillés de la corrélation pour 308K (Joback-Reid).....  | <b>34</b> |
| <b>Tableau IV.3.8:</b> Résultats détaillés de la corrélation pour 318K (Joback-Reid).....   | <b>34</b> |
| <b>Tableau IV.3.9 :</b> Résultats détaillés de la corrélation pour 328K (Joback-Reid).....  | <b>36</b> |
| <b>Tableau IV.3.10 :</b> Résultats détaillés de la corrélation pour 338K (Joback-Reid).....   | <b>36</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tableau IV.3.11</b> : Présentation récapitulative des résultats obtenus.....  | <b>37</b> |
| <b>Tableau IV.3.12</b> : Résultats pour les quatre isothermes avec quatre paramètres.....                                    | <b>38</b> |
| <b>Tableau IV.3.13</b> : Résultats détaillés de la corrélation pour 308 K ( $\Delta H_2^f$ <i>optimisée</i> )                | <b>39</b> |
| <b>Tableau IV.3.14</b> : Résultats détaillés de la corrélation pour 318 K ( $\Delta H_2^f$ <i>optimisée</i> )                | <b>39</b> |
| <b>Tableau IV.3.15</b> : Résultats détaillés de la corrélation pour tous les points ( $\Delta H_2^f$ <i>optimisée</i> )..... | <b>40</b> |

## LISTE DES ABREVIATIONS

|                 |                                     |
|-----------------|-------------------------------------|
| CO <sub>2</sub> | Le dioxyde de carbone               |
| MONT            | Montelukast                         |
| AARD            | Average Absolute Relative Deviation |
| FSC             | Fluide supercritique                |
| J-R             | Joback –Ried                        |
| J-Y             | Jain –Yalkowsky                     |

## NOMENCLATURE

|                |  |
|----------------|--|
| P              | Pression en bar  |
| p <sub>c</sub> | Pression critique en bar                                 |
| R              | Constante de gaz   |
| T              | Température en k   |
| T <sub>c</sub> | Température critique en k                                |
| T <sub>m</sub> | Température de fusion du soluté-solide en K              |
| n <sub>i</sub> | Le nombre de fois qu'un group i apparait dans un composé |
| m <sub>i</sub> | La contribution du group i à l'enthalpie de fusion       |
| $\Delta H_2^f$ | L'enthalpie de fusion                                    |

## SYMBOLES

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| $\rho$          | Densité                              |
| $\gamma$        | Coefficient d'activité               |
| A <sub>21</sub> | Paramètre ajustable d'interaction    |
| $\Sigma$        | La somme                             |
| $f_2^S$         | Fugacité de soluté                   |
| $f_2^{OS}$      | Fugacité standard de la phase solide |

$f_2^{ol}$  Fugacité standard de la phase liquide

## **INDICE ET EXPOSANTE**

C Propriétés critique

Cal Calculé

Exp Expérimental

S Soluté solide

Préd Prédite

Ref Référence

# **Introduction générale**

### Introduction générale

La sélection des solvants a une grande importance pour le développement des technologies de l'industrie chimique. Depuis longtemps, les recherches sont limitées aux liquides. Récemment, des tentatives ont été faites pour utiliser des nouveaux solvants tels que les fluides supercritiques dont les propriétés peuvent être facilement contrôlées par la pression et de la température. L'utilisation des technologies supercritique touche aujourd'hui de nombreux domaines telle que l'environnement, la pharmacie, la cosmétique et autres. Un fluide supercritique offre l'avantage de présenter des propriétés à certain aspects proche à celle de liquides et d'autres propriétés proche à celles des gazes. De plus, ces propriétés peuvent être modifiées en continue sur une large gamme de pressions et de température [1].

Le dioxyde de carbone est le fluide supercritique le plus couramment utilisé. Il est important dans la science et l'industrie pour obtenir des données fiables sur les propriétés physiques et thermodynamiques des substances. La mesure de ces propriétés n'est pas facile, pour cela plusieurs chercheurs ont développé des méthodes d'estimation de ces propriétés. Ces méthodes basées sur la modélisation mathématique qui permet de corréler la solubilité expérimentale de soluté.

L'objectif de ce travail est de choisir un modèle mathématique pour modéliser les données expérimentales et également l'estimation des propriétés thermo-physiques qui sont très important vue une meilleure compréhension de l'équilibre entre une phase solide (Montelukast) et une phase supercritique.

On a divisé ce travail en quatre chapitres peuvent être résumés comme suit :

- Un premier chapitre, intitulé "Généralité sur les fluides supercritiques" est consacré à la présentation générale des fluides supercritiques, leurs propriétés et leurs applications.
- Le deuxième chapitre, présente un aperçu bibliographique sur le COVID-19 et la définition de la molécule de Montelukast.
- Dans le troisième chapitre, une description détaillée de la modèle Margules modifiée et aussi l'utilisation de deux méthodes de contribution de groupe ont été présenté.
- Le quatrième chapitre est consacré aux résultats obtenus et discussions.

Enfin, on termine par une conclusion générale sur la méthode employé et les résultats obtenus.

# **Chapitre I**

## **GENERALITE SUR LES FLUIDES SUPERCRITIQUES**

## I. Introduction

L'existence d'un état supercritique est découverte en 1822 par le Baron Cagniard de la Tour [2-4]. Qui constate la disparition de la frontière gaz-liquide de certaines substances chauffées en milieu fermé. En 1879, le pouvoir solvant des fluides supercritiques est mis en évidence par Hannay et Hogarth [5] par le biais d'observation d'une solubilité élevée de l'iodure de potassium dans l'éthanol supercritique ( $T_c = 243^\circ\text{C}$  et  $P_c = 63 \text{ atm}$ ) et d'une précipitation de ce dernier à partir du fluide homogène avec une réduction de la pression [3, 6]. Le dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ) constitue la forme la plus stable du carbone qui est à son plus haut degré d'oxydation dans la molécule. Il est produit naturellement par la plupart des organismes vivants ou par le biais de certaines activités industrielles développées par l'Homme [5, 6].

### I.1. Rappel historique sur les fluides supercritiques

Le domaine supercritique (SC) et le fluide dans ces conditions de température et de pression sont caractérisés pour la première fois en 1822, suite aux travaux menés par le physicien Cagniard de La Tour (Figure I.1). Ce dernier observe que, dans un espace clos, la séparation entre les phases liquide et gazeuse disparaît au-delà d'une certaine température et d'une certaine pression. Il définit alors le point critique, qui marque l'apparition d'un état intermédiaire entre le liquide et le gaz, appelé alors « état supercritique » [2]. Cette notion sera ensuite discutée, puisqu'il ne s'agit pas d'un état de la matière comme peuvent l'être le solide, le liquide ou le gaz.



**Figure I.1** : Cagniard de la Tour [2].

Il s'agit cependant d'une expression couramment utilisée dans le jargon scientifique ; nous essaierons de l'utiliser avec parcimonie et nous la mettrons entre guillemets lorsque nous souhaiterons évoquer ce fluide dans ces hautes pressions et températures [2]. Dans les années

1930, les fluides supercritiques ont été utilisés pour la première fois dans l'industrie pour les opérations de réaction. A partir des années 1970, l'utilisation industrielle des fluides supercritiques se développe avec, entre autres, des applications dans l'industrie agroalimentaire [1].

## **I.2. Présentation d'un fluide supercritique**

### **I.2.1. Définition**

La définition donnée par l'IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) décrit un fluide supercritique comme étant un corps pur porté à une température supérieure à sa température critique  $T_c$  et à une pression supérieure à sa pression critique  $P_c$  mais inférieure à sa pression de solidification à la température considérée [7].

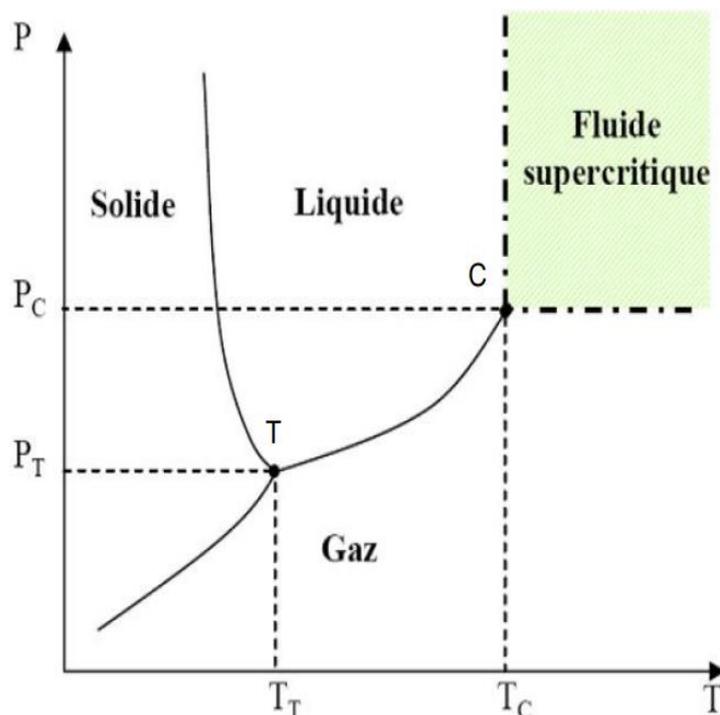
### **I.2.2. Point critique**

Le point critique marque l'arrêt de la courbe d'équilibre entre un liquide et sa vapeur. Les valeurs de la pression critique  $P_c$  et de la température critique  $T_c$  correspondent donc aux conditions maximales où un fluide peut exister sous forme d'équilibre entre deux phases [7].

### **I.2.3. Principe**

Un corps pur peut exister sous les trois états physiques de la matière, solide, liquide et gazeux [8]. Pour une substance donnée donc le domaine supercritique est portée à une température supérieure à sa température critique  $T_c$  et à une pression supérieure à sa pression critique  $P_c$ . Le point critique correspond à la température et à la pression maximale pour lesquelles le liquide coexiste en équilibre avec la vapeur (Voir la figure I.2) [9].

Visuellement, le passage dans le domaine supercritique se traduit par la disparition du ménisque qui sépare la phase liquide de la phase gaz. En contournant le point critique, on passe continuellement de la phase liquide à la phase gaz, sans changement d'état de la substance (on ne franchit pas de ligne de changement d'état) [9].



**Figure I.2 :** Diagramme des phases d'un corps pur [8].  $P_C$  : Pression critique,  $P_T$  : Pression triple,  $T_T$  : Température triple,  $T_C$  : Température critique, T : Point Triple, C : Point critique.

Le choix du fluide dépend des spécificités de l'application. Ainsi, le dioxyde de carbone  $\text{CO}_2$ , dont les coordonnées critique correspondent à une pression modeste et une température proche de la température ambiante, est utilisé dans de nombreux procédés mettant en jeu des espèces thermiquement instable [10].

**Tableau I.1 :** Paramètres critique des fluides à l'état supercritique [10].

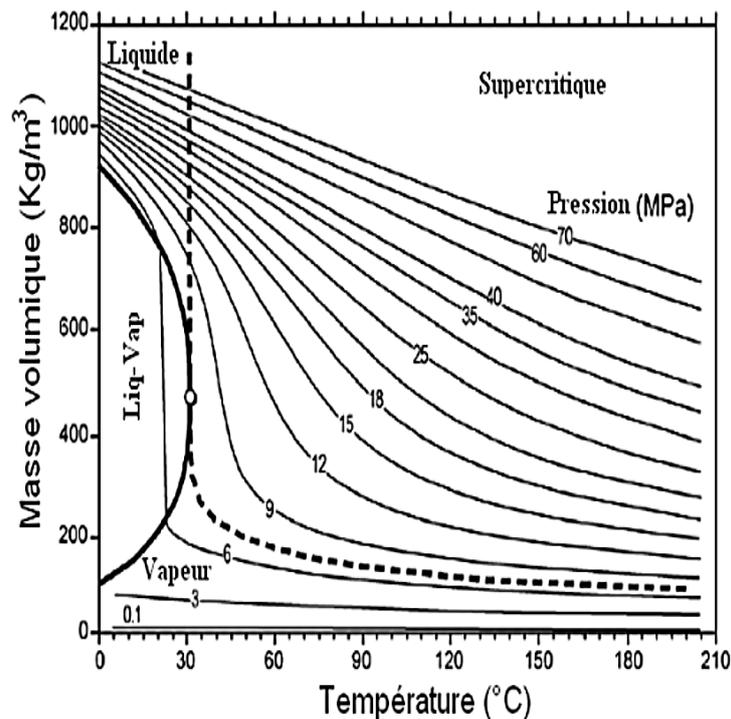
| Constantes critiques      |                 |                                    |  |
|---------------------------|-----------------|------------------------------------|--|
| Fluide                    | Pression (bars) | Température ( $^{\circ}\text{C}$ ) | Masse volumique ( $\text{kg}/\text{m}^3$ ) |
| <b>Dioxyde de carbone</b> | 73.8            | 31.1                               | 468  |
| <b>Ethane</b>             | 48.8            | 32.2                               | 203  |
| <b>Eau</b>                | 22.5            | 374.2                              | 272  |
| <b>Méthanol</b>           | 79.5            | 240                                | 275  |
| <b>Ethanol</b>            | 63.9            | 243.1                              | 280  |
| <b>Propane</b>            | 42.5            | 96.7                               | 220  |

### I.2.4. Propriétés physico-chimiques du CO<sub>2</sub> supercritique

Les fluides supercritiques possèdent des propriétés physico-chimiques intermédiaires entre celles des gaz et des liquides. Le fluide supercritique présente une viscosité faible et une diffusivité élevée comme les gaz mais une masse volumique se rapprochant de celle d'un liquide.

#### I.2.4.1. Masse volumique

La masse volumique est importante car elle permet de régler la solubilité d'un composé [10]. La figure I.3 montre que la zone supercritique est réalisée par une variation intéressante de la masse volumique, avec la température et la pression, à l'état gazeux est caractérisé par une pression faible [7].



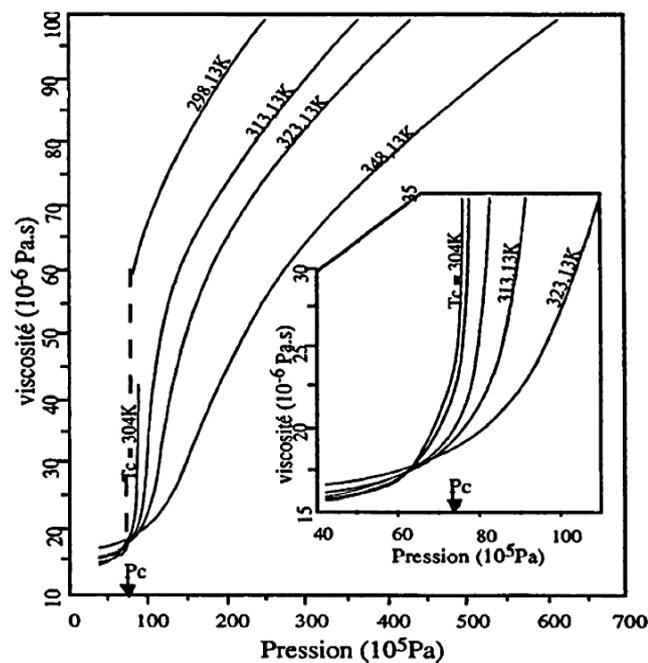
**Figure I.3** : Variation de la masse volumique du CO<sub>2</sub> en fonction de la pression et de la température [10].

Au voisinage du point critique, à température constante, la masse volumique augmente avec la pression, et à pression constante, la masse volumique diminue lorsque la température augmente [10].

### I.2.4.2. Viscosité

La viscosité dynamique d'un fluide supercritique est du même ordre de grandeur que celle d'un gaz et donc très significativement inférieure à celle d'un liquide (Tableau I.2). On observe de fortes variations de la viscosité au voisinage du point critique pour une faible variation de pression ou de température (voir la figure I.4) [8].

La figure I.4 représente que l'augmentation de la viscosité dynamique est liée de l'augmentation de la pression avec une température constante. Par ailleurs, la viscosité dynamique est diminuée à température élevée mais à une pression constante.

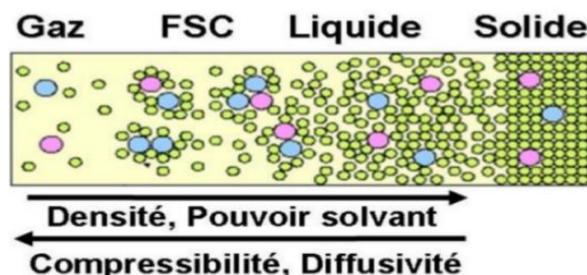


**Figure I.4** : Evolution de la viscosité du dioxyde de carbone en fonction de la pression pour différentes température [8].

### I.2.4.3. Diffusivité

Le coefficient de diffusion des solutés dans les FSC est intermédiaire entre celui des liquides usuels et celui des gaz à basse pression. Pour cette raison en marque élévation de vitesse d'extraction avec les solvants classiques. La diffusivité d'un soluté dans un fluide supercritique est un des paramètres intéressants qui interviennent dans la transformation de masse, pour une masse molaire importante, la diffusivité massique du soluté diminue. Cette tendance s'assure également comme la masse volumique et donc la viscosité des FSC augmentent [10]. Ainsi, le fluide supercritique se comporte à la fois comme un gaz (il occupe

tout l'espace de l'autoclave) et comme un liquide compressible (sa densité est ajustable entre celle d'un gaz et celle d'un liquide [11]). Les propriétés, et en particulier l'arrangement des molécules au voisinage du point critique (Figure I.5), sont caractérisés par une compétition entre un système de particules jointives, lorsque les forces intermoléculaires emportent (état liquide), et un système dispersé lorsqu'il y a une prédominance de particules non jointives en déduction de l'agitation des molécules (état gazeux) [8].



