

Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique
Université Abbes Laghrour Khenchela
Faculté Des Sciences Et De La Technologie
Département De Génie Industriel



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de Master
en
Génie des procédés de l'environnement

Intitulé

*Prédiction de la solubilité des
molécules pharmaceutiques en
utilisant UNIFAC PHARMA*

Fait par :

Nouar Nada Elraihan

Laouar Hadil

Dr. NOUAR Abderrahim

Pr. Nadjer zouhir

Dr. bahlouli Sief Eddin

Directeur du Mémoire

Président

Examineur

Promotion 2022/2023

Dédicaces

Je vais maintenant basculer vers la sphère privée et remercier mes proches :

Parce que la famille compte plus que tout, je les remercie tous du fond du cœur pour leur soutien. Je tiens à dédier ce travail à mes chers parents qui ont été toujours motivés à suivre ma carrière pendant toutes ces années d'études.

Je remercie chaleureusement mes frères Abd El Rahim, Zakaria, Ilyas, Imen et l'épouse de mon frère Abd El Rahim et ces fils pour leurs intarissables patience et qui m'ont toujours soutenu dans les moments difficiles et ont su me redonner l'espoir et le courage nécessaire pour poursuivre et finir mon travail. À ma grande famille, ainsi que tous mes amis, pour leur soutien permanent, pour leurs encouragements, et leur soutien moral tout au long de ma scolarité.

Je remercie enfin toutes les personnes qui ont interagis avec moi de près ou de loin par un sourire ou une parole bienveillante, m'ont permis de garder le moral tout au long de ces années de formation.



NADA EL RAIHAN

Dédicaces

Je vais maintenant basculer vers la sphère privée et remercier mes proches :

Parce que la famille compte plus que tout, je les remercie tous du fond du cœur pour leur soutien. Je tiens à dédier ce travail à mes chers parents qui ont été toujours motivés à suivre ma carrière pendant toutes ces années d'études.

Je remercie chaleureusement mes sœur ISRAA, AICHA , MALAK et aussi mon marie , et l'épouse de mes parent intarissables patience et qui m'ont toujours soutenu dans les moments difficiles et ont su me redonner l'espoir et le courage nécessaire pour poursuivre et finir mon travail.

À ma grande famille, ainsi que tous mes amis, pour leur soutien permanent, pour leurs encouragements, et leur soutien moral tout au long de ma scolarité.

Je remercie enfin toutes les personnes qui ont interagis avec moi de près ou de loin par un sourire ou une parole bienveillante, m'ont permis de garder le moral tout au long de ces années de formation.



HADIL

Remerciements

Dieu merci, si puissant, si grand, si généreux, si judicieux lui Qui nous a facilité le chemin et nous a béni de courage pour réaliser ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à Mr. NOUAR Abderrahim notre directeur de mémoire, qui tout au long de ce travail, nous a suivi et encouragé. Nous tenons à le remercier pour son infinie patience et pour ses grands efforts pendant toute la réalisation de ce travail.

Mes remerciements vont également aux membres du jury Pr. Nadjer zouhir et Dr. bahlouli Sief Eddin qui m'ont fait l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail, ainsi que toute l'équipe administrative et scientifique du département de génie industrielle, Université de Khenchela.

Enfin, nous remercions tous ceux ou celles qui, de près ou de loin, nous ont guidé et ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Résumé

Ce mémoire est consacré à la prédiction de la solubilité de produit pharmaceutique, propriété importante dans les procédés du génie chimique et pharmaceutique, les études portant sur la prédiction de cette propriété ont permis le développement et l'ajustement de modèle mathématique. Un bon nombre de modèle existent, parmi lesquels le modèle de contribution de groupes Pharma Mod. UNIFAC. Nous avons choisi de tester la capacité de ce modèle à prédire et représenter les solubilités et les coefficients d'activité de deux molécules complexes telles que l'acide ascorbique, dans un certain nombre de solvants. Les résultats se sont avérés assez satisfaisants dans le cas de l'acide ascorbique dans des solvants comme les alcools.

Mots clés : équilibre liquide-solide, solubilité, Pharma Mod. UNIFAC, modélisation, coefficient d'activité.

Abstract

This dissertation is devoted to the prediction of the solubility of pharmaceutical product, significant property in the processes of chemical engineering and pharmaceutical, the studies relating to the prediction of this property allowed the development and the adjustment of mathematical model. A good number of models exist, among which the model of contribution of groups Pharma Mod. UNIFAC. We chose to test the capacity of this model to predict and represent solubilities and the activity coefficients of two complex molecules such as the ascorbic acid, in certain numbers of solvents. results proved rather satisfactory in the case of the ascorbic acidsolvents like alcohols.

Key words: sold-liquid equilibria, solubility, Pharma Mod. UNIFAC, modeling, activity coefficient.

ملخص

هذه الأطروحة مخصصة لتنبؤ بقابلية المنتجات الصيدلانية للذوبان ، وهي خاصية مهمة في عمليات الهندسة الكيميائية والصيدلانية ، وقد أتاحت الدراسات المتعلقة بالتنبؤ بهذه الخاصية تطوير و تعديل النماذج الرياضية . يوجد عدد كبير من النماذج ، من بينها نموذج مساهمة مجموعات Pharma Mod UNIFAC . لقد اخترنا اختبار قدرة هذا النموذج على التنبؤ و تمثيل قابلية الذوبان و معاملات النشاط لجزيئين معقدين مثل حمض الأسكوربيك ، في عدد من المذيبات . كانت النتائج مرضية تمامًا في حالة حمض الأسكوربيك في المذيبات مثل الكحول.

الكلمات المفتاحية : التوازن السائل - الصلب، الذوبان، Pharma Mod UNIFAC، النمذجة، معامل النشاط.