**Figure I. 5** : Evolution des propriétés physico-chimiques des différents états de la matière [8].

A titre d'exemple, les valeurs pour ces trois propriétés pour le CO<sub>2</sub>, dans l'état gaz, supercritique et liquide sont données dans le tableau I.2 suivant:

**Tableau I.2** : Propriétés physique du CO<sub>2</sub> à l'état gaz supercritique et Liquide [6].

| Propriétés                                      | Gaz<br>(30°C et 1atm) | CO <sub>2</sub> supercritique<br>(T <sub>c</sub> et P <sub>c</sub> ) | Liquide<br>(30°C et 1 atm) |
|---|-----------------------|--|----------------------------|
| Masse volumique,<br>$\rho$ (kg/m <sup>3</sup> ) | 10 <sup>-3</sup>      | 0.47 10 <sup>3</sup>   | (0.6-1.6) 10 <sup>3</sup>  |
| Diffusivité,<br>$D$ (m <sup>2</sup> /s)         | 10 <sup>-5</sup>      | 10 <sup>-7</sup>   | 5 10 <sup>-10</sup>        |
| Viscosité,<br>$\eta$ (kg/ms)                    | 10 <sup>-5</sup>      | 10 <sup>-5</sup>   | 10 <sup>-3</sup>           |

### I.3.Le cas du dioxyde de carbone

Les recherches au niveau industriel se sont principalement concentrées sur l'utilisation du dioxyde de carbone supercritique (CO<sub>2</sub>) qui possède de nombreux avantages. En effet, puisque le CO<sub>2</sub> est un déchet très courant des industries et se trouve abondamment dans la nature il n'est pas cher et très répandu. Il est inodore et incolore, non toxique, ininflammable, non explosif et très facile à obtenir [11]. En tout premier lieu, le CO<sub>2</sub> a des coordonnées

supercritiques proportionnellement basses. Notamment, sa température critique de 304,2K est proche de la température ambiante, ce qui permet d'exécuter avec des composés volatils ou encore thermosensibles sans risque de les dénaturer. Cette température relativement basse est aussi intéressante d'un point de vue économique, puisque les coûts énergétiques liés au chauffage seront moindres. De même, sa pression critique de 7,38 MPA est relativement modérée. D'un point de vue technologique, on est loin des limitations imposées par le matériel, qui doit supporter la pression élevée (20 MPA et plus) [11]. Le CO<sub>2</sub> est largement subordonné comme fluide supercritique pour des nombreuses raisons. Deux des seuls :

Le principe de l'extraction de solides utilisant le CO<sub>2</sub> SC repose sur la forte variation du pouvoir solvant du CO<sub>2</sub> en fonction des conditions opératoires (température et pression), ce qui permet d'extraire sélectivement les molécules selon leur nature chimique [12]. Très faiblement polaire, le CO<sub>2</sub> se prouve être un excellent solvant des molécules apolaires ou peu polaires dans les conditions supercritiques [12].

#### **I.4.Application industrielle du dioxyde de carbone a l'état supercritique**

Grâce à ses propriétés des fluides supercritiques n'a en fait que très récemment vu se développer des applications a l'échelle industrielle et ce dernier a un large spectre d'utilisation dans de abondants domaines d'activités. Son utilisation comme solvant d'extraction, en particulier dans les domaines de l'alimentaire (arômes, décaféinassions du café), de la cosmétique (huiles essentielles) et de la santé (principes actifs) puisqu'il offre un pouvoir solvant ajustable dans une gamme de pression et température aisément exploitable industriellement et compatible avec des composés thermosensibles[9].L'utilisation des technologies supercritiques touchent aujourd'hui de nombreux domaines : environnement, agroalimentaire, santé, cosmétique, matériaux, nucléaire. Le Tableau I.3 présente un aperçu des utilisations des fluides supercritiques en fonction des domaines d'applications [1].

**Tableau I.3 :** Application des technologies supercritique en fonction du domaine d'application [1].

| Domaine  | Environnement   | Agro-alimentaire  | Santé/Cosmétique  | Matériaux   | Nucléaire  |
|--|---|---|---|---|--|
| Principales utilisations des technologies supercritiques | -Décontamination<br>- Traitement des déchets  | - Extraction<br>- Imprégnation<br>- Fractionnement<br>- Stérilisation<br>-Micro-encapsulation | - Réaction de synthèse<br>- Génération de particules par précipitation<br>- Imprégnation<br>-Micro-encapsulation<br>- Stérilisation   | - Réaction de synthèse<br>- Polymérisation<br>- Imprégnation<br>- Nettoyage<br>- Séchage  | Réaction chimique  |
| Exemple d'applications                                   | Effluents nucléaires [13], élimination des produits de traitement du bois des poteaux électriques contenant du cuivre, du chrome et de l'arsenic (CCA) [14] | Extraction d'arômes de vanille [15], délipidation du cacao [16]                               | Formation de microcapsules biodégradables pour la délivrance de médicaments ou de gènes dans l'organisme [17], Stérilisation terminale de niveau stérile SAL10 <sup>-6</sup> [18] | Mélange de polymères pour la fabrication de matériaux composites [19], Séchage pour la formation d'aérogels [20], teinture des fibres textiles [21] | Dégradation des déchets par oxydation hydrothermale [22] |

# **Chapitre II**

## **GENERALITES SUR LA COVID-19**

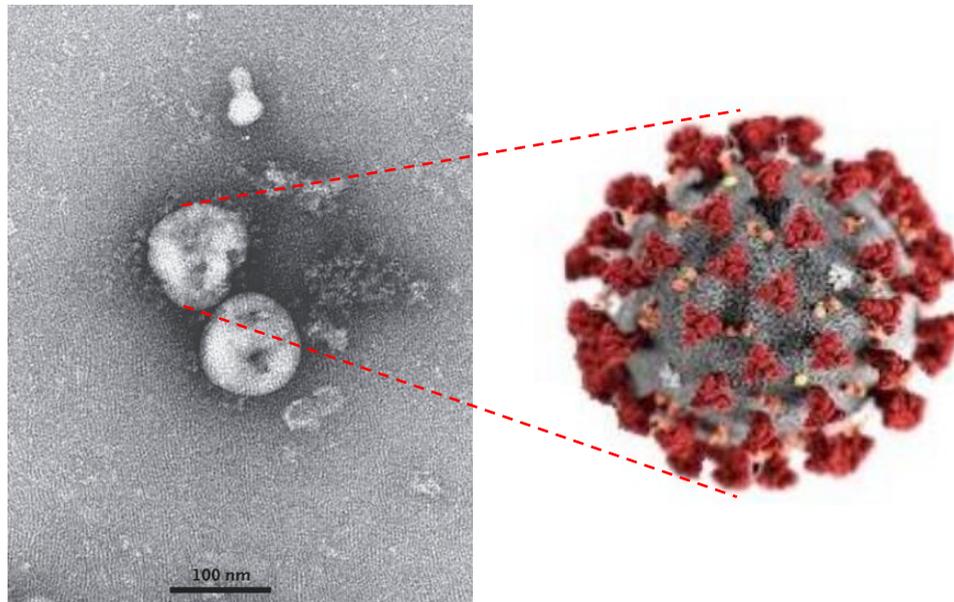
## II.1. Introduction

Les coronavirus sont une grande famille de virus à ARN simple brin, qui infectent les animaux et les êtres humains. Le virus se transmet principalement entre les personnes lors de contacts étroits, le plus souvent via de petites gouttelettes produites par la toux, les éternuements et la conversation. Le 31 décembre 2019, la commission sanitaire municipale de Wuhan, dans la province de Hubei en Chine, signale plusieurs cas de pneumonies d'étiologie inconnue. Un lien entre ces cas de pneumonies et le marché de gros de Wuhan est immédiatement établi par le Centre de contrôle des maladies de Taïwan, chargé de la surveillance des épidémies [23, 24]. Le 11 février, le Comité international de taxonomie des virus a nommé cet agent le « coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère » (SARS-COV-2) [23]. L'agent causal de cette épidémie, un type de  $\beta$ -coronavirus apparu de sources inconnues ou mystérieuses, est le SARS-COV-2, qui appartient aux Coronaviridae famille. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré cette urgence de santé publique comme une pandémie le 11 mars 2020 [25, 26]. En septembre 2021, la communauté mondiale comptait environ 234 millions de cas et près de 4,8 millions de décès dus à cette maladie infectieuse et ses complications imposées. Cependant, à l'heure actuelle, plus de 210 millions de SARS- COV-2 les patients infectés se sont remis de cette infection [27, 28]. L'infection à SARS- COV-2 est à l'origine d'une nouvelle maladie nommée Maladie à Coronavirus 2019 (COVID-19), regroupant des formes bénignes et graves [23]. Comme ce virus pathogène vient d'émerger, le mécanisme exact de la pathogenèse et sa voie biochimique sont encore vagues et peu clairs. La protéine de pointe du SRAS-COV-2 pourrait avoir une forte affinité pour le récepteur de la cellule hôte, améliorant sa transmission interhumaine beaucoup plus élevée [29]. L'investigation primaire a révélé que cette particule virale infecte les voies respiratoires et provoque des complications respiratoires allant de manifestations cliniques très simples d'hypoxie au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [30, 31]. La pandémie en cours n'a pas seulement créé un fardeau massif sur l'universel système de soins de santé, mais a également eu un impact sur les mesures sociales, économiques et sanitaires des êtres humains dans le monde [24, 28, 32].

## II.2. Les coronavirus

Le "coronavirus" tire son nom de l'apparence que lui confère la couronne (corona : couronne en latin) entourant son enveloppe qui est observable uniquement au microscope électronique. La pathologie se nomme maladie à coronavirus 2019 ou COVID-19, « CO »

pour corona, « VI » pour virus, « D » pour disease (maladie en anglais) et 19 pour l'année de son apparition (2019) [33]. Selon l'OMS, "les coronavirus forment une vaste famille de virus qui peuvent être pathogènes chez l'homme et chez l'animal. On sait que, chez l'être humain, plusieurs coronavirus peuvent entraîner des infections respiratoires dont les manifestations vont du simple rhume à des maladies plus graves [33].



**Figure II.1:** Schéma du coronavirus 2019 au microscope électronique à transmission [34].

### II.3. Définition de la maladie

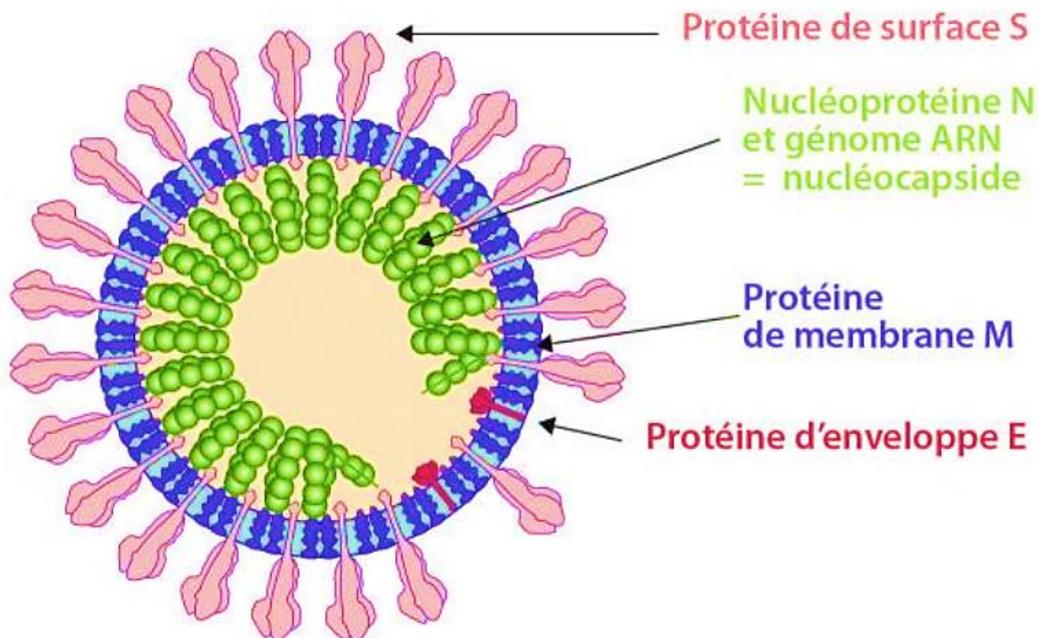
La maladie à coronavirus 2019 ou COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) est une zoonose virale provoquée par le coronavirus SARS-COV-2 responsable de la pandémie, ayant débuté en décembre 2019 dans la ville de Wuhan en Chine centrale. C'est une infection très contagieuse avec une transmission interhumaine [23].

La COVID-19 est une maladie infectieuse causée par l'infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère du SRAS. Le coronavirus (COV) appartient aux familles de virus à ARN qui sont diversement organisés en espèces animales. Il peut envahir les voies respiratoires, gastro-intestinales et les systèmes hépatique et nerveux chez l'homme [28, 35]. Les COV causent environ 5 à 10 % des infections respiratoires aiguës. Il est rapporté que 2% de la population mondiale est considérée comme porteuse saine de ces virus [35]. Chez les personnes immunocompétentes, ces COV entraînent des infections respiratoires auto-limitantes et des rhumes. Dans le cas des personnes âgées et des personnes immunodéprimées, les COV peuvent affecter les voies respiratoires inférieures [28, 36]. Pourtant, la désactivation

fonctionnelle de ces virus peut être obtenue en utilisant de l'éther (75%), de l'éthanol (60%) et des désinfectants contenant du chlore [28, 37].

#### II.4. Structure

Les coronavirus prennent la forme de virus enveloppés, plutôt sphériques et mesurent 80 à 220 nanomètres de diamètre. Le SARS-COV-2 constitue un virus à ARN monocaténaire non segmenté de polarité positive. Sa taille s'élevant à près de 30 kb, le classifie le plus grand des génomes des virus à ARN. Il comporte un grand transcrit se traduisant en 16 protéines coupées par des protéases. Ces protéines réalisent la structure du virus et permettent la réplication virale. Outre ce grand transcrit, le génome comporte également quatre gènes de l'extérieur vers l'intérieur la glycoprotéine Spike (S), la protéine d'enveloppe (E), la protéine de matrice (M) et la nucléocapside (N) (Voir Figure II.2). L'enveloppe virale porte à sa surface de hautes projections formées de protéines de surface S associées en trimère donnant un aspect en couronne (d'où le préfixe latin « corona ») à la particule virale [38-40].

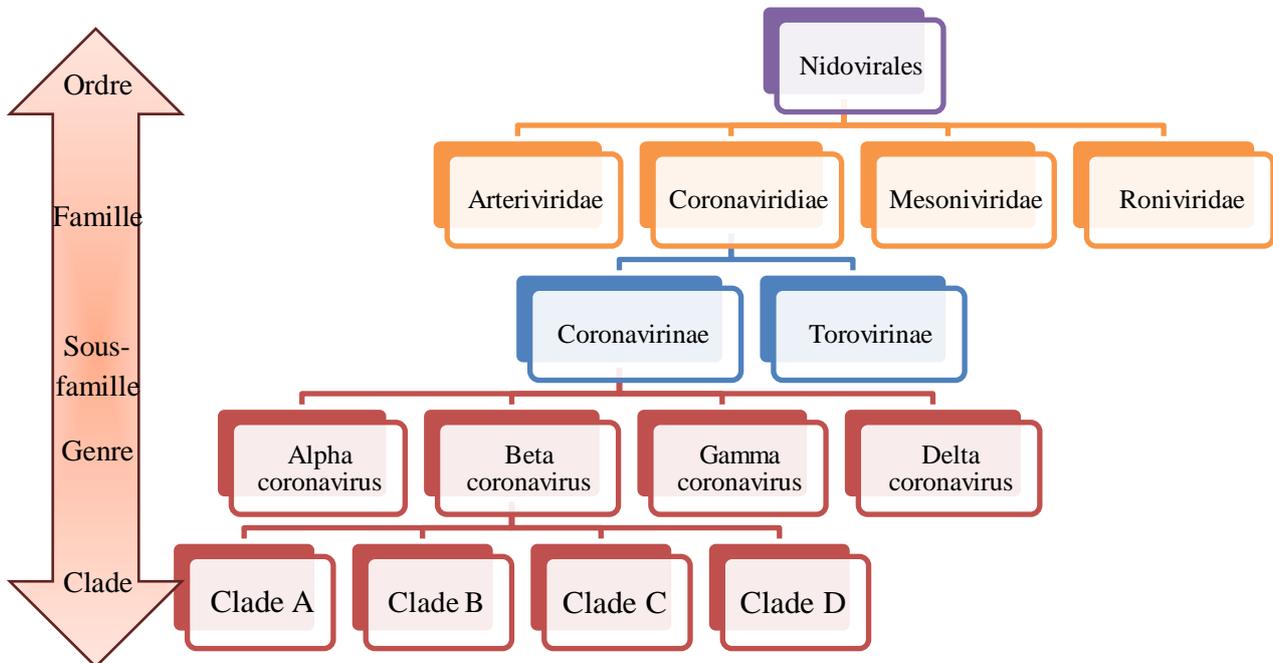


**Figure II.2:** Structure d'un coronavirus [38].

#### II.5. Classification

Les coronavirus sont des virus qui appartiennent à l'ordre des Nidovirales et à la famille des Coronaviridae, elle-même subdivisée en 2 sous-familles, les Coronavirinae et les Torovirinae. Tout cela pour expliquer que la taxonomie COV est en constante évolution.

Selon la dernière classification du Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV), il existe quatre genres du COV : le genre Alpha coronavirus, le genre Beta coronavirus, le genre Gamma coronavirus, le genre Delta coronavirus constitués de trente-huit espèces uniques dans la sous-famille [41] et Omicroncoronavirus. Le genre Beta coronavirus est subdivisé en 4 clades, nommés A, B, C et D selon les auteurs [38, 39, 42] (voir Figure II.3).



**Figure II.3:** Classification des coronavirus et taxonomie des coronavirus humains [42].

## II.6. Les variants de la COVID-19

Les virus changent constamment à travers la mutation. Un variant est le résultat d'une ou plusieurs mutations qui le différencie des autres. Pour éviter toute discrimination en appelant le nom de chaque variant par le pays d'origine, l'OMS a décidé de renommer les variants avec des lettres grecques à la fin du mois de Mars 2021 [43, 44] :

- **Le variant anglais** d'abord identifié au Royaume-Uni, est baptisé « *Alpha* ». Ce variant est aussi connu par les scientifiques comme « *Voc 202012/01* ».
- **Le variant sud-africain** identifié pour la première fois en Afrique du Sud à la fin de l'année 2020 devient « *Beta* ».
- **Le variant brésilien** s'appelle « *Gamma* ». Il a été détecté le 02 Janvier chez un touriste japonais de retour du Brésil [22]. Il est présent dans plus de cinquante pays selon l'OMS.

-**Le variant indien**, « *Delta* ». Présent dans plus de quarante-quatre pays, il a été découvert en Inde pour la première fois en Octobre 2020 [45]. Il a été classé par l'OMS en mois de Mai 2021 comme « *variant préoccupant* » [45].

- Le variant Omicron détecté pour la première fois en novembre 2021 dans la province de Gauteng, en Afrique du Sud. Ce variant a été classé comme variant préoccupant (VOC) par l'OMS le vendredi 26 novembre 2021.

La particularité de ces variants est qu'ils se montrent beaucoup plus contagieux, et ont une létalité plus élevée que le virus classiquement connu. Ce qui rend aussi difficile une adaptation de vaccin enfin d'endiguer à la pandémie de la COVID-19.

### **II.7. Les différents traitements proposés pour COVID-19**

Les chercheurs tentent de se défendre à l'échelle mondiale contre cette attaque virale avec tous les moyens possibles. Après une revue complète de la littérature, nous avons classé l'ensemble de l'approche thérapeutique en deux grands groupes [28] : le traitement physiologique et le traitement médiatisé.

Le traitement physiologique consiste principalement à surveiller les symptômes viraux et à apporter un soutien matériel (saturation en oxygène, équilibre hydro-électrolytique, alimentation équilibrée, etc.) [28, 46]. Il n'existe jusqu'à présent aucun traitement spécifique pour les infections à COVID-19, le traitement n'est que de soutien. Les chercheurs ont commencé à étudier les traitements médicamenteux possibles pour l'infection par COVID-19. Les médicaments actuellement proposés dans le traitement du COVID-19 sont soit des médicaments déjà connus, mais dont le protocole d'utilisation diffère de leur prescription habituelle, soit des médicaments récents ou en évaluation pour lesquels peu de données sont encore disponibles [47].

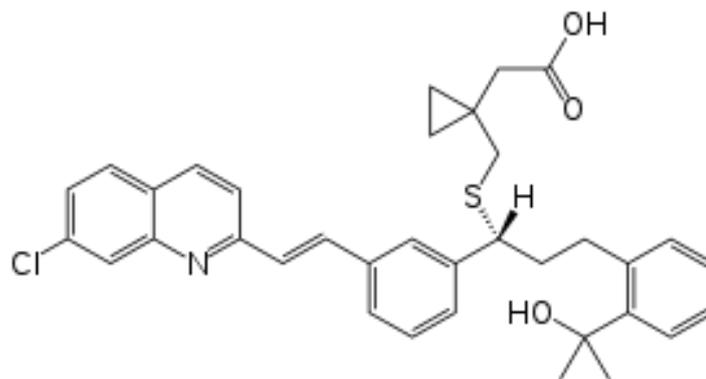
Jusqu'à présent, de nombreuses études ont visé à développer une approche thérapeutique contre la COVID -19. Le Montelukast est un médicament sûr pour le contrôle de l'asthme, qui est considéré comme un médicament antiviral potentiel pour le syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2. Il y a peu de références sur l'approche systématique de l'investigation des rapports de l'utilisation de Montelukast dans le cadre d'un traitement ou d'un agent prophylactique dans la COVID-19. L'influence de Montelukast semble utile de l'utiliser comme adjuvant SARS-COV-2. Néanmoins, des essais cliniques sont nécessaires pour étudier précisément son efficacité [48].

## II.8. Description de Montelukast

Le Montelukast est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes. Il est utilisé dans le traitement de l'asthme. Il est caractérisé par une action rapide et une efficacité vérifiée sur les exacerbations de la maladie qu'il diminue et sur la fonction respiratoire qu'il améliore. Il est bien toléré sur le plan hépatique et s'administre par voie orale. Le produit se nomme en l'honneur de la ville de Montréal où il a été développé [49].

## II.9. Propriétés physicochimiques

Le Montelukast est une poudre hygroscopique, optiquement active, fluide, blanche ou blanc cassé. Il est très soluble dans l'éthanol, le méthanol et l'eau, et presque insoluble dans l'acétonitrile. La formule empirique est  $C_{35}H_{36}ClNO_3S$  (Figure II.4), sa température de fusion est 419,20 K et son poids moléculaire est de 586,183 [50]. La formule structurale est :



**Figure II.4:** Structure chimique du Montelukast [50].

## II.10. Effet de Montelukast sur COVID-19

Le Montelukast est un antagoniste des récepteurs de la cystéine leucotriènes homologué pour traiter l'asthme et la rhinite allergique. Ainsi, le Montelukast est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes qui démontre une affinité et une sélectivité marquée pour le récepteur des leucotriènes cystéiniques de type 1, provoque ainsi un blocage substantiel de tout effet médié par les leucotriènes LTD<sub>4</sub>, entraînant une réduction de l'inflammation et une relaxation des muscles lisses. Il a été démontré qu'il réduit la réponse pulmonaire à l'antigène, l'éosinophilie tissulaire et l'expression de l'IL-5 dans les cellules inflammatoires [50, 51]. Il a également réduit les niveaux élevés d'IL-1 $\beta$  et d'IL8 chez les êtres humains atteints une infection virale des voies respiratoires supérieures [52]. Nous pensons qu'il existe une bonne

base théorique pour considérer le Montelukast comme candidat thérapeutique, avec un hypothétique double mode d'action par la suppression de l'activité des cytokines et l'interférence avec le virus réplique. À ce jour, le registre des études COVID-19 n'identifie aucune étude explorant les avantages cliniques du Montelukast. Bien qu'il soit peu probable que le Montelukast soit efficace pour guérir COVID-19, par contre il pourrait avoir un rôle puissant dans la prévention de la progression de la maladie lorsqu'il est utilisé dans un stade précoce de la maladie, réduisant le besoin d'hospitalisation ou la nécessité de soigner les patients hospitalisés. Leur étude de modélisation informatique a révélé que le Montelukast devrait démontrer une énergie de liaison au principal enzyme protéase du virus. Ce bien ajusté dans la poche active de la protéase principale, dans laquelle les acides aminés hydrophobes créeraient un environnement relativement hydrophobe pour contenir le médicament et stabiliser sa conformation [53]. De même, un rapport de Farag et al. [55] ont prédit une forte affinité de Montelukast au même domaine de liaison dans l'enzyme protéase principale avec des interactions hydrophobes-hydrophobes et des liaisons hydrogène. Farag et al. [55] s'est concentré sur le ciblage de l'enzyme protéase principale du SARS- COV -2 à ses deux sites de liaison potentiels dans la poche principale de liaison au substrat: le site central et le site terminal [50].

## **Chapitre III**

# **MODÉLISATION DE LA SOLUBILITÉ DE MONTELUKAST PAR UNE ÉQUATION BASÉE SUR LE COEFFICIENT D'ACTIVITÉ**

### III.1. Introduction

La détermination de la solubilité du soluté dans le fluide supercritique est le paramètre clé dans le calcul ou design de tels procédés. Aussi, il est assez difficile de déterminer expérimentalement ces solubilités dans différents fluides supercritiques à des conditions opératoires assez variées. Par conséquent, il est nécessaire de développer des modèles thermodynamiques qui permettent le calcul ou la prédiction de la solubilité d'un grand nombre de solutés dans des fluides supercritiques assez courants tels que le CO<sub>2</sub>. Le choix de ce fluide est justifié dans le chapitre 1 par le fait qu'il est non-toxique, non-inflammable, non-corrosif et ses coordonnées critiques sont relativement faciles à atteindre [56].

Différentes équations ont été présentées pour la modélisation mathématique de la solubilité des solides dans les fluides supercritiques. On pourrait les classer en deux groupes: théoriques ou semi-empiriques (comme les modèles basés sur les équations d'état) et empiriques (comme ceux basés sur la densité du fluide supercritique) [57].

Différentes études empiriques et semi-empiriques ont permis de développer des modèles dans le but de la prédiction des propriétés macroscopiques des solutions. Les modèles semi-empiriques font apparaître des paramètres ajustables propres à chaque système en utilisant des données expérimentales. Dans la simulation des procédés industriels, nous avons souvent recours à des modèles thermodynamiques capables de prédire. Ces modèles, à fondements théoriques complexes, sont le résultat d'études probabilistes de base. Aujourd'hui, le choix d'un modèle thermodynamique adapté dans la simulation des procédés chimiques est nécessaire pour la modélisation et l'optimisation de leur fonctionnement [58]. Ensuite, les deux grandes catégories de méthodes sont exposées : les équations d'états et les modèles de coefficient d'activité dépendant seulement de deux paramètres : l'enthalpie et température de fusion [59].

### III.2. Modélisation des équilibres de phases

La thermodynamique macroscopique a permis de formaliser les concepts nécessaires aux calculs des équilibres entre phases. La thermodynamique statistique permet le calcul des propriétés des phases, mais avec des temps de calcul conséquents et à condition de connaître la forme des interactions moléculaires. Ce n'est en général pas le cas pour les molécules dont la structure est complexe. Ces modèles semi-empiriques, qui trouvent en partie un fondement

théorique dans la thermodynamique statistique, ont l'avantage d'avoir peu de paramètres ajustables [60].

La modélisation mathématique est une approche rationnelle ouvrant la possibilité d'analyser les résultats expérimentaux et, si elle est réussie, d'obtenir par simulation des indications pour des systèmes différents des systèmes expérimentaux. La modélisation est également utile en cas de passage de l'échelle laboratoire à une échelle plus grande (pilote ou industrielle) [57].

### III.3. Les équations d'état

Les équations d'état représentent une expression mathématique reliant la température, la pression, le volume occupé et la quantité de matière pour un corps pur ou un mélange :  $E(T, P, V, n) = 0$ . L'intérêt d'utiliser des équations d'état est de pouvoir corréler les données expérimentales des équilibres de phases et prévoir leur comportement dans des conditions opératoires non explorées [61]. Les équations d'état sont pour la plupart semi-empiriques et le choix d'une équation dépend essentiellement des propriétés des composés du système étudié (polarité, taille moléculaire, état physique, etc...) et des domaines de pression et de température. On distingue trois principales catégories de modèles :

- ❖ Les modèles dérivant de l'équation des coefficients du Viriel.
- ❖ Les modèles dérivant de l'équation de Van der Waals.
- ❖ Les modèles théoriques basés sur une approche moléculaire [57].

### III.4. Les modèles basées sur le coefficient d'activité

#### III.4.1. Introduction sur les modèles de coefficient d'activité

Les modèles de coefficient d'activité ( $\gamma$ ) sont des modèles basés sur le calcul des grandeurs d'excès (notamment le potentiel chimique). La force de ce type de modèles est de prendre en compte les interactions variées et de différentes "forces" entre les molécules (liaisons hydrogène, Van der Waals, ioniques...). Les modèles thermodynamiques sont importants de préciser que ce type de méthodes suppose la connaissance des données thermodynamiques des corps purs pour chaque composé par exemple les enthalpies. Ensuite, les modèles de coefficient d'activité séparent généralement en deux contributions les causes de non-idéalité :

- la contribution enthalpie (ou résiduelle).
- la contribution entropique (ou combinatoire) [59].

### III.4. 2.Relation d'équilibre solide –liquide Coefficient d'activité

A l'état supercritique la densité d'un fluide est supérieure à celle d'un gaz et proche de celle d'un liquide. Par conséquent, en théorie on peut considérer la phase fluide supercritique comme phase liquide expansée. L'équilibre des phases entre le soluté et le fluide supercritique pourrait être représenté thermodynamiquement par les relations d'équilibre solide-liquide et les coefficients d'activité conventionnels [57]. On a alors :

$$f_2^s = f_2^{sf} = f_2^l \quad (\text{III. 1})$$

$f_2^s$  est la fugacité du soluté dans la phase solide considérée comme pure et égale à  $f_2^{os}$ ,  $f_2^l$  est la fugacité du soluté solide dans la phase liquide et est égale à :

$$f_2^l = \gamma_2 y_2 f_2^{ol} \quad (\text{III. 2})$$

L'équation (III.1) peut être écrite comme suit :

$$f_2^{os} = \gamma_2 y_2 f_2^{ol} \quad (\text{III. 3})$$

$$\frac{f_2^{os}}{f_2^{ol}} = \gamma_2 y_2 \quad (\text{III. 4})$$

Où  $\gamma_2$ ,  $y_2$  et  $f_2^{ol}$  sont le coefficient d'activité, la solubilité du solide représentée par sa fraction molaire, et la fugacité du soluté solide pur dans la phase liquide expansible respectivement.

Le rapport des fugacités  $\frac{f_2^{os}}{f_2^{ol}}$  peut être exprimé d'après Prausnitz et autre [61] comme suit :

$$\ln\left(\frac{f_2^{os}}{f_2^{ol}}\right) = \frac{-\Delta H_2^f}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_m}\right) - \frac{\Delta C_P}{RT} \left(\frac{T - T_m}{T}\right) + \frac{\Delta C_P}{R} \ln\left(\frac{T}{T_m}\right) \quad (\text{III. 5})$$

$\Delta H_2^f$  est l'enthalpie de fusion, et  $T_m$  est la température de fusion du soluté solide (montelukast dans notre cas). Prausnitz et autre ont mentionné que les termes liés aux capacités calorifiques peuvent être négligeables. La combinaison des équations (III.4) et (III.5) donne l'expression de la solubilité du soluté :

$$y_2 = \frac{1}{\gamma_2} \exp \left[ \frac{-\Delta H_2^f}{R} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_m} \right) \right] \quad (\text{III. 6})$$

Les modèles semi-prédictifs sont des modèles nécessitant des données expérimentales. Ont été développés pour représenter l'enthalpie et les coefficients d'activité. Tout d'abord différents modèles, Il existe plusieurs types de modèles semi-prédictifs, avec des approches plus ou moins complexes [57]. Parmi les modèles les plus simples, on retrouvera les équations : - de Van Laar,

- de Margules,

Ensuite, on trouve des modèles plus complexes basés sur le concept de composition locale, comme les modèles : de Wilson [59].

### **III.5.Modèle de Margules**

C'est l'un des modèles d'enthalpie les plus simples il peut être considéré comme une corrélation mathématique, ou bien comme un modèle, l'application de ce modèle reste, en pratique, limitée à des systèmes binaires [56, 57].

L'équation de Margules est donnée par l'équation suivante :

$$\ln \gamma_2 = x_1^2 [A_{21} + 2(A_{12} - A_{21})x_2] \quad (\text{III. 7})$$

A dilution infinie (fraction molaire très petite), l'équation précédente devient :

$$\ln \gamma_2^\infty = \lim_{x_2 \rightarrow 0} \gamma_2 = A_{21} \quad (\text{III. 8})$$

Où  $A_{21}$  est le paramètre binaire ajustable. Dans la formulation originale du modèle de Margules appliquée pour les liquides il est fonction seulement de la température [57].

L'équation (III.6) pourrait s'écrire :

$$\ln(\gamma_2) = \left[ \frac{-\Delta H_2^f}{R} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_m} \right) \right] - A_{21} \quad (\text{III. 9})$$

Cette équation a été utilisée par Cabral *et al* [63] pour corréler les données de solubilité des molécules considérées (colorants) de dispersions utilisées dans l'industrie textile dans le

CO<sub>2</sub> supercritique. Dans leur étude, les auteurs ont proposés de corrélérer le paramètre  $A_{21}$  de l'équation (III.8) par la forme empirique suivante:

$$A_{21} = a_0 + a_1 \frac{P}{RT} + a_2 \left( \frac{P}{RT} \right)^2 \quad (\text{III.10})$$

Les constantes de l'équation (III.10) ont été déterminées par régression des données de solubilité expérimentales de Lee *et al.* à chaque température. Ces auteurs ont pu corrélérer avec succès les données de solubilité expérimentales des différents colorants en utilisant l'équation de Margules. Ils ont aussi démontré que cette méthode donne de meilleurs résultats que ceux calculés à l'aide de l'équation d'état de Peng-Robinson [56]. Comme nous l'avons déjà dit précédemment que le modèle et l'équation de Margules choisi basée sur l'enthalpie de fusion, il est donc nécessaire d'exprimer des méthodes déjà connues pour calculer l'enthalpie de fusion.

#### III.6. Enthalpie de la fusion

Le point de fusion trouve des applications dans l'identification chimique, la purification et dans le calcul d'un certain nombre de propriétés physico-chimiques telles que la pression de vapeur et solubilité aqueuse. Malgré la disponibilité d'une grande quantité de données expérimentales, aucune méthode généralement applicable n'a été développée pour estimer le point de fusion d'un composé à partir de sa structure chimique. Une estimation rapide du point de fusion peut être un outil utile dans la conception de nouvelles entités chimiques. Les contributions de groupes sont les méthodes les plus simples pour estimer l'enthalpie de fusion [62].

##### III.6.1. Définition de la Méthode de contribution de groupe

Les méthodes des contributions des groupes sont des opérations algébriques qui additionnent les contributions des parties de la molécule. Ces méthodes permettent l'évaluation des propriétés physiques et thermodynamiques de corps purs et de mélanges. Ils sont basés sur la fragmentation de la structure moléculaire et les attaches entre atomes qui déterminent la magnitude et le type prédominant des forces de l'intermoléculaire. Il prend comme principe, la somme calculée ( $\Sigma$ ) des contributions des groupes (groupes atomiques) qui constituent la molécule organique [64].

### III.6.2. Classification de méthode de contribution de groupe

Les méthodes des contributions des groupes peuvent être classées comme suit : méthodes basées sur les contributions des groupes simples et des méthodes basées sur les contributions des interactions des groupes [65]. Plusieurs méthodes de contribution de groupe sont utilisées Joback et Reid. 1987, Chickos. 1989, Constantinou. 1994, Marrero et al. 2001, Jain et Yalkowsky [64]; mais nous focaliserons sur deux méthodes: la première de Jain et Yalkowsky) et la deuxième de Joback et Reid. Les deux méthodes dépendent de la structure moléculaire d'un composé organique.