SOMMAIRE

Dédicaces.....	i
Dédicaces.....	ii
Remerciements.....	iii
Résumé.....	iv
Abstract.....	iv
ملخص.....	iv
SOMMAIRE.....	v
Nomenclature.....	ix
Liste des figures.....	xii
Liste des tableaux.....	xv
Introduction générale.....	1
Chapitre I : Partie bibliographique	
I.1 Introduction.....	3
I.2 La cristallisation.....	3
I-3 Équation d'équilibre.....	4
I-4 L'équilibre thermodynamique solide-liquide.....	6
I-5 la saturation.....	7
I-5-1 en chimie.....	7
I-5-2 En chimie physique.....	7
I-6 Solubilité.....	7
I-7 La méthode expérimentale.....	9
Étape 1 – Identifier une problématique et définir la méthode de recherche.....	10
Étape 2 – Formuler des hypothèses.....	10
Étape 3 – Lancer des expérimentations.....	11
Étape 4 – Analyser les résultats.....	12
Étape 5 – Apporter une conclusion.....	12

I-8 Conclusion	14
II.2.1.4 Le modèle NRTL-SAC.....	19
II.2.2 Modèles prédictifs	22
II.2.2.1 Le modèle UNIFAC et ses modifications	23
A- UNIFAC Original	23
B- UNIFACmodifié	24
II.2.2.2 Les modèles COSMO	25
II.2.2.3 Le modèle COSMO-SAC.....	25
II.3 Conclusion.....	30
Chapitre III : Modélisation de la solubilité de l'acide ascorbique	
III.1 Introduction.....	31
III.2 Equations du modèle.....	31
III.3 Extension des modèles de coefficient d'activité	33
III.3.1 Pharma modifié UNIFAC	33
III.3.2 Paramètres de volume et de surfac.....	33
III.4 Exemple de calcul du coefficient d'activité avec Pharma Mod.UNIFAC	35
III.5 Modélisation de la solubilité de l'acide ascorbique par Pharma ModUNIFA.....	39
III.5.1 Paramètres d'interaction acide ascorbique + solvant	39

III.5.1.1 Mélange acide ascorbique-eau.....	39
III.5.1.2 Mélange acide ascorbique-méthanol.....	40
III.5.1.3 Mélange acide ascorbique-éthanol.....	42
III.5.1.4 Mélange acide ascorbique- propanol-2.....	43
III.5.1.5 Mélange acide ascorbique-acétone.....	45
III.5.1.6 Mélange acide ascorbique-acétonitrile.....	47
III.5.1.7 Mélange acide ascorbique-éthyl-acétate.....	48
III.5.1.8 Mélange acide ascorbique-tetrahydrofurane.....	49
III.5.2 Résultats de modélisation pour l'acide ascorbique.....	51
III.5.3.1 solubilité de l'acide ascorbique dans l'eau.....	52
III.5.3.2 la solubilité de l'acide ascorbique dans le méthanol.....	56
III.5.3.3 la solubilité de l'acide ascorbique dans l'éthanol.....	59
III.5.3.4 la solubilité de l'acide ascorbique dans le propanol-2.....	62
III.5.3.5 la solubilité de l'acide ascorbique dans l'acétone.....	65
III.5.3.6 la solubilité de l'acide ascorbique dans l'acétonitrile.....	68
III.5.3.7 la solubilité de l'acide ascorbique dans l'éthyl-acétate.....	71
III.5.3.8 la solubilité de l'acide ascorbique dans le tetrahydrofurane.....	74
III.5 Conclusion	77
III.6.1 Discussion des résultats de la solubilité de la vitamine C.....	78
III.7 Conclusion et perspectives	79

Conclusion générale 80

Références Bibliographiques 81

Nomenclature

Symboles

f_2^0	Fugacité à l'état standard de la phase liquide Pa
$G_M \Delta_{s \rightarrow l}$	Enthalpie libre molaire de changement d'état (solide à liquide) $J.mol^{-1}$
$\Delta H_m a \rightarrow d$	Enthalpie molaire $J.mol^{-1}$
$\Delta H_t fus$	Enthalpie de fusion au point triple J
$\Delta S_m a \rightarrow d$	L'écart d'Entropie $J.K^{-1}$
$\Delta H_m fus$	Enthalpie molaire de fusion $J.mol^{-1}$
f_2^s	Fugacité du soluté dans la phase solide Pa
A	Coefficient de proportionnalité
A_{ij}	Paramètre d'interaction de WILSON (J/mole K)
C_{ji}^c et α_{ji}^c	Paramètres représente la valeur des paramètres à 0°C
C_{ji}^T et α_{ji}^T	Les paramètres leur dépendance avec la température
G^M	Energie libres du mélange (j/mole)
G^{id}	Energie idéale du mélange (j/mole)
K	Coefficient de partage
Q_k	Paramètre de surface
q_i	Paramètre de surface moléculaire de Van Der Waals
R_k	Paramètre de volume
r_i	Paramètre de volume moléculaire de Van Der Waals
R	Constante des gaz parfaits (j /mole K)
S	Représente la sursaturation en solution.
T	Température (K)
T_{pt}	Température du point triple (K)

V_i	Volume molaire à température donnée des constituants i purs (cm ³ /mole)
V_j	Volume molaire à température donnée des constituants j purs (cm ³ /mole)
V	Volume de la surface extérieur de groupe CH ₂ (cm ³ /mole)
X_i	Fraction molaire du constituant i
X_m	Fraction molaire de groupe m dans la solution
Z	number de coordination
Δg	Différence d'énergie (J/mole)
$\Delta h :$	Différence d'enthalpie (J/mole)
Δs	Différence d'entropie (J/mole. K)
ΔH_{pt}	Enthalpie du point triple (J/mole)
ΔC_p	Différence de capacité calorifique du liquide et du solide (J /mole k)
ΔV_p	Différence de volume du liquide et du solide (cm ³ /mole)
DEV	La déviation

Symboles grecs

γ_i	Coefficient d'activité du constituant i
α_{ji}	Caractérise la répartition non aléatoire des molécules j autour de la molécule centrale i
Θ	Paramètre de volume
Φ	Paramètre de surface
τ_{ij}	Paramètres d'interactions binaires
Γ_k	Coefficient d'activité résiduel du groupe k dans le mélange
$\Gamma_k^{(i)}$	Coefficient d'activité résiduel du groupe k dans le liquide pur i
ν_k^i	Nombre de groupes de type k dans une molécule de type i
Θ_m	Fraction de surface de groupe m
Ψ_{mn}	Facteur de Boltzmann correspondant au paramètre d'interaction entre les groupes n et m
μ_A^S	Potentiel chimique du cristal (j/mole)

μ_A^L	Potentiel chimique de la solution (j/mole)
F_A^S	Fugacité du cristal (atm)
f_A^L	Fugacité de la solution (atm)
S	à l'état solide