#### III.6.2.1. Méthode de Jain et Yalkowsky (J-Y)

L'énergie libre de transition est nulle en équilibre. La température de transition est donc liée à l'enthalpie ( $\Delta H_{tr}$ ) et à l'entropie de transition ( $\Delta S_{tr}$ ) par la relation suivante :

L'enthalpie de fusion d'une molécule organique est supposée dépendre des interactions entre ses fragments moléculaires et peut donc être calculé par la sommation des valeurs de ses groupes constitutifs. L'enthalpie totale de changement de phase de fusion,  $\Delta H_m$  (kJ/mol), peut être calculé par la relation suivante :

$$\Delta H_m = \sum n_i m_i \quad (\text{III. 11})$$

Où  $n_i$  est le nombre de fois qu'un groupe  $i$  apparaît dans un composé et  $m_i$  est la contribution du groupe  $i$  à l'enthalpie de fusion [66].

#### III.6.2.2. Méthode de Joback et Reid (J-R)

La méthode de Joback (aussi connue sous le nom de méthode de Joback-Reid) prédit onze propriétés thermodynamiques importantes et couramment utilisées pour des composés purs à partir de leur seule structure moléculaire [67].

La méthode de Joback est une méthode de contribution de groupes (CG), c'est-à-dire qu'elle utilise les informations structurales de base d'une molécule chimique, par exemple une liste de groupes fonctionnels simples, associe des paramètres à ces groupes fonctionnels et calcule les propriétés physico-chimiques du composé en fonction de la somme des paramètres de groupes. Cette méthode suppose qu'il n'y a pas d'interactions entre les groupes, et donc seules les contributions de chaque groupe sont additionnées sans ajouter de terme pour les

### Chapitre III Modélisation de la solubilité de Montelukast par une équation basée sur le coefficient d'activité

---

interactions entre les groupes [65]. La méthode GC est basée sur le principe que les propriétés physiques d'une molécule ont des contributions des groupes fonctionnels individuels ou atomes propriétés au sein d'une molécule. Une formule générale est définie par :

$$f = C + \sum n_i \Delta f_i \quad (\text{III. 12})$$

Où  $n_i$  est l'occurrence du groupe dans la structure,  $\Delta f_i$  est la contribution aux propriétés du groupe, et « C » est une constante. La méthode GC a été développée à partir d'un groupe d'additives pures contributions à l'inclusion de second ordre ou interactions des groupes d'ordre supérieur.

La méthode J-R divise les groupes fonctionnels en six catégories, y compris anneau, non anneau, incréments d'halogène, d'oxygène, d'azote et de soufre. Sur la base des types et l'occurrence des groupes fonctionnels, la méthode J-R prédit 11 propriétés physiques, y compris le point d'ébullition normal, point de congélation normal, température critique, pression critique volume critique, enthalpie de formation, énergie de Gibbs de formation, capacité calorifique, enthalpie de vaporisation, enthalpie de la fusion et la viscosité du liquide. Pour calculer l'enthalpie de fusion Joback donne cette équation [68] :

$$\Delta H \left( \frac{\text{kJ}}{\text{mol}} \right) = -0,88 + \sum H_{\text{fusion};i} \quad (\text{III. 13})$$

# **Chapitre IV**

## **RESULTATS ET DISCUSSIONS**

---

### IV.1. Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons présenté les détails nécessaires relatifs aux deux méthodes considérées dans ce travail (Joback-Reid et Jain-Yalkowsky) ainsi que leur importance dans le calcul des propriétés physiques et thermodynamiques plus précisément l'enthalpie de fusion qui constitue l'intérêt de ce travail vu son importance dans les modèles mathématiques liés aux phénomènes des différents équilibres deux phases incluant une phase liquide. Dans ce chapitre, nous allons présenter les résultats obtenus pour la molécule de Montelukast examinés par un modèle proposé dans la littérature basé sur le coefficient d'activité et plus précisément le modèle de Margules modifié par Cabral et ses co-auteurs. Ce modèle déjà détaillé dans le chapitre III et donné par l'équation suivante [57]:

$$\ln (y_2) = \left[ \frac{-\Delta H_2^f}{R} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_m} \right) \right] - A_{21} \quad (\text{IV.1})$$

Avec :

$$A_{21} = a_0 + a_1 \frac{P}{RT} + a_2 \left( \frac{P}{RT} \right)^2 \quad (\text{IV.2})$$

Pour utiliser l'équation de Margules modifiée donnée ci-dessus; il est nécessaire de connaître les propriétés liées à la fusion en l'occurrence l'enthalpie de fusion  $\Delta H_2^f$  et la température de fusion  $T_m$  de la molécule étudiée : Montelukast. Après une longue recherche dans la littérature, la température de fusion a été trouvée mais pas l'enthalpie de fusion. Ceci nous a emmené à procéder à son estimation par les méthodes existantes. Ces méthodes sont basées généralement sur la structure chimique de la molécule considérée.

### IV.2. Estimation de l'enthalpie de fusion

Dans ce travail, le choix des méthodes à utiliser pour estimer l'enthalpie de fusion est fait suite à la recherche faite dans la bibliographie pour trouver les méthodes utilisées par les chercheurs et spécialement les plus récentes. Notre recherche nous a mené à considérer les deux méthodes J-R (Joback-Reid) et J-Y (Jain-Yalkowsky) qui ont été largement utilisées. Ces méthodes sont basées sur la structure chimique ainsi que la contribution des différents groupements qui constituent la molécule.

Ainsi donc, l'estimation de l'enthalpie de la fusion de Montelukast est faite suivant deux méthodes par l'utilisation des valeurs des différents paramètres relatifs à chaque méthode donnés dans le Tableau IV.1 et le Tableau IV.2. Le calcul de  $\Delta H_2^f$  est présenté dans ce qui suit.

#### IV.2.1.Méthode de Joback et Reid

Pour le calcul de l'enthalpie de fusion, l'équation d'estimation suivante est utilisée [68] :

$$\Delta H \left( \frac{kJ}{mol} \right) = -0,88 + \sum H_{fusion;i} \quad (IV. 3)$$

La méthode de Joback-Reid est une méthode de contribution de groupes, c'est-à-dire qu'elle utilise les informations structurales de base d'une molécule chimique. Les contributions de groupes de la molécule Montelukast utilisées pour calculer son enthalpie de fusion sont représentées dans le Tableau VI.1.

**Tableau IV.1** : Contribution des différents groupes: méthode Joback –Reid [67,68].

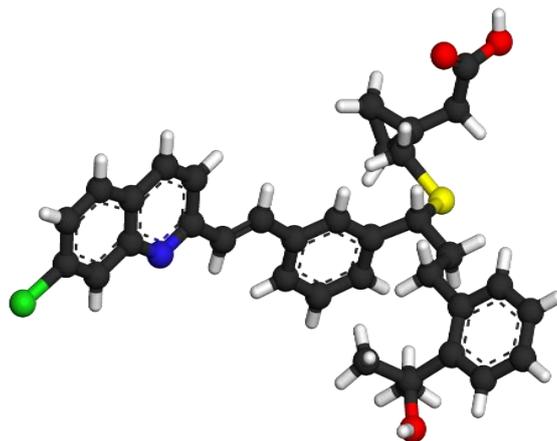
| Groupe | $H_{fusion}$ |
|--------|--------------|
| =C<    | 2.394        |
| =CH-   | 1.101        |
| -Cl    | 2.515        |
| -N=    | 3.649        |
| -S-    | 4.130        |
| >C=O   | 4.189        |
| >CH-   | 3.243        |

#### IV.2.2. Méthode de Jain et Yalkowsky

On peut calculer l'enthalpie de la fusion estimée par la formule suivante [66]:

$$\Delta H_m = \sum_i n_i m_i \quad (IV. 4)$$

Où :  $n_i$  est le nombre de fois qu'un groupe  $i$  apparaît dans un composé et  $m_i$  est la contribution du groupe  $i$  à l'enthalpie de fusion. Les contributions utilisées pour calculer l'enthalpie de fusion sont présentées dans le Tableau IV.2.



**Figure IV.1** : Structure chimique de Montelukast [69].

**Tableau IV.2** : Valeurs de contribution de groupe ( $m_i$ ) pour l'enthalpie de fusion pour la méthode Jain – Yalkowsky [66].

| Fragments moléculaires | $m_i(X)$ | $m_i(Y)$ |
|------------------------|----------|----------|
| $C_{ar}$               | -0.651   | --       |
| $CH_{ar}$              | 1.642    | --       |
| -Cl                    | 2.484    | --       |
| =N-                    | --       | 1.464    |
| -C(=O)OH               | 9.487    | --       |
| -S-                    | 3.488    | --       |
| >C=O                   |          | 2.599    |
| >CH-                   | 0.636    | --       |

Où:

X : Un groupe attaché uniquement aux atomes hybridés  $sp^3$ .

Y : Un groupe attaché à un, et un seul, atome hybridé  $sp^2$ .

L'enthalpie de fusion estimée pour la molécule de Montelukast obtenue après calcul par les deux méthodes dans ce travail est représentée dans le Tableau IV.3.

**Tableau IV.3** : Enthalpie de fusion de Montelukast estimée dans ce travail.

| Méthode        | $\Delta H_2^f$ (J/mol) | $T_m$ (K) |
|----------------|------------------------|-----------|
| Jain-Yalkowsky | 32651                  | 419, 20   |
| Joback–Reid    | 44614                  |           |

### IV.3. Corrélation des données de solubilité

Une fois l'enthalpie de fusion estimée, la corrélation des données expérimentales de la solubilité de Montelukast dans le CO<sub>2</sub> supercritique est faite par le modèle de Margules modifié en utilisant les deux estimations obtenues pour l'enthalpie de fusion. Dans ce qui suit, les résultats sont présentés en détail ainsi qu'une comparaison entre les solubilités corrélées.

Comme déjà mentionné, le modèle basé sur le coefficient d'activité utilisé contient trois paramètres ajustables ( $a_0, a_1, a_2$ ) qui sont obtenus par optimisation et ceci en minimisant l'erreur moyenne globale définie par AARD (Average Absolute Relative Deviation) en utilisant l'outil solveur dans Excel.

Les capacités de corrélation sont évaluées donc en calculant les valeurs d'erreur absolue moyenne relative (AARD) pour chaque température et pression et qui est définie par l'équation (IV.5) suivante [48] :

$$AARD\% = \frac{100}{N} \sum_{i=1}^N \frac{|y_{2\ exp} - y_{2\ calc}|}{y_{2\ exp}} \quad (IV.5)$$

Où :

$y_{2\ calc}$  est la solubilité calculée et  $y_{2\ exp}$  est la solubilité expérimentale respectivement, tel que N est le nombre de point expérimentaux considéré pour le Montelukast. Pour calculer l'erreur liée aux moindres carrés, on utilise l'équation (IV.6) suivante [70]:

$$erreur = \frac{(y_{exp} - y_{pred})^2}{y^2} \quad (IV.6)$$

L'optimisation est faite en utilisant l'outil solveur dans Excel. Une discussion sera présentée à la fin de cette partie.

## IV.4.Résultats et discussions

## IV.4.1.Méthode Jain - Yalkowsky

Tableau IV.3.1 : Résultats de l'optimisation pour les quatre températures.

|                      | T= 308 K    | T= 318 K    | T=328 K     | T= 338 K    |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>a<sub>0</sub></b> | 13,11       | 15,43       | 18,35       | 20,90       |
| <b>a<sub>1</sub></b> | -774,86     | -1241,84    | -1924,84    | -2444,40    |
| <b>a<sub>2</sub></b> | 31294,38    | 50755,65    | 87019,84    | 111003,75   |
| <b>AARD%</b>         | <b>3,58</b> | <b>5,82</b> | <b>8,49</b> | <b>7,71</b> |

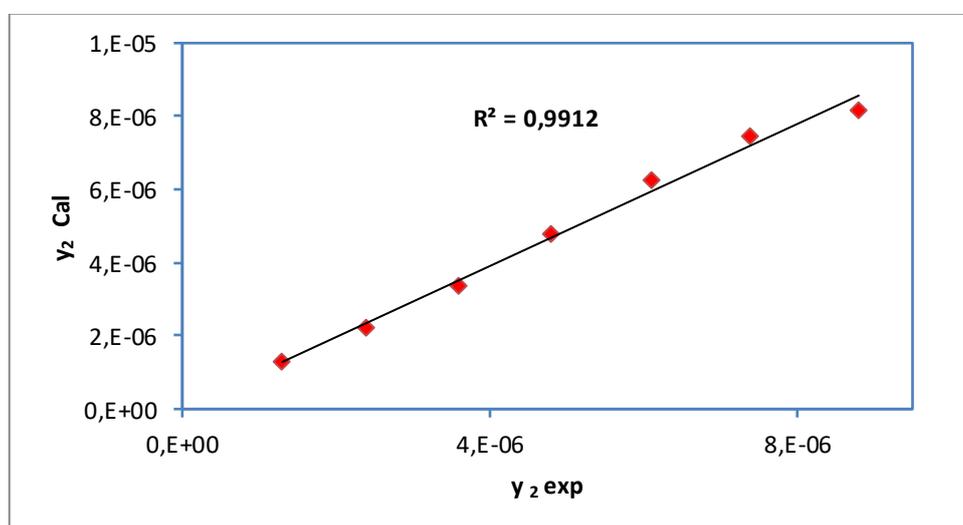


Figure IV.2 : Représentation des données de solubilité à 308 K (Jain-Yalkowsky)

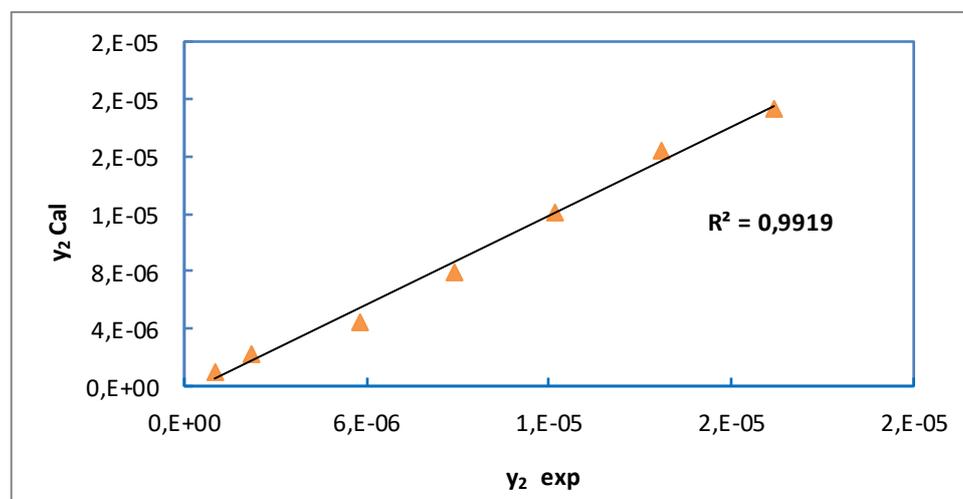


Figure IV.3 : Représentation des données de solubilité à 318 K (Jain-Yalkowsky)

Tableau IV.3.2 : Résultats détaillés de la corrélation pour 308 K (Jain-Yalkowsky).

| T (K) | P (bar) | y <sub>2exp</sub> | d (mol/cm <sup>3</sup> ) | ln y <sub>2</sub> | $\Delta H_F/RT_m(T_m/T-1)$ | $\gamma$ | ln $\gamma$ | (ln $\gamma$ ) <sub>cal</sub> | A <sub>21</sub> | $\gamma_{cal}$ | erreur   | y <sub>2cal</sub> | AARD     |
|-------|---------|-------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|----------|-------------|-------------------------------|-----------------|----------------|----------|-------------------|----------|
| 308   | 120     | 1,30E-06          | 0,017499                 | -13,55            | 3,38                       | 26128,7  | 10,17       | 10,17                         | 10,17           | 26120,5        | 9,97E-08 | 1,30E-06          | 3,16E-04 |
| 308   | 150     | 2,40E-06          | 0,018574                 | -12,94            | 3,38                       | 14153,1  | 9,55        | 9,64                          | 9,64            | 15510,3        | 9,20E-03 | 2,19E-06          | 8,75E-02 |
| 308   | 180     | 3,60E-06          | 0,019314                 | -12,53            | 3,38                       | 9435,4   | 9,15        | 9,21                          | 9,21            | 10036,1        | 4,05E-03 | 3,38E-06          | 5,99E-02 |
| 308   | 210     | 4,80E-06          | 0,019889                 | -12,25            | 3,38                       | 7076,5   | 8,86        | 8,86                          | 8,86            | 7076,6         | 1,23E-11 | 4,80E-06          | 3,51E-06 |
| 308   | 240     | 6,10E-06          | 0,020365                 | -12,01            | 3,38                       | 5568,4   | 8,62        | 8,60                          | 8,60            | 5437,3         | 5,54E-04 | 6,25E-06          | 2,41E-02 |
| 308   | 270     | 7,40E-06          | 0,020774                 | -11,81            | 3,38                       | 4590,2   | 8,43        | 8,42                          | 8,42            | 4552,6         | 6,70E-05 | 7,46E-06          | 8,25E-03 |
| 308   | 300     | 8,80E-06          | 0,02113                  | -11,64            | 3,38                       | 3859,9   | 8,25        | 8,33                          | 8,33            | 4153,8         | 5,79E-03 | 8,18E-06          | 7,07E-02 |

Tableau IV.3.3 : Résultats détaillés de la corrélation pour 318 K (Jain-Yalkowsky).

| T (K) | P (bar) | y <sub>2exp</sub> | d (mol/cm <sup>3</sup> ) | ln y <sub>2</sub> | $\Delta H_F/RT_m(T_m/T-1)$ | $\gamma$ | ln $\gamma$ | (ln $\gamma$ ) <sub>cal</sub> | A <sub>21</sub> | $\gamma_{cal}$ | erreur   | y <sub>2cal</sub> | AARD     |
|-------|---------|-------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|----------|-------------|-------------------------------|-----------------|----------------|----------|-------------------|----------|
| 318   | 120     | 1,00E-06          | 0,015022                 | -13,82            | 2,98                       | 50722,4  | 10,83       | 10,83                         | 10,83           | 50722,3        | 3,32E-12 | 1,00E-06          | 1,82E-06 |
| 318   | 150     | 2,20E-06          | 0,016918                 | -13,03            | 2,98                       | 23055,6  | 10,04       | 10,01                         | 10,01           | 22317,9        | 1,02E-03 | 2,27E-06          | 3,31E-02 |
| 318   | 180     | 5,80E-06          | 0,017980                 | -12,06            | 2,98                       | 8745,2   | 9,07        | 9,32                          | 9,32            | 11191,1        | 7,82E-02 | 4,53E-06          | 2,19E-01 |
| 318   | 210     | 8,90E-06          | 0,018736                 | -11,63            | 2,98                       | 5699,1   | 8,64        | 8,76                          | 8,76            | 6395,3         | 1,49E-02 | 7,93E-06          | 1,09E-01 |
| 318   | 240     | 1,22E-05          | 0,019332                 | -11,31            | 2,98                       | 4157,6   | 8,33        | 8,33                          | 8,33            | 4164,9         | 3,12E-06 | 1,22E-05          | 1,76E-03 |
| 318   | 270     | 1,57E-05          | 0,019827                 | -11,06            | 2,98                       | 3230,7   | 8,08        | 8,03                          | 8,03            | 3091,1         | 1,87E-03 | 1,64E-05          | 4,52E-02 |
| 318   | 300     | 1,94E-05          | 0,020247                 | -10,85            | 2,98                       | 2614,6   | 7,86        | 7,86                          | 7,86            | 2614,6         | 2,17E-12 | 1,94E-05          | 1,47E-06 |

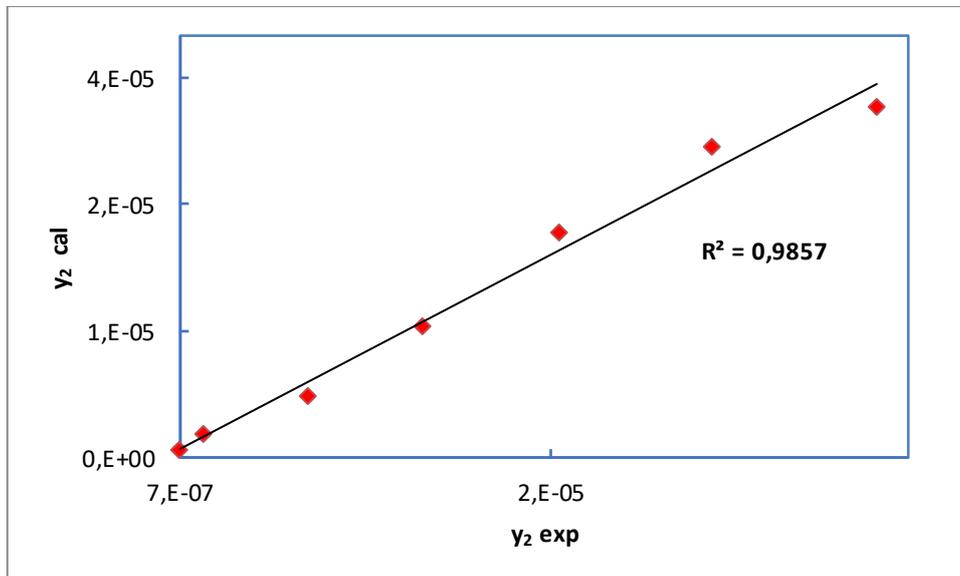


Figure IV.4 : Représentation des données de solubilité à 328 K (Jain-Yalkowsky).

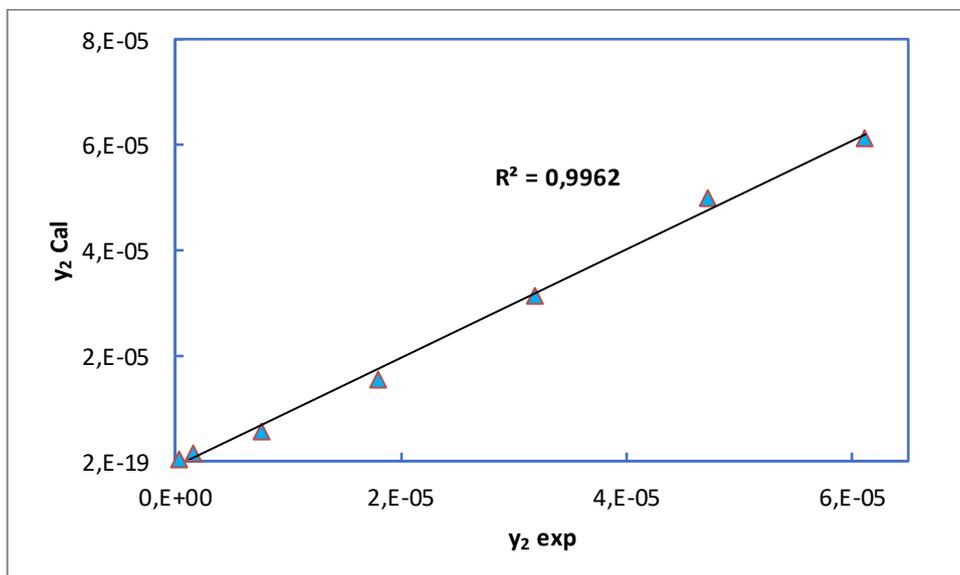


Figure IV .5 : Représentation des données de solubilité à 338 K (Jain-Yalkowsky).

Tableau IV.3.4 : Résultats détaillés de la corrélation pour 328 K (Jain-Yalkowsky).

| T (K) | P (bar) | y <sub>2exp</sub> | d (mol/cm <sup>3</sup> ) | ln y <sub>2</sub> | $\Delta H_F/RT_m(T_m/T-1)$ | $\gamma$ | ln $\gamma$ | (ln $\gamma$ ) <sub>cal</sub> | A <sub>21</sub> | $\gamma_{cal}$ | erreur   | y <sub>2 cal</sub> | AARD     |
|-------|---------|-------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|----------|-------------|-------------------------------|-----------------|----------------|----------|--------------------|----------|
| 328   | 120     | 7,00E-07          | 0,011582                 | -14,17            | 2,60                       | 105589,6 | 11,56       | 11,56                         | 11,56           | 105589,5       | 7,49E-16 | 7,00E-07           | 2,74E-08 |
| 328   | 150     | 2,00E-06          | 0,014915                 | -13,12            | 2,60                       | 36956,3  | 10,51       | 10,39                         | 10,39           | 32781,4        | 1,28E-02 | 2,25E-06           | 1,27E-01 |
| 328   | 180     | 7,60E-06          | 0,016478                 | -11,79            | 2,60                       | 9725,4   | 9,18        | 9,43                          | 9,43            | 12563,5        | 8,52E-02 | 5,88E-06           | 2,26E-01 |
| 328   | 210     | 1,38E-05          | 0,017485                 | -11,19            | 2,60                       | 5356,0   | 8,58        | 8,69                          | 8,69            | 5943,9         | 1,20E-02 | 1,24E-05           | 9,89E-02 |
| 328   | 240     | 2,12E-05          | 0,018234                 | -10,76            | 2,60                       | 3486,4   | 8,15        | 8,15                          | 8,15            | 3471,5         | 1,85E-05 | 2,13E-05           | 4,31E-03 |
| 328   | 270     | 2,94E-05          | 0,018836                 | -10,43            | 2,605                      | 2514,0   | 7,830       | 7,82                          | 7,82            | 2502,8         | 1,99E-05 | 2,95E-05           | 4,48E-03 |
| 328   | 300     | 3,83E-05          | 0,019336                 | -10,17            | 2,605                      | 1929,8   | 7,565       | 7,70                          | 7,70            | 2227,6         | 2,38E-02 | 3,32E-05           | 1,34E-01 |

Tableau IV.3.5 : Résultats détaillés de la corrélation pour 338 K (Jain-Yalkowsky).

| T (K)      | P (bar) | y <sub>2exp</sub> | d (mol/cm <sup>3</sup> ) | ln y <sub>2</sub> | $\Delta H_F/RT_m(T_m/T-1)$ | $\gamma$ | ln $\gamma$ | (ln $\gamma$ ) <sub>cal</sub> | A <sub>21</sub> | $\gamma_{cal}$ | erreur   | y <sub>2cal</sub> | AARD     |
|------------|---------|-------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|----------|-------------|-------------------------------|-----------------|----------------|----------|-------------------|----------|
| <b>338</b> | 120     | 4,00E-07          | 0,020978                 | -14,73            | 2,25                       | 263331,5 | 12,48       | 12,48                         | 12,48           | 263301,4       | 1,31E-08 | 4,00E-07          | 1,14E-04 |
| 338        | 150     | 1,60E-06          | 0,022328                 | -13,35            | 2,25                       | 65832,9  | 11,09       | 11,01                         | 11,01           | 60481,4        | 6,61E-03 | 1,74E-06          | 8,85E-02 |
| 338        | 180     | 7,70E-06          | 0,023677                 | -11,77            | 2,25                       | 13679,6  | 9,52        | 9,79                          | 9,79            | 17892,8        | 9,49E-02 | 5,89E-06          | 2,35E-01 |
| 338        | 210     | 1,81E-05          | 0,025027                 | -10,92            | 2,25                       | 5819,5   | 8,66        | 8,82                          | 8,82            | 6817,5         | 2,94E-02 | 1,55E-05          | 1,46E-01 |
| 338        | 240     | 3,20E-05          | 0,026377                 | -10,35            | 2,25                       | 3291,6   | 8,09        | 8,11                          | 8,11            | 3345,5         | 2,67E-04 | 3,15E-05          | 1,61E-02 |
| 338        | 270     | 4,73E-05          | 0,027726                 | -9,96             | 2,25                       | 2226,9   | 7,70        | 7,65                          | 7,65            | 2114,3         | 2,55E-03 | 4,98E-05          | 5,32E-02 |
| 338        | 300     | 6,12E-05          | 0,0284                   | -9,70             | 2,25                       | 1721,1   | 7,45        | 7,45                          | 7,45            | 1721,0         | 3,74E-09 | 6,12E-05          | 6,12E-05 |

## IV.4.2.Méthode Joback –Reid

Tableau IV.3.6 : Résultats de l'optimisation pour les quatre isothermes.

|                      | T=308 K     | T=318 K     | T= 328 K    | T= 338 K    |
|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>a<sub>0</sub></b> | 11,90       | 14,36       | 17,48       | 20,16       |
| <b>a<sub>1</sub></b> | -781,85     | -1251,52    | -1943,87    | -2472,47    |
| <b>a<sub>2</sub></b> | 31847,00    | 51375,24    | 86951,26    | 112874,43   |
| <b>AARD%</b>         | <b>3,57</b> | <b>5,82</b> | <b>8,71</b> | <b>7,40</b> |

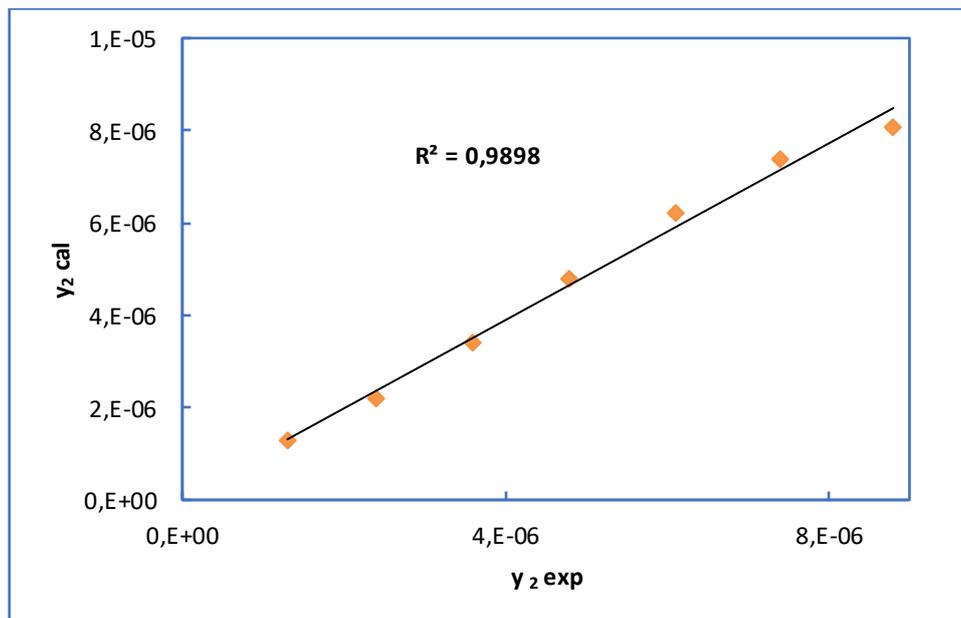


Figure IV .6 : Représentation des données de solubilité de Montelukast à 308 K.

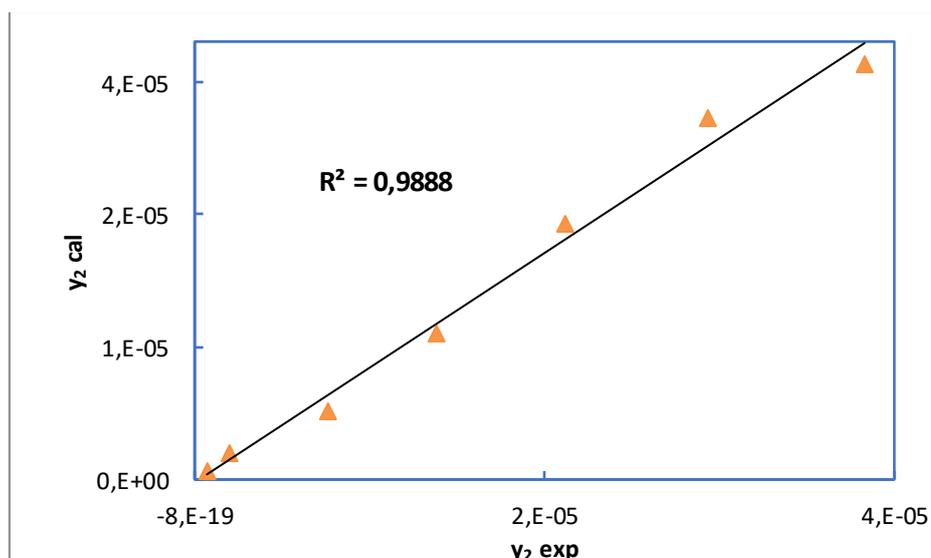


Figure IV . 7 : Représentation des données de solubilité de Montelukast à 318 K.

Dans toute cette partie de notre travail et pour une meilleure visualisation des résultats, nous avons choisi de représenter sur des graphiques la solubilité expérimentale (fraction molaire) en fonction de celle calculée. Cette représentation permet de bien voir la concordance entre les deux valeurs de la solubilité qui tendent à s'aligner autour d'une ligne droite.

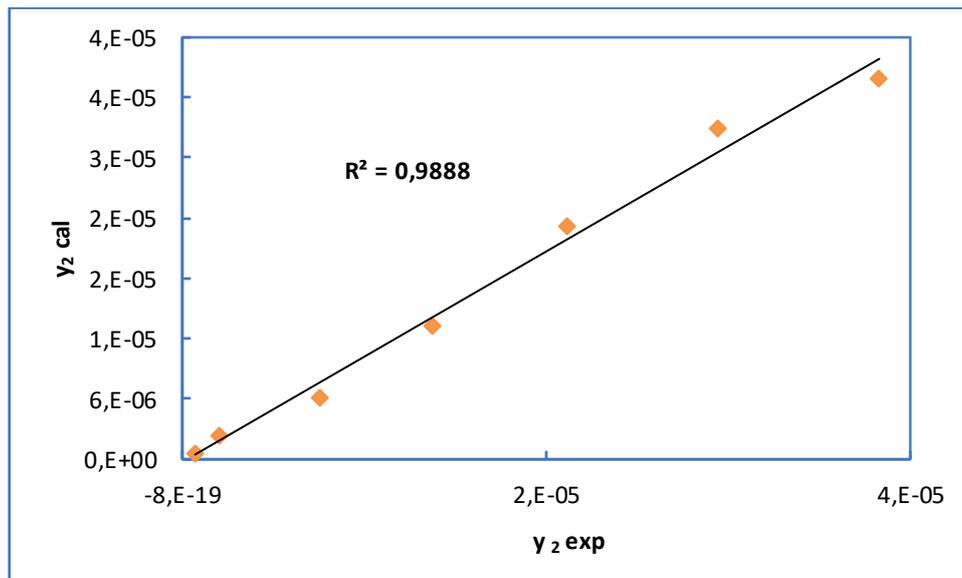
Toutes les figures présentées dans cette partie (Figure IV.2 jusqu'à la Figure IV.9) montrent des points qui sont bien autour d'une droite avec un coefficient de détermination  $R^2$  qui dépasse 98% dans tous les cas étudiés ce qui est en bon accord avec les valeurs des erreurs obtenues (AARD%).

Tableau IV.3.7 : Résultats détaillés de la corrélation pour 308 K (Joback-Reid).