Liste des figures

Figure I.1: Courbe d'équilibre liquide-solide (solubilité).....	8
Figure II.1: Principe de base du modèle COSMO-SAC : a) les charges en surface de la molécule sont "éteintes", b) La molécule est insérée dans un conducteur parfait, c) Les charges de surface de la molécule sont restituée.....	28
Figure II.2 : σ -profile des molécules d'ibuprofène, d'acide benzoïque et d'acide salicylique.....	29
Figure III.1 Matrice des paramètres actuels pour Pharma Mod.UNIFAC.....	35
Figure III.2 : groupes dans le mélange binaire acide ascorbique- eau	40
Figure III.3 : groupes dans le mélange binaire acide ascorbique- méthanol	41
Figure III.4: groupes dans le mélange binaire acide ascorbique- éthanol	43
Figure III.5 : groupes dans le mélange binaire acide ascorbique- propanol-2	44
Figure III.6 : groupes dans le mélange binaire acide ascorbique- acétone	46
Figure III.7 : groupes dans le mélange binaire acide ascorbique- acétonitrile	47
Figure III.8 : groupes dans le mélange binaire acide ascorbique-éthyl-acétate	49
Figure III.9 : groupes dans le mélange binaire acide ascorbique- tetrahydrofurane	50
Figure III.10 : valeurs de coefficient d'activité γ de l' acide ascorbique dans l' eau en fonction de la température.....	56
Figure III.11 : valeurs expérimentales et calculés de la solubilité X de l' acide ascorbique dans l' eau en fonction de la température.....	57
Figure III.12 : valeurs de coefficient d'activité γ de l' acide ascorbique dans le méthanol en fonction de la température.....	60

Figure III.13 : valeurs de la solubilité X de l'acide ascorbique dans le méthanol en fonction de la température.....	62
Figure III.14 : valeurs de coefficient d'activité γ de l'acide ascorbique dans l'éthanol en fonction de la température.....	63
Figure III.15 : valeurs de la solubilité X de l'acide ascorbique dans l'éthanol en fonction de la température.....	65
Figure III.16 : valeurs du coefficient d'activité γ de l'acide ascorbique dans le propanol-2 en fonction de la température.....	66
III.17 : les différentes valeurs de la solubilité X de l'acide ascorbique dans le propanol-2 en fonction de la température.....	68
Figure III.18 : valeurs du coefficient d'activité γ de l'acide ascorbique dans l'acétone en fonction de la température.....	69
Figure III.19 : valeurs de la solubilité X de l'acide ascorbique dans l'acétone en fonction de la température.....	71
Figure III.20 : valeurs du coefficient d'activité γ de l'acide ascorbique dans l'acétonitrile en fonction de la température.....	72
Figure III.21 : valeurs de la solubilité (X) de l'acide ascorbique dans l'acétonitrile en fonction de la température.....	74
Figure III.22 : valeurs du coefficient d'activité γ de l'acide ascorbique dans l'éthyl- acétate en fonction de la température.....	75
Figure III.23 : valeurs de la solubilité X de l'acide ascorbique dans l'éthyl- acétate en fonction de la température.....	77
Figure III.24 : Les différents valeurs de coefficient d'activité (γ) de l'acide ascorbique dans le tetrahydrofurane en fonction de la température.....	78
Figure III.25 : Les différentes valeurs de la solubilité (X) de l'acide ascorbique dans le tetrahydrofurane en fonction de la température.....	78

Figure III.26 : La variation de la solubilité expérimentale de l'acide ascorbique dans différents solvants en fonction de la température.....79

Liste des tableaux

Tableau II.1 : Quelques paramètres d'interaction binaire utilisés pour la mise en œuvre d'UNIQUAC.....	18
Tableau II.2 : Quelques paramètres de structure à l'usage d'UNIQUAC.....	20
Tableau II.3 : Paramètres d'interaction binaire pour le modèle NRTL-SAC.....	23
Tableau III.1 : nombre du groupement ($v_k^{(i)}$) de type k dans la molécule (i).....	40
Tableau III.2 : paramètres de volume (R) et de surface (Q) des groupements dans le mélange acide ascorbique-eau	40
Tableau III.3 : paramètres d'interaction a_{mn} mélange entre groupements dans le mélange acide ascorbique-eau	40
Tableau III.4 : nombre du groupement ($v_k^{(i)}$) de type k dans la molécule (i).....	42
Tableau III.5 : paramètres de volume (R) et de surface (Q) des groupements dans le mélange acide ascorbique- méthanol	42
Tableau III.6 : paramètres d'interaction a_{mn} entre groupements dans le mélange acide ascorbique- méthanol	42
Tableau III.7 : nombre du groupement ($v_k^{(i)}$) de type k dans la molécule (i).....	43
Tableau III.8 : paramètres de volume (R) et de surface (Q) des groupements dans le mélange acide ascorbique-éthanol	43
Tableau III.9 : paramètres d'interaction a_{mn} entre groupements dans le mélange acide ascorbique- éthanol	44
Tableau III.10 : nombre du groupement ($v_k^{(i)}$) de type k dans la molécule (i).....	45
Tableau III.11 : paramètres de volume (R) et de surface (Q) des groupements dans le mélange acide ascorbique- propanol-2	45

Tableau III.12 : paramètres d'interaction a_{mn} entre groupements dans le mélange binaire acide ascorbique-propanol-2	45
Tableau III.13 : nombre du groupement ($v_k^{(i)}$) de type k dans la molécule (i).....	46
Tableau III.14 : paramètres de volume (R) et de surface (Q) des groupements dans le mélange acide ascorbique-acétone	46
Tableau III.15 : paramètres d'interaction a_{mn} entre groupements dans le mélange acide ascorbique-acétone	47
Tableau III.16 : nombre du groupement ($v_k^{(i)}$) de type k dans la molécule (i).....	48
Tableau III.17 : paramètre de volume (R) et de surface (Q) des groupements dans le mélange acide ascorbique-acétonitrile	48
Tableau III.18 : paramètres d'interaction a_{mn} entre groupements dans le mélange acide ascorbique-acétonitrile	48
Tableau III.19 : nombre du groupement ($v_k^{(i)}$) de type k dans la molécule (i).....	49
Tableau III.20 : paramètres de volume (R) et de surface (Q) des groupements dans le mélange acide ascorbique-éthyl-acétate	49
Tableau III .21 : paramètres d'interaction a_{mn} entre groupements dans le mélange acide ascorbique-éthyle-acétate	49
Tableau III.22 : nombre du groupement ($v_k^{(i)}$) de type k dans la molécule (i).....	51
Tableau III.23 : paramètre de volume (R) et de surface (Q) des groupements dans le mélange acide ascorbique- tetrahydrofurane	51
Tableau III.24 : paramètres d'interaction a_{mn} entre les différents groupements existant dans le mélange binaire acide ascorbique- tetrahydrofurane	51
Tableau III.25 : solubilité X_{exp} et coefficient d'activité γ_{exp} en fonction de la température de l' acide ascorbique dans l' eau	54
Tableau III.26 : paramètres d'interaction estimés de OHX avec les différents groupements du mélange acide ascorbique-eau	54