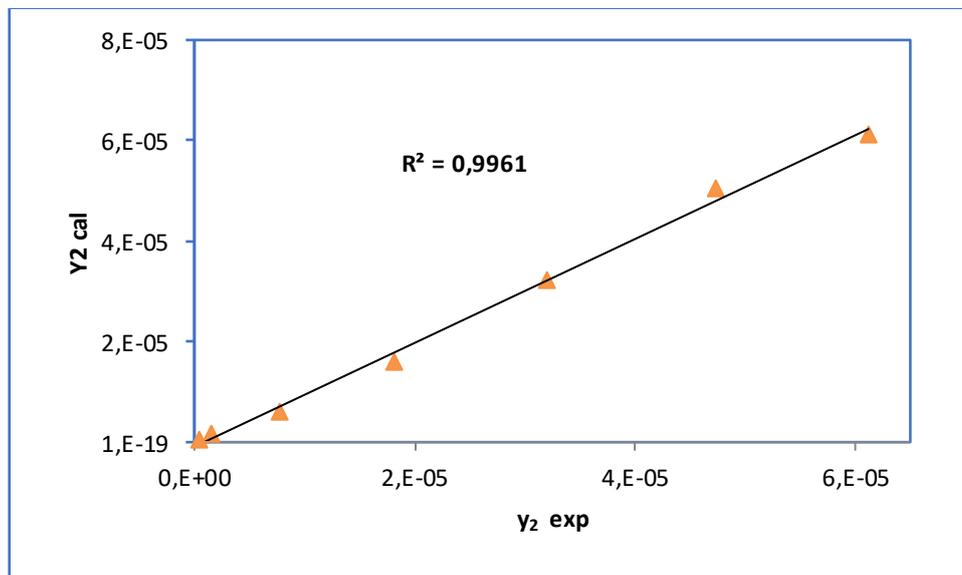
| T (K) | P (bar) | y <sub>2exp</sub> | d (mol/cm <sup>3</sup> ) | ln y <sub>2</sub> | $\Delta H_F/RT_m(T_m/T-1)$ | $\gamma$ | ln $\gamma$ | (ln $\gamma$ ) <sub>cal</sub> | A <sub>21</sub> | $\gamma_{cal}$ | erreur   | y <sub>2cal</sub> | AARD     |
|-------|---------|-------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|----------|-------------|-------------------------------|-----------------|----------------|----------|-------------------|----------|
| 308   | 120     | 1,30E-06          | 0,017499                 | -13,55            | 4,62                       | 7566,8   | 8,93        | 8,93                          | 8,93            | 7559,9         | 8,29E-07 | 1,30E-06          | 9,12E-04 |
| 308   | 150     | 2,40E-06          | 0,018574                 | -12,94            | 4,62                       | 4098,7   | 8,31        | 8,40                          | 8,40            | 4483,0         | 8,79E-03 | 2,19E-06          | 8,57E-02 |
| 308   | 180     | 3,60E-06          | 0,019314                 | -12,53            | 4,62                       | 2732,5   | 7,91        | 7,97                          | 7,97            | 2901,2         | 3,82E-03 | 3,39E-06          | 5,82E-02 |
| 308   | 210     | 4,80E-06          | 0,019889                 | -12,25            | 4,62                       | 2049,3   | 7,62        | 7,62                          | 7,62            | 2049,1         | 1,25E-08 | 4,80E-06          | 1,12E-04 |
| 308   | 240     | 6,10E-06          | 0,020365                 | -12,01            | 4,62                       | 1612,6   | 7,38        | 7,36                          | 7,36            | 1579,5         | 4,21E-04 | 6,23E-06          | 2,10E-02 |
| 308   | 270     | 7,40E-06          | 0,020774                 | -11,81            | 4,62                       | 1329,3   | 7,19        | 7,19                          | 7,19            | 1328,7         | 1,86E-07 | 7,40E-06          | 4,31E-04 |
| 308   | 300     | 8,80E-06          | 0,02113                  | -11,64            | 4,62                       | 1117,8   | 7,01        | 7,10                          | 7,10            | 1219,9         | 8,34E-03 | 8,06E-06          | 8,37E-02 |

Tableau IV.3.8: Résultats détaillés de la corrélation pour 318 K (Joback-Reid).

| T (K) | P (bar) | y <sub>2</sub> | d (mol/cm <sup>3</sup> ) | ln y <sub>2</sub> | $\Delta H_F/RT_m(T_m/T-1)$ | $\gamma$ | ln $\gamma$ | (ln $\gamma$ ) <sub>cal</sub> | A <sub>21</sub> | $\gamma_{cal}$ | erreur   | y <sub>2cal</sub> | AARD     |
|-------|---------|----------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|----------|-------------|-------------------------------|-----------------|----------------|----------|-------------------|----------|
| 318   | 120     | 1,00E-06       | 0,015022                 | -13,82            | 4,07                       | 17013,6  | 9,74        | 9,74                          | 9,74            | 17013,6        | 1,63E-16 | 1,00E-06          | 1,28E-08 |
| 318   | 150     | 2,20E-06       | 0,016918                 | -13,03            | 4,07                       | 7733,5   | 8,95        | 8,91                          | 8,91            | 7457,6         | 1,27E-03 | 2,28E-06          | 3,70E-02 |
| 318   | 180     | 5,80E-06       | 0,017980                 | -12,06            | 4,07                       | 2933,4   | 7,98        | 8,22                          | 8,22            | 3731,3         | 7,40E-02 | 4,56E-06          | 2,14E-01 |
| 318   | 210     | 8,90E-06       | 0,018736                 | -11,63            | 4,07                       | 1911,6   | 7,55        | 7,66                          | 7,66            | 2131,0         | 1,32E-02 | 7,98E-06          | 1,03E-01 |
| 318   | 240     | 1,22E-05       | 0,019332                 | -11,31            | 4,07                       | 1394,6   | 7,24        | 7,23                          | 7,23            | 1389,2         | 1,49E-05 | 1,22E-05          | 3,87E-03 |
| 318   | 270     | 1,57E-05       | 0,019827                 | -11,06            | 4,07                       | 1083,7   | 6,98        | 6,94                          | 6,94            | 1033,7         | 2,13E-03 | 1,65E-05          | 4,84E-02 |
| 318   | 300     | 1,94E-05       | 0,020247                 | -10,85            | 4,07                       | 877,0    | 6,77        | 6,77                          | 6,77            | 878,0          | 1,26E-06 | 1,94E-05          | 1,12E-03 |



**Figure IV. 8:** Représentation des données de solubilité de Montelukast à 328 K.



**Figure IV. 9:** Représentation des données de solubilité de Montelukast à 338 K.

Tableau IV.3.9 : Résultats détaillés de la corrélation pour 328 K (Joback-Reid).

| T (K) | P (bar) | y <sub>2exp</sub> | d (mol/cm <sup>3</sup> ) | ln y <sub>2</sub> | $\Delta H_F/RT_m(T_m/T-1)$ | $\gamma$ | ln $\gamma$ | (ln $\gamma$ ) <sub>pred</sub> | A <sub>21</sub> | $\gamma_{cal}$ | erreur   | y <sub>2cal</sub> | AARD     |
|-------|---------|-------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|----------|-------------|--------------------------------|-----------------|----------------|----------|-------------------|----------|
| 328   | 120     | 7,00E-07          | 0,011582                 | -14,17            | 3,55                       | 40656,6  | 10,61       | 10,61                          | 10,61           | 40656,5        | 8,92E-13 | 7,00E-07          | 9,44E-07 |
| 328   | 150     | 2,00E-06          | 0,014915                 | -13,12            | 3,55                       | 14229,8  | 9,56        | 9,42                           | 9,42            | 12351,5        | 1,74E-02 | 2,30E-06          | 1,52E-01 |
| 328   | 180     | 7,60E-06          | 0,016478                 | -11,79            | 3,55                       | 3744,7   | 8,22        | 8,44                           | 8,44            | 4631,4         | 5,61E-02 | 6,14E-06          | 1,91E-01 |
| 328   | 210     | 1,38E-05          | 0,017485                 | -11,19            | 3,55                       | 2062,3   | 7,63        | 7,67                           | 7,67            | 2143,4         | 1,55E-03 | 1,33E-05          | 3,79E-02 |
| 328   | 240     | 2,12E-05          | 0,018234                 | -10,76            | 3,55                       | 1342,4   | 7,20        | 7,11                           | 7,11            | 1224,4         | 7,73E-03 | 2,32E-05          | 9,64E-02 |
| 328   | 270     | 2,94E-05          | 0,018836                 | -10,43            | 3,55                       | 968,0    | 6,87        | 6,76                           | 6,76            | 863,2          | 1,17E-02 | 3,30E-05          | 1,21E-01 |
| 328   | 300     | 3,83E-05          | 0,019336                 | -10,17            | 3,55                       | 743,1    | 6,61        | 6,62                           | 6,62            | 751,2          | 1,19E-04 | 3,79E-05          | 1,08E-02 |

Tableau IV.3.10 : Résultats détaillés de la corrélation pour 338 K (Joback-Reid).

| T (K) | P (bar) | y <sub>2exp</sub> | d (mol/cm <sup>3</sup> ) | ln y <sub>2</sub> | $\Delta H_F/RT_m(T_m/T-1)$ | $\gamma$ | ln $\gamma$ | (ln $\gamma$ ) <sub>pred</sub> | A <sub>21</sub> | $\gamma_{pred}$ | erreur   | y prédite | AARD     |
|-------|---------|-------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|----------|-------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|----------|-----------|----------|
| 338   | 120     | 4,00E-07          | 0,020978                 | -14,73            | 3,07                       | 115446,2 | 11,65       | 11,65                          | 11,65           | 115525,7        | 4,74E-07 | 4,00E-07  | 6,88E-04 |
| 338   | 150     | 1,60E-06          | 0,022328                 | -13,35            | 3,07                       | 28861,6  | 10,27       | 10,17                          | 10,17           | 26252,1         | 8,17E-03 | 1,76E-06  | 9,94E-02 |
| 338   | 180     | 7,70E-06          | 0,023677                 | -11,77            | 3,07                       | 5997,2   | 8,69        | 8,95                           | 8,95            | 7715,9          | 8,21E-02 | 5,98E-06  | 2,23E-01 |
| 338   | 210     | 1,81E-05          | 0,025027                 | -10,92            | 3,07                       | 2551,3   | 7,84        | 7,98                           | 7,98            | 2933,3          | 2,24E-02 | 1,57E-05  | 1,30E-01 |
| 338   | 240     | 3,20E-05          | 0,026377                 | -10,35            | 3,07                       | 1443,1   | 7,27        | 7,27                           | 7,27            | 1442,3          | 2,82E-07 | 3,20E-05  | 5,31E-04 |
| 338   | 270     | 4,73E-05          | 0,027726                 | -9,96             | 3,07                       | 976,3    | 6,88        | 6,82                           | 6,82            | 917,3           | 3,65E-03 | 5,03E-05  | 6,43E-02 |
| 338   | 300     | 6,12E-05          | 0,02841                  | -9,70             | 3,07                       | 754,6    | 6,62        | 6,62                           | 6,62            | 754,6           | 1,21E-13 | 6,12E-05  | 3,47E-07 |

#### IV.4.3. Comparaison entre résultats obtenu par les deux enthalpies estimées

Afin de bien visualiser les différents effets sur les résultats de la corrélation, nous présentons dans le Tableau IV.3.11 une récapitulation de ce qui a été présenté en détail dans les sections précédentes tel qu'on peut voir les enthalpies, les paramètres optimisés ainsi que l'erreur pour chaque isotherme.

**Tableau IV.3.11** : Présentation récapitulative des résultats obtenus.

| <b>T=308 K</b>       |  |   |
|----------------------|--|---|
|                      | <b>Enthalpie de Jain –Yalkowsky<br/>(32651 kJ/mol)</b> | <b>Enthalpie de Joback– Reid<br/>(44614 kJ/mol)</b> |
| <b>a<sub>0</sub></b> | 13,11  | 11,90   |
| <b>a<sub>1</sub></b> | -774,86  | -781,85   |
| <b>a<sub>2</sub></b> | 31294,38   | 31847,00  |
| <b>AARD%</b>         | 3,58   | 3,57  |
| <b>T= 318 K</b>      |  |   |
| <b>a<sub>0</sub></b> | 15,43  | 14,36   |
| <b>a<sub>1</sub></b> | -1241,84   | -1251,52  |
| <b>a<sub>2</sub></b> | 50755, 65  | 51375,24  |
| <b>AARD%</b>         | 5,82   | 5,82  |
| <b>T =328K</b>       |  |   |
| <b>a<sub>0</sub></b> | 18,35  | 17,48   |
| <b>a<sub>1</sub></b> | -1924,84   | -1943,87  |
| <b>a<sub>2</sub></b> | 87019,84   | 86951,26  |
| <b>AARD%</b>         | 8,49   | 8,71  |
| <b>T =338 K</b>      |  |   |
| <b>a<sub>0</sub></b> | 20,90  | 20,16   |
| <b>a<sub>1</sub></b> | -2444,40   | -2472,47  |
| <b>a<sub>2</sub></b> | 111003,75  | 112874,43   |
| <b>AARD%</b>         | 7,71   | 7,40  |

De ce tableau on peut dire que l'effet de la température opératoire ou de travail affecte énormément les différents paramètres qui varient beaucoup d'une température à l'autre et que cet effet n'est pas bien perçu quand à la variation de la valeur estimée de l'enthalpie de fusion.

#### IV.4.4. Enthalpie de fusion comme paramètre à optimiser

Un autre essai est fait dans ce travail et qui est le fait de considérer que l'enthalpie de fusion est un paramètre à optimiser comme les trois paramètres ajustables. Ainsi le modèle mathématique de Margules modifié contiendra quatre paramètres ajustables au lieu de trois. Comme pour les autres calculs, l'optimisation est faite par l'outil *Solver* en minimisant l'erreur globale AARD.

**Tableau IV.3.12** : Résultats pour les quatre isothermes avec quatre paramètres.

|  | <b>308 K</b><br>(N=7) | <b>318 K</b><br>(N=7) | <b>328 K</b><br>(N=7) | <b>338 K</b><br>(N=7) | <b>Tous les points</b><br>(N=28) |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|
| <b>a<sub>0</sub></b>                     | 13,27                 | 15,47                 | 17,79                 | 20,79                 | 18,25                            |
| <b>a<sub>1</sub></b>                     | -812,63               | -1246,76              | -1790,79              | -2476,53              | -2203,19                         |
| <b>a<sub>2</sub></b>                     | 33862,68              | 51058,27              | 76850,38              | 113171,47             | 102180,30                        |
| <b><math>\Delta H_2^f</math> (J/mol)</b> | 32651,21              | 32302,13              | 34837,87              | 35629,36              | 50007,01                         |
| <b>AARD%</b>                             | 5,33                  | 5,80                  | 7,90                  | 7,45                  | 24.81                            |

Du Tableau IV.3.12 on peut voir que tous les paramètres sont très sensibles à la température du moment qu'ils changent considérablement d'une isotherme à une autre. L'enthalpie de fusion obtenue ici par optimisation est très acceptable et possède un ordre de grandeur proche des deux valeurs estimées par la méthode Joback-Reid et Jain-Yalkowsky ce qui montre la robustesse du modèle de Margules car ce résultat n'est lié à aucune contrainte ajoutée lors de l'optimisation. Lorsque l'optimisation est faite en considérant les 28 points expérimentaux, l'enthalpie de fusion trouvée est de l'ordre de 50kJ/mole qui est plus proche de la valeur obtenue par la méthode de Joback-Reid .

Le Tableau IV.3.13 et IV.3.14 montrent les résultats détaillés de la corrélation des données pour le cas de l'enthalpie optimisée juste pour illustrer. Alors que le Tableau IV.3.15 montrent les résultats du même cas mais pour une optimisation globale qui considère tous les points ensemble qui donne une erreur globale de 24.81%.

#### **IV.4.5. Coefficient d'activité et paramètre d'interaction**

Le modèle choisi et utilisé dans ce travail est basé sur l'approche thermodynamique incluant le coefficient d'activité  $\gamma$  et qui contient le paramètre d'interaction  $A_{21}$  qui sont liés aux conditions opératoires (T et P) et ainsi sont aussi liés à la densité du solvant (CO<sub>2</sub> supercritique dans notre cas). Les résultats de leurs variations sont bien illustrée dans les figures IV.10 et IV.11. On peut très bien voir que le coefficient d'activité et le paramètre  $A_{21}$  diminuent en augmentant la pression et en augmentant la densité. Aussi la variation de  $A_{21}$  en fonction de la densité est presque linéaire pour chaque isotherme ce qui est très intéressant comme résultat.

Tableau IV.3.13 : Résultats détaillés de la corrélation pour 308 K ( $\Delta H_2^f$  optimisée).

| T (K) | P (bar) | $y_{2exp}$ | $d$ (mol/cm <sup>3</sup> ) | $\ln y_2$ | $\Delta H_F/RT_m(T_m/T-1)$ | $\gamma$ | $\ln \gamma$ | $(\ln \gamma)_{cal}$ | $A_{21}$ | $\gamma_{cal}$ | erreur   | $y_{2cal}$ | AARD     |
|-------|---------|------------|----------------------------|-----------|----------------------------|----------|--------------|----------------------|----------|----------------|----------|------------|----------|
| 308   | 120     | 1,30E-06   | 0,017499                   | -13,55    | 3,382                      | 26128,7  | 10,17        | 10,20                | 10,20    | 26916,3        | 9,08E-04 | 1,26E-06   | 2,93E-02 |
| 308   | 150     | 2,40E-06   | 0,018574                   | -12,94    | 3,382                      | 14153,1  | 9,55         | 9,66                 | 9,66     | 15783,9        | 1,33E-02 | 2,15E-06   | 1,03E-01 |
| 308   | 180     | 3,60E-06   | 0,019314                   | -12,53    | 3,382                      | 9435,4   | 9,15         | 9,22                 | 9,22     | 10157,5        | 5,86E-03 | 3,34E-06   | 7,11E-02 |
| 308   | 210     | 4,80E-06   | 0,019889                   | -12,25    | 3,382                      | 7076,5   | 8,86         | 8,87                 | 8,87     | 7173,5         | 1,88E-04 | 4,74E-06   | 1,35E-02 |
| 308   | 240     | 6,10E-06   | 0,020365                   | -12,01    | 3,382                      | 5568,4   | 8,62         | 8,62                 | 8,62     | 5559,6         | 2,53E-06 | 6,11E-06   | 1,59E-03 |
| 308   | 270     | 7,40E-06   | 0,020774                   | -11,81    | 3,382                      | 4590,2   | 8,43         | 8,46                 | 8,46     | 4728,5         | 9,08E-04 | 7,18E-06   | 2,93E-02 |
| 308   | 300     | 8,80E-06   | 0,02113                    | -11,64    | 3,382                      | 3859,9   | 8,25         | 8,39                 | 8,39     | 4413,4         | 2,06E-02 | 7,70E-06   | 1,25E-01 |

Tableau IV.3.14: Résultats détaillés de la corrélation pour 318 K ( $\Delta H_2^f$  optimisée).