Tableau III.27 : valeurs expérimentales et calculées du coefficient d'activité γ de l' acide ascorbique dans l' eau en fonction de la température.....	55
Tableau III.28 : valeurs expérimentales et calculées de la solubilité X de l' acide ascorbique dans l' eau en fonction de la température.....	55
Tableau III.29 : solubilité X_{exp} et coefficient d'activité γ_{exp} en fonction de la température de l' acide ascorbique dans le méthanol	57
Tableau III.30 : paramètres d'interaction estimés de OHX avec les différents groupements du mélange acide ascorbique- méthanol	58
Tableau III.31 : valeurs expérimentales et calculées du coefficient d'activité γ de l' acide ascorbique dans le methanol en fonction de la température.....	58
Tableau III.32 : valeurs expérimentales et calculées de la solubilité X de l' acide ascorbique dans le méthanol en fonction de la température.....	59
Tableau III.33 : solubilité X_{exp} et coefficient d'activité γ_{exp} en fonction de la température de l' acide ascorbique dans l' éthanol	60
Tableau III.34 : paramètres d'interaction estimés de OHX avec les différents groupements de mélange acide ascorbique-éthanol	61
Tableau III.35 : valeurs expérimentales et calculées du coefficient d'activité γ de l' acide ascorbique dans l' éthanol en fonction de la température.....	61
Tableau III.36 : valeurs expérimentales et calculées de la solubilité X de l' acide ascorbique dans l' éthanol en fonction de la température.....	62
Tableau III.37 : solubilité X_{exp} et coefficient d'activité γ_{exp} en fonction de la température de l' acide acorbique dans le propanol-2	63
Tableau III.38 : paramètres d'interaction estimés de OHX avec les différents groupements du mélange acide ascorbique-propanol-2	64
Tableau III.39 : valeurs expérimentales et calculées du coefficient d'activité γ de l' acide ascorbique dans le propanol-2 en fonction de la température.....	64

Tableau III.40 : valeurs expérimentales et calculées de la solubilité X de l' acide ascorbique dans le propanol-2 en fonction de la température.....	65
Tableau III.41 : solubilité X_{exp} et coefficient d'activité γ_{exp} en fonction de la température de l' acide ascorbique dans l' acétone	66
Tableau III.42 : paramètres d'interaction estimés de OHX avec les différents groupements du mélange acide ascorbique-acétone	67
Tableau III.43 : valeurs expérimentales et calculées du coefficient d'activité γ de l' acide ascorbique dans l' acétone en fonction de la température.....	67
Tableau III.44 : valeurs expérimentales et calculées de la solubilité X de l' acide ascorbique dans l' acétone en fonction de la température.....	68
Tableau III.45 : solubilité X_{exp} et coefficient d'activité γ_{exp} en fonction de la température de l' acide ascorbique dans l' acétonitrile	69
Tableau III.46 : paramètres d'interaction estimés de OHX avec les différents groupements du mélange acide ascorbique-acétonitrile	70
Tableau III.47 : valeurs expérimentales et calculées du coefficient d'activité γ de l' acide ascorbique dans l' acétonitrile en fonction de la température.....	70
Tableau III.48 : valeurs expérimentales et calculées de la solubilité X de l' acide ascorbique dans l' acétonitrile en fonction de la température.....	71
Tableau III.49 : solubilité X_{exp} et coefficient d'activité γ_{exp} en fonction de la température de l' acide ascorbique dans l' éthyl-acétate	72
Tableau III.50 : paramètres d'interaction estimés de OHX avec les différents groupements du mélange acide ascorbique-éthyl-acétate	73
Tableau III.51 : valeurs expérimentales et calculées de coefficient d'activité γ de l' acide ascorbique dans l' éthyl-acétate en fonction de la température.....	73
Tableau III.52 : valeurs expérimentales et calculées de la solubilité (X) de l' acide ascorbique dans l' éthyl-acétate en fonction de la température.....	74
Tableau III.53 : valeurs expérimentales de la solubilité X_{exp} et du coefficient d'activité γ_{exp} en fonction de la température du mélange acide ascorbique-tetrahydrofurane	75

Tableau III.54 : paramètres d'interaction estimés de OHX avec les différents groupements du mélange **acide ascorbique-tetrahydrofurane**.....76

Tableau III.55 : les valeurs expérimentales et calculés de coefficient d'activité (γ) de l'**acide ascorbique** dans le **tetrahydrofurane** en fonction de la température.....76

Tableau III.56 : les valeurs expérimentales et calculés de la solubilité (X) de l'**acide ascorbique** dans le **tetrahydrofurane** en fonction de la température.....77

Introduction générale

Les mélanges de liquides sont employés dans de nombreux procédés industriels : industrie des polymères, industries pétrolière et pharmaceutique. L'étude de leurs interactions moléculaires est d'une importance fondamentale pour la compréhension et la prévision de leurs propriétés physico-chimiques.

Ces interactions moléculaires dépendent de facteurs structuraux résultant de la forme et de la taille des molécules et de facteurs énergétiques liés aux forces de dispersion, forces électrostatiques (impliquant dipôles, dipôles induits...). L'existence d'interactions au sein d'un mélange se traduit par un écart à l'idéalité dont l'importance est directement liée à la grandeur de ces interactions. Il est possible d'évaluer par un modèle la contribution de ces forces.

Dans la littérature, Il existe plusieurs méthodes de calcul d'équilibres entre phases. Ces méthodes nécessitent la connaissance de données expérimentales sur des mélanges bien définis et utilisation un modèle pour passer de cette information limitée à un plus grand nombre de mélanges. Pour rendre plus efficaces et plus précises les applications de la thermodynamique moléculaire, il est nécessaire que le plus grand nombre de propriétés thermodynamiques soit pris en compte par le modèle théorique utilisé ; Cela nécessite en priorité des données expérimentales de différents types (données d'équilibres entre phases, chaleurs de mélanges, capacités calorifiques..) obtenus avec la meilleure précision pour un certain nombre de systèmes clés.