| T (K) | P (bar) | $y_2$    | $d$ (mol/cm <sup>3</sup> ) | $\ln y_2$ | $\Delta H_F/RT_m(T_m/T-1)$ | $\gamma$ | $\ln \gamma$ | $(\ln \gamma)_{cal}$ | $A_{21}$ | $\gamma_{cal}$ | erreur   | $y_{2cal}$ | AARD     |
|-------|---------|----------|----------------------------|-----------|----------------------------|----------|--------------|----------------------|----------|----------------|----------|------------|----------|
| 318   | 120     | 1,00E-06 | 0,01502217                 | -13,82    | 2,950                      | 52364,2  | 10,86        | 10,86                | 10,86    | 52402,6        | 5,38E-07 | 9,99E-07   | 7,33E-04 |
| 318   | 150     | 2,20E-06 | 0,01691801                 | -13,03    | 2,950                      | 23801,9  | 10,07        | 10,04                | 10,04    | 23009,6        | 1,11E-03 | 2,28E-06   | 3,44E-02 |
| 318   | 180     | 5,80E-06 | 0,01798011                 | -12,06    | 2,950                      | 9028,3   | 9,10         | 9,35                 | 9,35     | 11523,1        | 7,64E-02 | 4,54E-06   | 2,17E-01 |
| 318   | 210     | 8,90E-06 | 0,01873688                 | -11,63    | 2,950                      | 5883,6   | 8,68         | 8,79                 | 8,79     | 6581,6         | 1,41E-02 | 7,96E-06   | 1,06E-01 |
| 318   | 240     | 1,22E-05 | 0,01933253                 | -11,31    | 2,950                      | 4292,1   | 8,36         | 8,36                 | 8,36     | 4287,4         | 1,22E-06 | 1,22E-05   | 1,11E-03 |
| 318   | 270     | 1,57E-05 | 0,01982764                 | -11,06    | 2,950                      | 3335,3   | 8,11         | 8,06                 | 8,06     | 3185,4         | 2,02E-03 | 1,64E-05   | 4,71E-02 |
| 318   | 300     | 1,94E-05 | 0,020247                   | -10,85    | 2,950                      | 2699,2   | 7,90         | 7,90                 | 7,90     | 2699,2         | 2,49E-12 | 1,94E-05   | 1,58E-06 |

Tableau IV.3.15: Résultats détaillés de la corrélation pour tous les points ( $\Delta H_2^f$  optimisée).

| T (K) | P (bar) | y <sub>2exp</sub> | d (mol/cm <sup>3</sup> ) | ln y <sub>2</sub> | $\Delta H_F/RT_m(T_m/T-1)$ | $\gamma$ | ln $\gamma$ | (ln $\gamma$ ) <sub>cal</sub> | A <sub>21</sub> | $\gamma_{cal}$ | y <sub>2cal</sub> | AARD     |
|-------|---------|-------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|----------|-------------|-------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|----------|
| 308   | 120     | 1,30E-06          | 0,0175                   | -13,55            | 5,1803                     | 4328,01  | 8,373       | 10,167                        | 10,167          | 26020,6        | 2,16E-07          | 8,34E-01 |
| 308   | 150     | 2,40E-06          | 0,0186                   | -12,94            | 5,1803                     | 2344,34  | 7,760       | 8,848                         | 8,848           | 6958,4         | 8,09E-07          | 6,63E-01 |
| 308   | 180     | 3,60E-06          | 0,0193                   | -12,53            | 5,1803                     | 1562,89  | 7,354       | 7,809                         | 7,809           | 2463,3         | 2,28E-06          | 3,66E-01 |
| 308   | 210     | 4,80E-06          | 0,0199                   | -12,25            | 5,1803                     | 1172,17  | 7,067       | 7,051                         | 7,051           | 1154,4         | 4,87E-06          | 1,54E-02 |
| 308   | 240     | 6,10E-06          | 0,0204                   | -12,01            | 5,1803                     | 922,36   | 6,827       | 6,574                         | 6,574           | 716,1          | 7,86E-06          | 2,88E-01 |
| 308   | 270     | 7,40E-06          | 0,0208                   | -11,81            | 5,1803                     | 760,33   | 6,634       | 6,377                         | 6,377           | 588,1          | 9,57E-06          | 2,93E-01 |
| 308   | 300     | 8,80E-06          | 0,0211                   | -11,64            | 5,1803                     | 639,36   | 6,460       | 6,460                         | 6,460           | 639,4          | 8,80E-06          | 8,82E-07 |
| 318   | 120     | 1,00E-06          | 0,0150                   | -13,82            | 4,5662                     | 10397,62 | 9,249       | 10,352                        | 10,352          | 31332,3        | 3,32E-07          | 6,68E-01 |
| 318   | 150     | 2,20E-06          | 0,0169                   | -13,03            | 4,5662                     | 4726,19  | 8,461       | 9,037                         | 9,037           | 8404,3         | 1,24E-06          | 4,38E-01 |
| 318   | 180     | 5,80E-06          | 0,0180                   | -12,06            | 4,5662                     | 1792,69  | 7,491       | 7,984                         | 7,984           | 2932,8         | 3,55E-06          | 3,89E-01 |
| 318   | 210     | 8,90E-06          | 0,0187                   | -11,63            | 4,5662                     | 1168,27  | 7,063       | 7,194                         | 7,194           | 1331,5         | 7,81E-06          | 1,23E-01 |
| 318   | 240     | 1,22E-05          | 0,0193                   | -11,31            | 4,5662                     | 852,26   | 6,748       | 6,668                         | 6,668           | 786,5          | 1,32E-05          | 8,36E-02 |
| 318   | 270     | 1,57E-05          | 0,0198                   | -11,06            | 4,5662                     | 662,27   | 6,496       | 6,404                         | 6,404           | 604,4          | 1,72E-05          | 9,58E-02 |
| 318   | 300     | 1,94E-05          | 0,0202                   | -10,85            | 4,5662                     | 535,96   | 6,284       | 6,404                         | 6,404           | 604,2          | 1,72E-05          | 1,13E-01 |
| 328   | 120     | 7,00E-07          | 0,0116                   | -14,17            | 3,9895                     | 26440,89 | 10,183      | 10,531                        | 10,531          | 37454,6        | 4,94E-07          | 2,94E-01 |
| 328   | 150     | 2,00E-06          | 0,0149                   | -13,12            | 3,9895                     | 9254,31  | 9,133       | 9,220                         | 9,220           | 10098,1        | 1,83E-06          | 8,36E-02 |
| 328   | 180     | 7,60E-06          | 0,0165                   | -11,79            | 3,9895                     | 2435,34  | 7,798       | 8,157                         | 8,157           | 3486,5         | 5,31E-06          | 3,01E-01 |
| 328   | 210     | 1,38E-05          | 0,0175                   | -11,19            | 3,9895                     | 1341,20  | 7,201       | 7,341                         | 7,341           | 1541,5         | 1,20E-05          | 1,30E-01 |
| 328   | 240     | 2,12E-05          | 0,0182                   | -10,76            | 3,9895                     | 873,05   | 6,772       | 6,772                         | 6,772           | 872,8          | 2,12E-05          | 2,54E-04 |
| 328   | 270     | 2,94E-05          | 0,0188                   | -10,43            | 3,9895                     | 629,54   | 6,445       | 6,450                         | 6,450           | 632,9          | 2,92E-05          | 5,27E-03 |
| 328   | 300     | 3,83E-05          | 0,0193                   | -10,17            | 3,9895                     | 483,25   | 6,181       | 6,376                         | 6,376           | 587,7          | 3,15E-05          | 1,78E-01 |
| 338   | 120     | 4,00E-07          | 0,0210                   | -14,73            | 3,4470                     | 79604,09 | 11,285      | 10,702                        | 10,702          | 44461,2        | 7,16E-07          | 7,90E-01 |
| 338   | 150     | 1,60E-06          | 0,0223                   | -13,35            | 3,4470                     | 19901,02 | 9,899       | 9,398                         | 9,398           | 12069,2        | 2,64E-06          | 6,49E-01 |
| 338   | 180     | 7,70E-06          | 0,0237                   | -11,77            | 3,4470                     | 4135,28  | 8,327       | 8,327                         | 8,327           | 4135,5         | 7,70E-06          | 5,86E-05 |
| 338   | 240     | 3,20E-05          | 0,0264                   | -10,35            | 3,4470                     | 995,05   | 6,903       | 6,884                         | 6,884           | 976,5          | 3,26E-05          | 1,90E-02 |
| 338   | 270     | 4,73E-05          | 0,0277                   | -9,96             | 3,4470                     | 673,18   | 6,512       | 6,512                         | 6,512           | 673,0          | 4,73E-05          | 3,05E-04 |
| 338   | 300     | 6,12E-05          | 0,0284                   | -9,70             | 3,4470                     | 520,29   | 6,254       | 6,372                         | 6,372           | 585,4          | 5,44E-05          | 1,11E-01 |

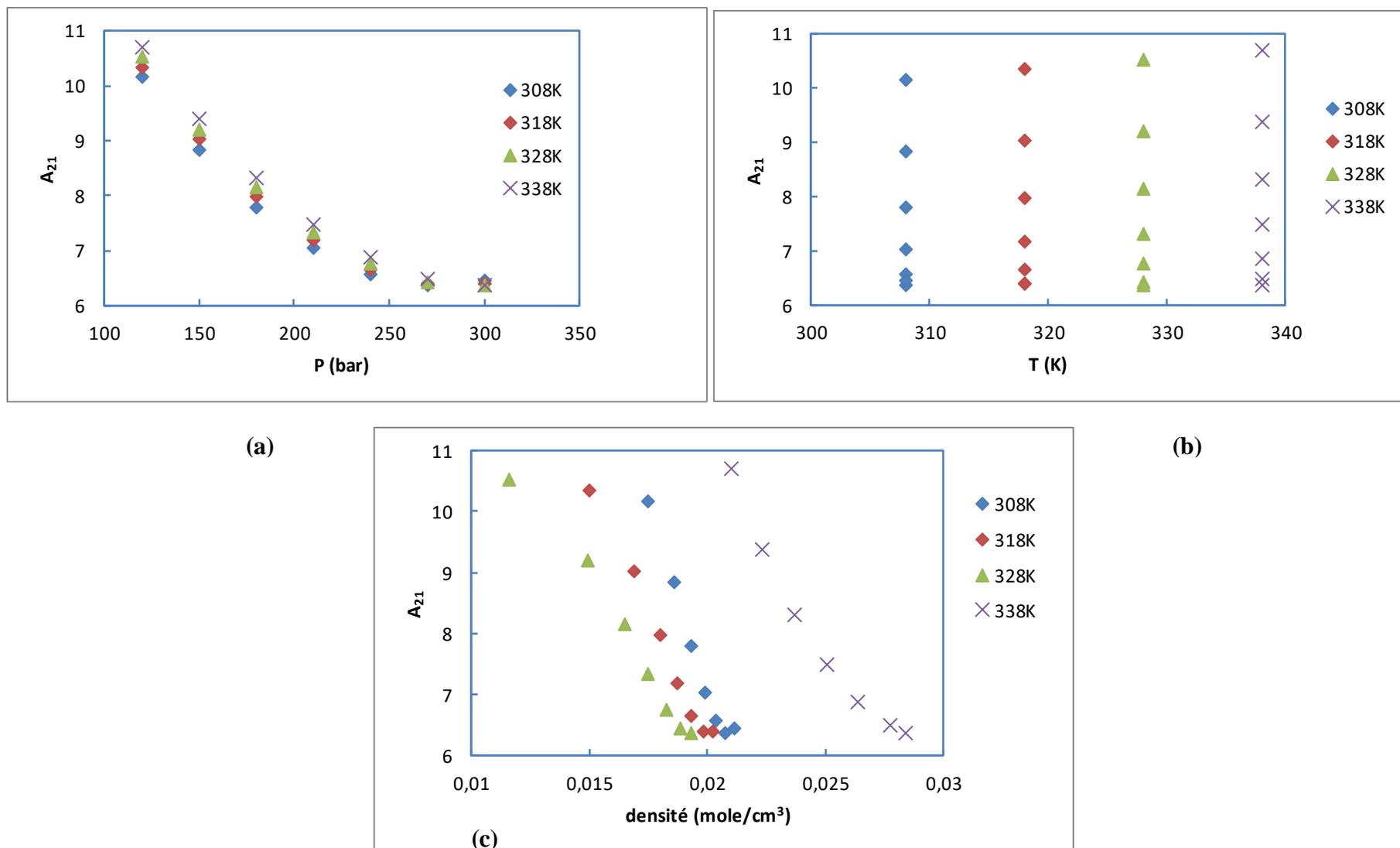


Figure IV.10 : Variation du paramètre d'interaction  $A_{21}$  en fonction de : (a) pression ; (b) température ; (c) densité du fluide supercritique.

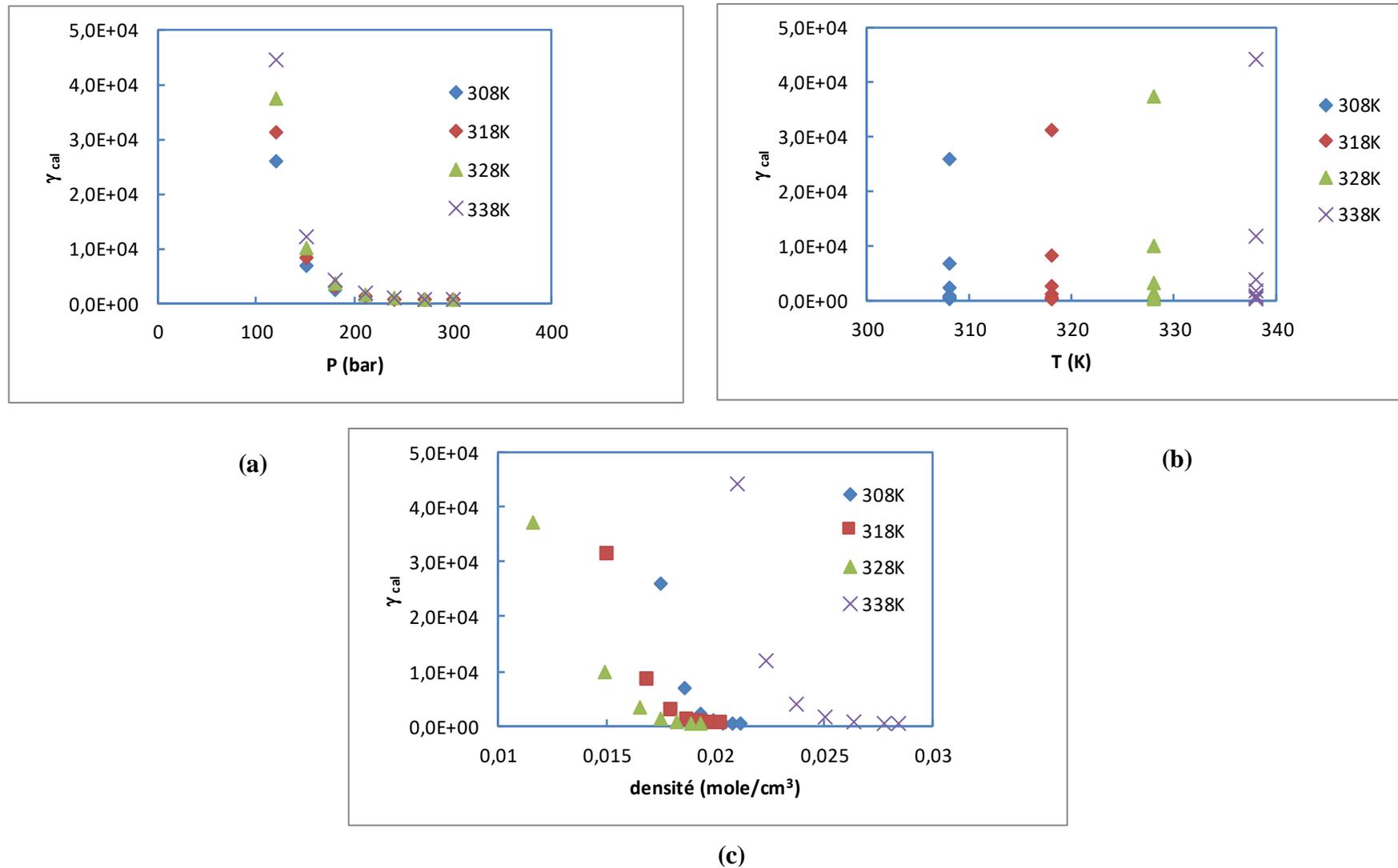


Figure IV.11 : Variation du coefficient d'activité  $\gamma$  en fonction de : (a) pression ; (b) température ; (c) densité du fluide supercritique.

# **Conclusion générale**

### Conclusion générale

Dans ce travail, nous nous sommes intéressé à modéliser la solubilité dans le dioxyde de carbone supercritique d'une molécule agissant contre le COVID- 19 qui est le Montelukast.

Le modèle considéré ici est issu de l'approche thermodynamique basé sur le coefficient d'activité incluant le modèle de Margules modifié.

L'indisponibilité des propriétés physiques comme l'enthalpie de fusion qui est indispensable à l'utilisation de ce type de modèles nous a permis de faire appel aux différentes méthodes d'estimation publiées par les différents chercheurs et nous avons choisi deux méthodes de la littérature qui sont la méthode Joback-Reid et la méthode Jain-Yalkowsky. Ces deux méthodes utilisent la structure chimique de la molécule.

L'effet de l'estimation de l'enthalpie de fusion a été étudié et discuté. Aussi la considération de l'enthalpie de fusion comme paramètre à optimiser a été testé et discuté.

Les résultats obtenus sont en bon accord avec ceux de la littérature. L'erreur globale obtenue est très acceptable et permet d'avoir une tendance linéaire entre la solubilité (fraction molaire) calculée et expérimentale pour toutes les corrélations considérées.

La variation du coefficient d'activité ainsi que celle du paramètre d'interaction avec la température, la pression et la densité est faite. Les résultats montrent que ces deux paramètres diminuent avec l'augmentation de la densité.

Enfin, ce travail nous a permis d'acquérir plusieurs connaissances concernant la technologie des fluides supercritiques, thermodynamique des équilibres de phase, l'approche de la modélisation par une équation basé sur le coefficient d'activité, les méthodes de contributions de groupes, nécessité des propriétés thermo-physiques estimées, utilisation d'un outil de calcul simple, ....etc.