Dans la modélisation des procédés industriels, il est toujours fait recours à des modèles thermodynamiques de nature prédictive. Ces modèles, à fondements théoriques complexes, sont le résultat d'études fondamentales probabilistes.

Ce travail repose sur l'étude des équilibres liquide-solide qui ne sont toujours pas aussi maîtrisés que les équilibres liquide-vapeur ou liquide-liquide. Ce, malgré le grand nombre d'applications de ces équilibres dans des procédés tels que la cristallisation qui présente un intérêt particulier dans différents domaines, notamment l'industrie pharmaceutique.

Dans le présent travail, nous nous proposons d'étudier les interactions moléculaires en termes de contribution de groupes au sein des mélanges liquides d'une molécule d'intérêt pharmaceutique

(l'acide L-ascorbique), pour cela huit systèmes binaires (soluté + solvant) entre cette substance et les solvants utilisés seront modélisés à l'aide de la méthode de contribution de groupe Pharma Mod UNIFAC.

Ce mémoire comporte trois chapitres ; le premier contient une étude bibliographique de la thermodynamique des équilibres liquide-solide.

Dans le second chapitre on présente en revue quelques modèles thermodynamiques récents utilisés pour la prédiction du coefficient d'activité.

La partie modélisation de l'acide ascorbique constitue le dernier chapitre, et une conclusion générale clôture ce travail.

Chapitre I : Partie bibliographique

1.1 Introduction

La thermodynamique est la science qui étudie les échanges d'énergie. On l'utilise autant en physique qu'en chimie ou en biologie, en s'appuyant notamment sur des outils mathématiques. Elle nous permet de comprendre et de prévoir les variations d'énergie entre différents systèmes en interaction grâce à des principes fondamentaux.

Nous allons aborder sur La solubilité est la capacité d'une substance, appelée soluté, à se dissoudre dans une autre substance, appelée solvant, pour former un mélange homogène appelé solution. La solubilisation désigne ce processus de dissolution.

En thermodynamique, la solubilité massique est une grandeur physique notée s désignant la concentration massique maximale du soluté dans le solvant, à une température donnée. La solution ainsi obtenue est alors saturée. De même, la solubilité molaire est la concentration molaire maximale du soluté dans le solvant à une température donnée. La solubilité massique s'exprime en g/L, et la solubilité molaire s'exprime en mol/L.

1.2 La cristallisation

La cristallisation est le procédé consistant à disposer des atomes ou des molécules de façon à former un réseau cristallin rigide et bien défini afin de minimiser leur état énergétique. La plus petite entité du réseau cristallin, appelée cellule unitaire, peut accepter des atomes ou des molécules pour former un cristal macroscopique. Lors de la cristallisation, les atomes et les molécules s'unissent avec des angles bien définis pour constituer une forme cristalline caractéristique présentant des surfaces et des facettes lisses.

La cristallisation peut se produire dans la nature, mais elle est également largement utilisée dans l'industrie en tant qu'étape de séparation et de purification dans les secteurs agroalimentaire et chimique. La majorité des minéraux et des molécules organiques cristallisent facilement, et les cristaux qui en résultent sont généralement de bonne qualité, c'est-à-dire sans défauts visibles. Cependant, les particules biochimiques plus grandes, comme les protéines, sont souvent difficiles à cristalliser. La facilité de cristallisation des molécules dépend fortement de l'intensité des forces atomiques (dans le cas des substances minérales), des forces intermoléculaires (substances organiques et biochimiques) ou des forces intramoléculaires (substances biochimiques).

La cristallisation est également une technique chimique de séparation solide-liquide, dans laquelle le transfert de masse d'un soluté de la solution liquide à une phase cristalline solide pure intervient. En génie chimique, la cristallisation se fait dans un cristal liseur. La cristallisation est

donc liée à la précipitation, bien que le résultat ne soit pas amorphe ou désordonné, mais un cristal[1].

1.3 Équation d'équilibre

Dans cette partie, on désignera le solvant sous l'indice 1 et le soluté sous l'indice 2. L'équation d'équilibre qui traduit la solubilité d'un soluté 2 dans un solvant 1, ou n'importe quel équilibre de phase, peut s'écrire par l'égalité entre les fugacités du composé dans ses deux phases [2]. Dans le cas de la solubilité, qui est un équilibre liquide-solide, l'équation d'équilibre initiale est :

$$f_2^S = f_2^s \quad (\text{I.1})$$

ou, en fixant la fugacité standard de référence f_2^0 :

$$f_2^S = \gamma_2 x_2 f_2^0 \quad (\text{I.2})$$

avec γ_2 le coefficient d'activité de la phase liquide qui se réfère à f_2^0 . Cet état standard est fixé arbitrairement, mais pour être valable thermodynamiquement, il doit être à la même température que la solution. Il correspond au final à la fugacité du liquide pur sous-refroidi à la température de la solution à certaine fixée. En reformulant l'équation, on obtient :

$$x_2 \gamma_2 = \frac{f_2^S}{f_2^0} \quad (\text{I.3})$$

Les deux fugacités ne dépendent que des propriétés du soluté et de sa phase solide, elles sont indépendantes du solvant (l'importance du solvant apparaît dans le terme γ_2). Le rapport entre les deux fugacités peut être relié directement à l'écart d'enthalpie libre molaire du soluté dans les phases liquide et solide :

$$\Delta_{S \rightarrow l} G_m = RT \ln \frac{f_2^0}{f_2^S} = RT \ln \frac{1}{x_2 \gamma_2} \quad (\text{I.4})$$

En suivant le cycle représenté sur le schéma figure I.2, l'équation I.4 devient :

$$\Delta_{S \rightarrow l} G_m = \Delta_{a \rightarrow d} G_m = \Delta_{a \rightarrow d} H_m - T \Delta_{a \rightarrow d} S_m \quad (\text{I.5})$$

Ensuite, $\Delta_{a \rightarrow d} H_m$ se décompose en suivant les étapes b et c du cycle :

$$\Delta_{a \rightarrow d} H_m = \Delta_{a \rightarrow b} H_m + \Delta_{b \rightarrow c} H_m + \Delta_{c \rightarrow d} H_m \quad (\text{I.6})$$

Puis, en notant ΔC_{pm} la différence de capacité calorifique entre le solide et le liquide sous-refroidi ($\Delta C_{pm} = C_{pm(\text{liquide})} - C_{pm(\text{solide})}$) et T_t la température au point triple :

$$\Delta_{a \rightarrow d} H_m = \delta H_{m\text{fus}}(T_t) + \int_{T_t}^T \Delta C_{pm} dT' \quad (\text{I.7})$$

De la même manière :

$$\Delta_{a \rightarrow d} S_m = \Delta S_{m\text{fus}}(T_t) + \int_{T_t}^T \frac{\Delta C_{pm}}{T'} dT' \quad (\text{I.8})$$

Comme au point triple, $\Delta S_{m\text{fus}} = \frac{\Delta H_{m\text{fus}}}{T_t}$, on obtient, en supposant que ΔC_{pm} est constant dans le domaine de température entre T et T_t , et en introduisant dans l'équation (I.4) les équations précédentes :

$$\ln \frac{1}{x_2 \gamma_2} = \frac{\Delta H_{m\text{fus}}}{RT_t} \left(\frac{T_t}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta C_{pm}}{R} \left(\ln \frac{T_t}{T} - \frac{T_t}{T} + 1 \right) \quad (\text{I.9})$$

A partir de cette équation, on peut faire quelques remarques et simplifications. La première est l'assimilation de la température de fusion T_f à la température au point triple T_t .

En effet, pour la plupart des substances, la différence entre la température au point triple et la température de fusion est minime. De même, on assimile généralement l'enthalpie de fusion $\Delta_{fus} h$ au point triple à l'enthalpie de fusion à la température de fusion.

La seconde simplification concerne l'importance que l'on prête au terme ΔC_{pm} . En effet, il est usuellement considéré que le terme en $\Delta H_{m\text{fus}}$ est prédominant sur les trois autres en ΔC_{pm} . Ces derniers termes sont donc fréquemment négligés [3], d'autant plus que leur détermination expérimentale est difficile à cause de la forte dépendance en température des capacités calorifiques au-delà de la température de fusion.

Les propriétés d'enthalpie de fusion et de température de fusion sont, quant à elles, aisément accessibles. Finalement, on prend comme véritable équation d'équilibre :

$$\ln x_2 \gamma_2 = \frac{\Delta H_{m\text{fus}}}{RT_{fus}} \left(1 - \frac{T_{fus}}{T} \right) - \frac{\Delta C_{pm}}{R} \left(\ln \frac{T_{fus}}{T} - \frac{T_{fus}}{T} + 1 \right) \quad (\text{I.10})$$

et comme équation d'équilibre simplifiée :

$$\ln x_2 \gamma_2 = \frac{\Delta H_{m\text{fus}}}{RT_{fus}} \left(1 - \frac{T_{fus}}{T} \right) \quad (\text{I.11})$$

L'étude de l'équilibre dans le cas idéal se fait pour $\gamma_2 = 1$. Lorsque le coefficient d'activité est mis égal à 1, il n'y a plus de distinction entre le solvant et le soluté du point de vue des interactions. Dans ce cas, la solubilité idéale du soluté ne dépend que de ses propriétés thermodynamiques sous forme solide et liquide. La nature du solvant n'a alors plus aucune influence sur la solubilité.

Enfin, il est possible de retrouver l'équation I.10 en décrivant l'équilibre de phase par une égalité des potentiels chimiques des phases solide et liquide, et en développant cette égalité avec la relation de Gibbs Helmholtz.

I.4 L'équilibre thermodynamique solide-liquide :

Un système est en équilibre thermodynamique s'il est simultanément en équilibre thermique, mécanique et chimique.

Le but de la thermodynamique est de caractériser la transformation de l'état d'un système entre un temps initial et un temps final, correspondant à deux états d'équilibre.

Cette transformation peut avoir différentes caractéristiques, notamment :

- Isobare (à pression du système constante).
- Isochore (à volume constant).
- Isotherme (à température constante).
- Adiabatique (sans échange thermique avec l'extérieur).

Elle peut être en outre être cyclique ou non, réversible ou non, enfin elle peut être brutale ou quasi statique.

Les transformations quasi statiques sont fondamentales en thermodynamique : le passage de l'état initial à l'état final se fait de façon suffisamment lente pour que les variables d'état du système puissent être considérées comme évoluant de façon continue et restant homogènes dans le système durant la transformation. Le système se comporte alors comme passant par une succession d'états d'équilibre très proches les uns des autres. Il est alors possible de lui appliquer les différents principes de la thermodynamique, et d'utiliser les outils du calcul infinitésimal et des probabilités, comme la loi des grands nombres, pour prédire son évolution.

Cette méthode a une telle importance que certains définissent la thermodynamique comme la science de la transformation des grands systèmes en équilibre. L'état d'une solution lorsque le solvant a dissous tout le soluté qu'il peut à une certaine température. La rosée résulte de la saturation de l'air près de la terre en vapeur d'eau, puis de la condensation qui en résulte en vapeur d'eau susmentionnée, lorsque la température de l'air diminue.

I.5 la saturation

I.5.1 En chimie : est appelé un composé organique; Comme le méthane, avec un hydrocarbure saturé, parce que la pleine efficacité de l'atome de carbone dans sa molécule a été saturée avec les atomes d'hydrogène qu'il porte, et il obtient certains dérivés de ce composé ; En remplaçant des atomes, ou d'autres actifs, par des atomes d'hydrogène dans sa molécule, et non en ajoutant d'autres atomes [5].

I.5.2 En chimie physique : la saturation est le point auquel une solution de n'importe quelle substance n'est plus capable d'en dissoudre plus. Ce point est appelé point de saturation et sa valeur dépend de la température et de la nature chimique de la substance. La propriété de saturation est utilisée dans le processus de remouillage pour purifier les produits chimiques. Dans ce processus, une solution chaude est saturée par la dissolution des cristaux de la substance à purifier, puis la solution contient les cristaux dissous et les impuretés qui se trouvaient dans ces cristaux. Lorsque la solution refroidit, la solubilité diminue, et les cristaux précipitent à nouveau .Quant aux impuretés, elles restent dans la solution car leur concentration est faible et n'atteint pas le point de saturation. Lorsqu'un changement de conditions se produit (comme le refroidissement), cela signifie que la concentration réelle est supérieure au point de saturation et que la solution devient sursaturée [6].