# **Bibliographie**

## Bibliographie

---

- [1] Laurène Lesoin, “Formation de liposomes par un procédé innovant utilisant le fluide supercritique”, Thèse de doctorat en Génie des procédés, Université Paul Cézanne Aix-Marseille III, 2011.
- [2] Caroline Mathieu, “Le dioxyde de carbone supercritique : un fluide prometteur dans la formulation pharmaceutique”, Thèse Etat de Docteur en Pharmacie, Université Henri Poincaré-Nancy 1, 2012.
- [3] Hannay J.B., Hogarth J, “On the solubility of solids in gases”, Proceedings of the Royal Society of London, 29, 1879, 324.
- [4] Tony Clifford, “Fundamentals of supercritical fluids”, Oxford University Press, New York, 1989.
- [5] Jitaru M., Lowy D. A., Toma M., Toma B. C., Oniciu L. “Electrochemical reduction of carbon dioxide on flat metallic cathodes”, Journal of Applied Electrochemistry, 27, 1997, 875-989.
- [6] Zermane Ahmed, “Etude de l'extraction supercritique application aux systèmes agroalimentaires”, Thèse de doctorat, Université Mentouri de Constantine, 2010.
- [7] Sébastien Papetn, “Etude de la synthèse de matériaux inorganiques en milieu CO<sub>2</sub> supercritique. Application à l'élaboration de membranes minérales de filtration tangentielle”, Thèse de doctorat, Université Montpellier 2, 2000.
- [8] Cyril Dufour, “Le fractionnement supercritique appliqué à des composés d'intérêt industriel”, Thèse de doctorat, Université Montpellier 2, 2017.
- [9] Lacroix-Desmazes. P, “Polymères et CO<sub>2</sub> supercritique”, Polymères et éco-conception, 2017, 422-423.
- [10] Bensebia Ouahida, “Extraction supercritique des huiles essentielles : détermination expérimentale et modélisation”, Thèse de doctorat, Université Houari Boumediene, 2009.
- [11] Douard Lorelei, Fumery Jules, “Utilisation du CO<sub>2</sub> supercritique dans le procédé de cuisson Kraft”, Veille Technologique et Intelligence Economique, 2017.
- [12] Bensissi Karima, “Les fluides supercritiques à votre service”, Un point sur n° 13, 364-366 JUILLET 5, Juin-Juillet-août, 2012.

- [13] Galy.J, Sawada.K, Fournel. B, Lacroix-Desmazes. P, Lagerge.S and Persin.M, “Decontamination of solid substrates using supercritical carbon dioxide - application with trade hydrocarbonated surfactants”, *Journal of Supercritical Fluids*, 42, 2007, 69-79.
- [14] Abd El-Fatah.S, Goto.M, Kodama.A and Hirose.T, “Supercritical fluid extraction of hazardous metals from CCA wood”, *The Journal of Supercritical Fluids*, 28, 2004, 21-27.
- [15] Nguyen.K, Barton.P and Spencer. J. S, “Supercritical carbon dioxide extraction of vanilla”, *The Journal of Supercritical Fluids*, 4, 1991, 40-46.
- [16] Calvo.L, Muguerza. B and Cienfuegos-Jovellanos. E, “Microbial inactivation and butter extraction in a cocoa derivative uses high pressure CO<sub>2</sub>”, *The Journal of Supercritical Fluids*, 42, 2007, 80-87.
- [17] Mishima. k, “Biodegradable particle formation for drug and gene delivery using supercritical fluid and dense gas”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60, 2008, 411-432.
- [18] Shieh.E, Paszczynski. A, Wai. C. M, Lang. Q and Crawford. R. L, “Sterilization of bacillus pumilus spores using supercritical fluid carbon dioxide containing various modifier solutions”, *Journal of Microbiological Methods*, 76, 2009, 247-252.
- [19] Reverchon. E, Cleofe Volpe.M and Caputo.G, “Supercritical fluid processing of polymers: composite particles and porous materials elaboration”, *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 7, 2003, 391-397.
- [20] Shimoyama.Y, Ogata.Y, Ishibashi.R and Iwai.Y, “Drying processes for preparation of titania aerogel using supercritical carbon dioxide”, *Chemical Engineering Research and Design*, 88, 2010, 1427-1431.
- [21] De Giorgi. M. R, Cadoni.E, Maricca.D and Piras.A, “Dyeing polyester fibres with disperse dyes in supercritical CO<sub>2</sub>”, *Dyes and Pigments*, 45, 2000, 75-79.
- [22] Bermejo. M. D and Cocero. M. J, “Supercritical water oxidation: A technical review”, *AIChE Journal*, 52, 2006, 3933-3951.
- [23] Alexis Devaux, “Les différents impacts de la COVID-19 sur l'activité des services d'urgences (Etude rétrospective dans le département de médecine d'urgences de Marseille) ”, Thèse Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine, Aix- Marseille université, 2020.
- [24] Hui. D.S, Azhar .E.I, Madani. T.A, Ntoumi.F, Kock.R, Dar. O, Ippolito. G, McHugh T.D, Memish.Z.A, Drosten.C et al., “The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel

## Bibliographie

---

coronaviruses to global health-The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China”, *Int. J. Infect. Dis.*, 91, 2020, 264–266.

[25] Rapport de situation 51 / Organisation mondiale de la santé, 11/03/2020 [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur:[https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57\\_10](https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10).

[26] Hossain. J, Kuddus.R, Rahman.S.M.A, “Knowledge, Attitudes, and Behavioral Responses Toward COVID-19 During Early Phase in Bangladesh: A Questionnaire-Based Study”, *Asia Pac. J. Public Heal*, 33, 2021, 141-144.

[27] Coronavirus Update (Live): 96,095,456 Cases and 2,051,742 Deaths from COVID-19 Virus Pandemic-Worldometer. Available online: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed on 19 January 2021).

[28] TakimSarker. Md, Fuad Hasan. A. Q, Oliullah Rafi. Md, Jamal Hossain. Md, Abd El-Mageed. H. R, Elsapagh. Reem M, Raffaele .C, and Bin Emran.T," A comprehensive overview of the newly emerged COVID-19 pandemic: Features, Origin, Genomics, Epidemiology, Treatment, and Prevention", *Biologics*,1, 2021, 357-383.

[29] Yin. W, Mao. C, Luan. X, Shen. D.D, Shen .Q, Su.H, Wang. X, Zhou. F, Zhao. W, Gao. M, et al., “Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir”, *Science*, 368, 2020, 1499-1504.

[30] Leung.N.H.L, Chu. D.K.W, Shiu.E.Y.C, Chan. K. H, McDevitt. J.J, Hau.B.J.P, Yen.H. L, Li. Y, Ip. D.K.M, Peiris.J.S.M, et al.,“Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks”, *Nat. Med*, 26, 2020, 676-680.

[31] Chen. N, Zhou.M, Dong.X, Qu. J, Gong. F, Han.Y, Qiu.Y, Wang.J, Liu.Y, Wei. Y, et al., “Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study”, *Lancet*, 395, 2020, 507-513.

[32] Hossain, J, Ahmmed, F, Rahman, S.A, Sanam, S, Bin Emran, T, Mitra, S, “Impact of online education on fear of academic delay and psychological distress among university students following one year of COVID-19 outbreak in Bangladesh”, *Heliyon*, 7, 2021, e07388.

## Bibliographie

---

- [33] Organisation mondiale de la santé, Nouveau coronavirus (2019-nCoV): conseils au grand public ; <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/advice-for-public> Consulté le 30/06/2020
- [34] Zhu. N, et al., “ A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019”, *N Engl J Med*, 382, 2020, 727-733.
- [35] Chen.Y, Liu.Q, Guo.D, “Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis”, *J. Med. Viro*, 92, 2020, 418-423.
- [36] Cascella.M, Rajnik. M, Cuomo. A, Dulebohn. S.C, Di Napoli.R, “Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus”. In *Stat Pearls*; Stat Pearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2020.
- [37] Hassan. S.A.; Sheikh. F.N, Jamal. S, Ezeh. J.K, Akhtar.A, “ Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment”, *Cureus*,12, 2020, e7355.
- [38] Coronaviridae - Virus à ARN à sens positif - Virus à ARN à sens positif (2011) - ICTV [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur:[https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna\\_viruses/222/coronaviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae),
- [39] Hediye-bag derya, “ Définition d’un cas COVID ambulatoire par le biais d’une étude narrative et d’une étude typologique d’une cohorte de 1 500 patients ambulatoires”, Thèse pour le diplôme d’état de docteur en médecine, Université de versaillessaint-quentin-en-yvelines U F R simoneveil - santé, 2021.
- [40] Wu. F, Zhao. S, Yu. B, Chen. Y. M, Wang.W, Song.Z. G, Hu.Y, Tao.Z. W, Tian.J. H, Pei.Y.Y, et al., “A new coronavirus associated with human respiratory disease in China”, *Nature*, 579, 2020, 265-269.
- [41] FAN.Y, ZHAO.K, SHI. Z.L, et al., “Bat coronaviruses in China”; *Viruses*, 11, 2019, no 3, 210.
- [42] CHAPITRE38\_CORONAVIRUS\_TVM2019.pdf [Internet]. [Cité 26 nov 2020] Disponible sur: [https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/CHAPITRE38\\_CORONAVIRUS\\_TVM2019.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf)

- [43] CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>
- [44] Dantiny SAKO, "Perception du personnel socio-sanitaire et de la population de la commune iv du district de bamako-mali sur le vaccin contre la covid-19", Master en Santé Publique, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, 2021.
- [45] Covid-19 : Alpha, Beta, Gamma..., quels sont les nouveaux noms des variants ? LeMonde.fr [Internet]. 1 juin 2021 [cité 25 juin 2021]; Disponible sur: [https://www.lemonde.fr/planete/article/2021/06/01/covid-19-quels-sont-les-nouveauxnoms-des-variants\\_6082332\\_3244.html](https://www.lemonde.fr/planete/article/2021/06/01/covid-19-quels-sont-les-nouveauxnoms-des-variants_6082332_3244.html)
- [46] Hanna. R, Dalvi. S, Sălăgean. T, Pop.I.D, Bordea. I.R, Benedicenti. S. "Understanding COVID-19 pandemic: molecular mechanisms and potential therapeutic strategies. An Evidence-Based Review ", J. Inflamm. Res,14 , 2021, 13-56.
- [47] Interactions médicamenteuses et traitement proposés et à l'essai dans le traitement COVID-19, [https://sfpt-fr.org/images/covid19/IAM\\_et\\_traitements\\_du\\_COVID.pdf](https://sfpt-fr.org/images/covid19/IAM_et_traitements_du_COVID.pdf)
- [48] Sajadian, S.A , Saadati Ardestani.N , Jouyban .A, "Solubility of montelukast (as a potential treatment of COVID -19) in supercritical carbon dioxide: Experimental data and modeling", Journal of Molecular Liquids, 349, 2022, 118219.
- [49] Bussièrès, Jean-François, "À la recherche du temps perdu! ", Pharmactuel, 36, 2003, 8-9.
- [50] Muhammad .Q.A , David .D.K, "The association between obesity and poor outcome after COVID-19 indicates a potential therapeutic role for montelukast", Medical Hypotheses, 143 , 2020, 109883.
- [51] Ihaku.D, Cameron.L, Suzuki.M, Molet. S, Martin. J, Hamid. Q. "Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, inhibits the late airway response to antigen, airway eosinophilia, and IL-5-expressing cells in Brown Norway rats". J Allergy Clin Immunol , 104, 1999, 6,1147-54.
- [52] Schad. C, Gentile. D, Patel. A, Koehrsen. J, Schaffner .T, Skoner .D.P, "Effect of montelukast on pro-inflammatory cytokine production during naturally acquired viral

upper respiratory infections (VURIS) in adults”. J Allergy Clin Immunol, 121, 2008, 2, S74.

[53] Wu. C, Liu. Y, Yang. Y, et al., “Analysis of therapeutic targets for SARS CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods”. Acta Pharm Sin B, 10, 2020, 5,766-788.

[54] Irwin .J.J, Sterling. T, Mysinger. M.M, Bolstad. E.S, Coleman. R.G, “ Zinc: a free tool to discover chemistry for biology”. J Chem Inf Model, 52, 2012, 7, 1757-68.

[55] Farag .A, Wang. P, Ahmed. M, Sadek. H, “Identification of FDA approved drugs targeting COVID-19 virus by structure-based drug repositioning (Pre-print)”, ChemRxiv 2020.

[56] Bezzaze Hassina, “Modélisation Thermodynamique des Equilibres de Phases à Haute Pression”, Thèse doctorat, 2012.

[57] Nasri Loubna, “Contribution à l’étude de la solubilité des solides dans les fluides supercritiques : base de données et modèles à base de densité”, Thèse doctorat, Université constantine 3 salah boubnider, 2014.

[58] Boukhalfa Nora , “Validation d’un modèle thermodynamique pour les électrolytes dans des solution aqueuses et mélange de solvants”, Thèse doctorat, Université Mentouri de Constantine, 2006.

[59] Baptiste Bouillot, “Introduction aux Méthodes Thermodynamiques pour le génie des procédés ”, Mines Saint-Etienne, Version 2020-2021.

[60] Sauceau Martial, “Mesure et modélisation de la solubilité de composé solides dans des fluides supercritiques : application à la génération de poudres ”, Thèse de doctorat, l’École des Mines d’Albi-Carmaux, 2001.

[61] Brice Calvignac, “Mis au point de Méthodes de caractérisation de binaires en milieu CO2 supercritiques et Modélisation des propriétés physique et thermodynamiques mesurées ”, Thèse doctorat, l’école National supérieure des mines de Paris, 2009.

[62] Prausnitz.J.M, Lichtenthaler.R.N, Azevedo.E.G, “Chapter 5: fugacities in gas mixtures. Molecular Thermodynamics of Fluid Phase Equilibria”, third ed. Prentice-Hall, Upper Saddle River, NJ., 1999.

[63] Cabral. V.F, Santos. W.L.F, Muniz. E.C, Rubira. A.FCardozo-Filho.L, “Correlation of dye solubility in supercritical carbon dioxide”, J. of Supercritical Fluids, 40, 2007, 163-169.

[64] Akash Jain, “Estimation of Melting Points of Organic Compounds”, These doctorat en Pharmaceutical, The University of Arizona, 2005.

[65] Mazouzi Aziza et Noui Chahira, “Méthode de prédication des propriétés physique et thermodynamiques des composes organiques purs basées sur le concept des interactions binaires des groupes organiques fonctionnels ”, Mémoire de Master, Université Kasdi Marbah Ouargle, 2013.

[66] Akash .J, Gang .Y, and Samuel. H. Y, “Estimation of Melting Points of Organic Compounds”, Ind.Eng. Chem. Res, 43, 2004, 7618-7621.

[67] Joback .K. G, Reid R. C, “Estimation of Pure-Component Properties from Group-Contributions”, Chem. Eng. Commun, 57, 1987, 233-243.

[68] Chenyang .S, Thomas. B. B, “JRgui: A Python Program of Joback and Reid Method”, ACS Omega, 2, 2017, 8682-8688.

[69] <https://www.freepng.fr/telecharger/la-drogue,59.html>

[70] Hamlaoui Bochra, Ghalem Samira, “Représentation de la solides dans les fluides supercritiques par un modèle base sur la théorie du liquide étendu « expanded liquide »”, mémoire de Master, Université de Constantine 3, 2019.

**Résumé :**

Les fluides supercritiques (FSC) font l'objet de plusieurs travaux de recherche au cours de ces dernières années. Parmi les fluides supercritiques étudiés, le dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ) est le plus utilisé pour plusieurs raisons comme ses coordonnées critiques, sa non toxicité, son cout,... etc. La corrélation de la solubilité de deux systèmes binaires (Montelukast- $\text{CO}_2$  supercritique) est considéré dans ce travail par un modèle basé sur le coefficient d'activité plus précisément le modèle de Margules modifié.

Les résultats de ce travail montrent un bon accord entre la solubilité calculée et celle expérimentale. Les résultats ont également montré que l'enthalpie estimée n'affecte pas beaucoup la capacité corrélatrice du modèle considéré pour cette molécule. Aussi, les résultats ont montré que le coefficient d'activité et le paramètre d'interaction diminuent avec l'augmentation de la pression et de la densité.

**Mots-clés :** Solubilité ;  $\text{CO}_2$  supercritique ; Montelukast ; Modèle de Margules ; Contribution de groupe.

## ملخص:

أصبحت السوائل فوق الحرجة (SCF) موضوعًا هامًا للعديد من الأبحاث في السنوات الأخيرة. حيث يتم تقديم الاستخراج باستعمال السوائل فوق الحرجة بشكل متزايد كبديل للتقنيات التقليدية لاستخراج السوائل- الصلبة. من بين السوائل فوق الحرجة التي تمت دراستها، يعتبر ثاني أكسيد الكربون ( $CO_2$ ) الأكثر استخدامًا لعدة أسباب مثل إحدائياته الحرجة، و عدم سميته، و تكلفته، ... الخ ..

في هذا العمل تم النظر في الارتباط بين قابلية الذوبان في نظامين ثنائيين ( $Motelukast-CO_2$  فوق الحرج) من خلال نموذج يعتمد على معامل النشاط، وبشكل أكثر دقة نموذج Margules المعدل.

نتائج هذا العمل تظهر توافق جيد بين الذوبان المحسوب والتجريبي. أظهرت النتائج أيضًا أن المحتوى الحراري المقدر لا يؤثر بشكل كبير على السعة الارتباطية للنموذج المعتبر لهذا الجزيء. كما أظهرت النتائج أن معامل النشاط ومعامل التفاعل يتناقصان مع زيادة الضغط والكثافة.

**الكلمات المفتاحية:** الذوبان؛ ثاني أكسيد الكربون فوق الحرج، مونتيلوكاست، نموذج Margules، مساهمة المجموعة.

## Résumé :

Les fluides supercritiques (FSC) font l'objet de plusieurs travaux de recherche au cours de ces dernières années. Parmi les fluides supercritiques étudiés, le dioxyde de carbone ( $CO_2$ ) est le plus utilisé pour plusieurs raisons comme ses coordonnées critiques, sa non toxicité, son cout,... etc. La corrélation de la solubilité de deux systèmes binaires ( $Motelukast-CO_2$  supercritique) est considéré dans ce travail par un modèle basé sur le coefficient d'activité plus précisément le modèle de Margules modifié.

Les résultats de ce travail montrent un bon accord entre la solubilité calculée et celle expérimentale. Les résultats ont également montré que l'enthalpie estimée n'affecte pas beaucoup la capacité corrélative du modèle considéré pour cette molécule. Aussi, les résultats ont montré que le coefficient d'activité et le paramètre d'interaction diminuent avec l'augmentation de la pression et de la densité.

**Mots-clés :** Solubilité ;  $CO_2$  supercritique ; Montelukast ; Modèle de Margules ; Contribution de groupe.