I.6 La solubilité

La solubilité est définie comme la quantité de substance solide qui passe en solution pour obtenir une solution saturée à température et pression constantes. Elle est souvent exprimée en termes de volume ou de quantité maximale du soluté qui se dissout dans un volume ou une masse de solvant donné. Les pharmacopées donnent la solubilité en termes de nombre de parties en volume de solvant requis pour dissoudre une partie en poids d'un solide, ou une partie en volume d'un liquide. La solubilité est fortement influencée par de nombreux facteurs et en particulier le choix du solvant. La présence de solvants est essentielle dans toutes les étapes des processus pharmaceutiques (réaction, séparation et formulation). Pour des raisons toxicologiques, les fabricants de médicaments sont de plus en plus tenus de minimiser les quantités et le nombre de solvants utilisés dans le traitement. La sélection des solvants est donc un domaine important de la thermodynamique appliquée dans les entreprises pharmaceutiques. On estime que 30% du travail d'un groupe thermodynamique industriel peut être lié à divers aspects de la sélection de solvants Par ailleurs, les molécules traitées dans le domaine pharmaceutique sont sensiblement différentes des produits pétrochimiques communs. La forte polarisabilité [7], la présence d'hétéroatomes et l'existence de multiples groupes fonctionnels dans les produits pharmaceutiques rendent les

molécules sensibles à une grande variété d'interactions spécifiques avec les solvants polaires. Par exemple, protonation, liaison hydrogène, solvation spécifique...

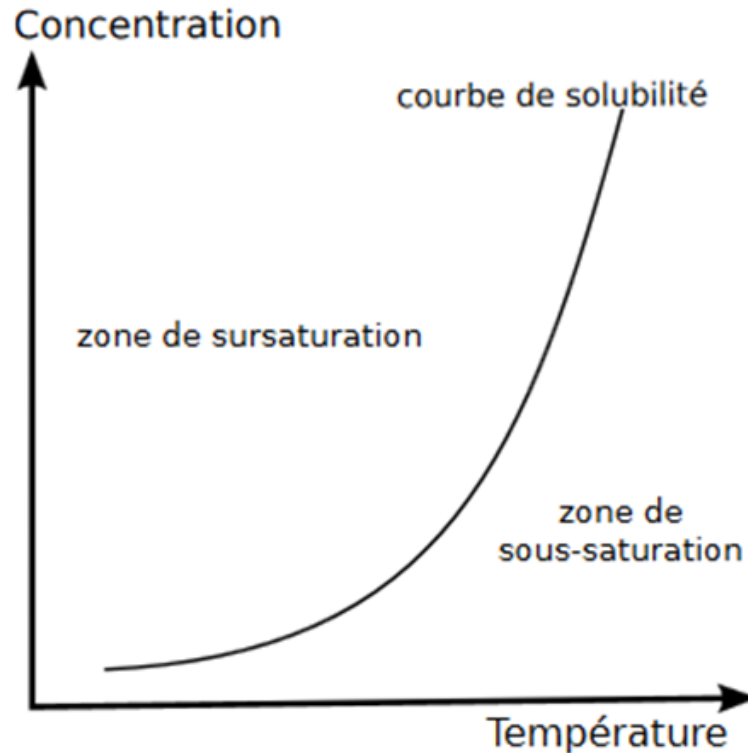


Figure I.1: Courbe d'équilibre liquide-solide (solubilité)

De manière générale, le solvant de cristallisation est choisi de sorte que le principe actif y soit bien et rapidement soluble, et qu'après une cristallisation par refroidissement, ajout d'un anti-solvant ou évaporation, le cristal obtenu ait la forme voulue. En pratique, il existe quelques règles empiriques qui permettent de servir de guide pour le choix du solvant. Par exemple, une distinction simple :

1. Solvants polaires et protiques (eau, méthanol, acide acétique...).
2. Solvants polaires et aprotiques (acétonitrile, nitrobenzène...).
3. Solvants aprotiques et apolaires (hexane, benzène, éther éthylique...).

Souvent, un soluté apolaire (comme l'anthracène) se montre plus soluble dans les solvants apolaires. Seules des interactions faibles de type Van der Waals sont mises en jeu.

I.7 La méthode expérimentale :

Est une démarche scientifique qui consiste à contrôler la validité d'une hypothèse au moyen d'épreuves répétées, au cours desquelles on modifie un à un les paramètres de situation afin d'observer les effets induits par ces changements. Elle se caractérise par une suite de vérifications in situ dont les conditions sont fixées par un protocole qui peut être repris à l'identique par tout nouvel expérimentateur et se distingue ainsi – et c'est la raison première du succès qu'elle a rencontré auprès des scientifiques – à la fois de l'observation directe et de l'empirisme, largement fondés sur le seul couple « observation-description » sans que soit formulée d'hypothèse qui ait une valeur explicative au moins potentielle.

On présente une démarche expérimentale en 5 étapes :

Pour obtenir du Crédit Impôt Recherche (CIR) ou le statut Jeune Entreprise Innovante (JEI), vous devez mener des travaux de recherche et développement. C'est le critère fondamental. Mais même si vous pensez faire de la R&D, ce n'est pas gagné pour autant. Il vous faut convaincre l'administration sur le fait que vous avez réellement engagé une **démarche scientifique de recherche**. C'est pourquoi vous devez fournir un dossier technique justificatif présentant votre projet, votre méthodologie et vos travaux [8].

L'administration a ses attentes sur le fond et sur la forme. Et parmi les parties incontournables du dossier, on retrouve la présentation de la **démarche expérimentale**. Et bien souvent, les entreprises peinent dans cet exercice. Elles se contentent de décrire de manière linéaire leurs travaux. Bien sûr, vous pouvez opter pour une description chronologique de vos travaux mais il est important de les découper en séquences correspondant aux différentes étapes de la démarche expérimentale. C'est ce que nous allons voir dans cet article.

Au sommaire de cet article :

1. Identifier une problématique et définir la méthode de recherche
2. Formuler des hypothèses
3. Lancer des expérimentations
4. Analyser les résultats
5. Apporter une conclusion

Étape 1 – Identifier une problématique et définir la méthode de recherche :



C'est le point de départ de tout travaux de R&D. Si vous menez une activité de **recherche et développement**, c'est justement parce que vous faites face à une problématique technique ou à une incertitude scientifique que les connaissances du moment dans votre domaine ne permettent pas de résoudre. C'est ce que l'on appelle les **verrous technologiques** de votre projet.

Les travaux que vous devez décrire sont ceux qui visent à lever ces verrous ou à répondre spécifiquement aux questions scientifiques posées. Il est important à ce niveau de bien décrire l'ensemble de votre stratégie de recherche : quelle planification et quel déroulement prévus.

Par exemple, pour mener à bien votre développement de produit, vous avez besoin de connaître l'impact de la température et de la pression sur les propriétés mécaniques d'un nouveau matériau biosourcé (votre problématique).

Étape 2 – Formuler des hypothèses :



C'est le moment de lier vos verrous à vos travaux. Comme la littérature et les solutions externes ne vous permettent pas de résoudre votre problématique, vous n'avez pas le choix que de mener vous-même les travaux. Mais vous arrivez dans un domaine encore vierge de toute connaissance. Vous devez donc commencer par émettre des hypothèses.

Il est très important de justifier les pistes de recherche envisagées. Les **travaux de R&D** demandent de la méthode et de la réflexion. C'est pourquoi l'administration retoque des projets lorsque l'entreprise donne l'impression de prendre la première option venue ou semble avoir empilé les essais « au gré du vent » jusqu'à trouver une solution mais sans avoir formulé en amont d'hypothèses de travail ou préparé une feuille de route claire. C'est en cela que la démarche expérimentale se distingue des découvertes empiriques.

Par exemple, après analyse de la littérature, vous faite l'hypothèse que l'usage d'une huile essentielle pourrait permettre de créer une synergie de conservation grâce à son activité antifongique. L'efficacité de cette approche n'ayant pas encore été démontrée, vous engagez une démarche spécifique de recherche pour valider cette hypothèse.

Étape 3 – Lancer des expérimentations :



Vous avez avancé une hypothèse, c'est le moment de la tester ! Vous devez expliquer ici la manière dont se sont déroulés les tests, présenter votre protocole. C'est une partie dense car elle regroupe la description et la construction de vos expérimentations, essais, modélisation, simulations, prototypes...

Il ne faut pas avoir peur de mentionner ses échecs ou les difficultés rencontrées. Cela fait partie intégrante de la R&D. L'**incertitude** de départ et l'**allongement de la période des travaux** sont des indicateurs de **R&D**.

Par exemple, si vous avez réalisé un plan d'expérience pour étudier l'impact du cisaillement sur les propriétés mécaniques d'une matrice, expliquez quels sont les paramètres étudiés, quels résultats vous allez mesurer et comment ? Autre exemple, dans le domaine des Sciences Humaines et Sociales, expliquez quelle méthode vous comptez utiliser et pourquoi ? Précisez les informations ce que vous souhaitez identifier et comment vous comptez les analyser ?

Étape 4 – Analyser les résultats :

C'est l'aboutissement de votre expérimentation. Il vous faut commencer par collecter et présenter vos résultats. Vous pouvez d'ailleurs utiliser un tableau pour faciliter la compréhension du vérificateur.

Ensuite, vous devez interpréter ces résultats. Pour cela, mettez-les en perspective avec la problématique de départ et les données de l'état de l'art. Est-ce que vous avez réussi à lever votre verrou technologique ? Y a-t-il eu des résultats inattendus ? N'ayez pas peur de réaliser une analyse critique ou de mettre en évidence certains manques qui pourraient donner lieu à de nouveaux travaux de recherche.

Étape 5 – Apporter une conclusion :

C'est la dernière étape de votre démarche expérimentale. Prenez de la hauteur, faites le bilan de vos travaux et faites le point sur les nouvelles connaissances générées.

C'est aussi dans cette partie que vous devez expliquer la manière dont vous comptez valoriser (ou avez valorisé) vos résultats et plus généralement vos travaux. Tout comme le fait d'adopter une démarche systématique (c'est-à-dire le fait d'avoir planifié le déroulement des travaux et d'avoir consigné les résultats), la transférabilité des résultats est un critère de R&D très important (cf le Manuel de Frascati). Vos travaux doivent permettre d'améliorer l'état de l'art, c'est-à-dire de faire

avancer les connaissances du domaine. Cela peut prendre la forme d'une publication, d'un dépôt de brevet ou d'une communication.

Pour certains projets, les connaissances acquises ou les découvertes peuvent être transférables à d'autres domaines, ou d'autres usages. Même si vous ne prévoyez pas de les publier pour des raisons de confidentialité, valorisez ces avancées. Les résultats des travaux vont-ils pouvoir être utilisés pour d'autres projets ? Y a-t-il des suites possibles à ce projet ?

1.8 Conclusion

L'objectif de ce chapitre est de présenter, certaines des notions clés de la cristallisation, comme la solubilité d'un soluté dans une solution et la nucléation. Puis, en se concentrant principalement sur le concept de solubilité, on décrira les différents modèles qui peuvent mener à une estimation de sa valeur.

Et les différentes méthodes de mesures expérimentales, que ce soit des propriétés thermodynamiques des composés solides ou de la solubilité elle-même, seront détaillées.

Chapitre II: Modèles thermodynamiques

II.1 Introduction

Dans ce chapitre sont présentées les différentes approches et différents modèles thermodynamiques à la disposition du thermodynamicien, ou plus simplement de l'ingénieur procédé. Si ce chapitre n'est pas exhaustif sur le sujet (une simple recherche bibliographique montre des dizaines, voire des centaines, de nouvelles déclinaisons de méthodes thermodynamiques par an), il couvre néanmoins les modèles les plus classiques, qu'elles soient anciennes ou récentes

En préambule, les interactions moléculaires, au centre des problématiques des équilibres entre phases multi-constituants, sont rapidement rappelées. Ces explications permettent de mettre en lumière les facettes des diverses méthodes thermodynamiques, dont les approches peuvent être parfois très différentes pour tenir compte de ces interactions.

Ensuite, les deux grandes catégories de méthodes sont exposées : les équations d'états et les modèles de coefficient d'activité. Le choix parmi ces différents modèles est souvent difficile. Aussi, en conclusion, une brève suggestion d'aide à la décision de la méthode est proposée

Dans le présent travail, l'objectif est l'étude fondamentale de la solubilité des molécules d'intérêt pharmaceutique dans des solvants organiques. Cette étude passe par une approche thermodynamique via l'utilisation et l'amélioration de certains modèles thermodynamiques existants : UNIFAC, UNIFAC modifié (Dortmund), COSMO-SAC, NRTL-SAC. Les deux premiers modèles sont des méthodes de contribution de groupes : les molécules sont considérées sous la forme de collections de groupements fonctionnels.

II.2 Modèles thermodynamiques

Les modèles thermodynamiques sont des outils de prédiction des équilibres de phases et des propriétés physiques de composés purs ou en mélange. Les données expérimentales ne couvrent généralement pas toutes les gammes de pression, température et composition mises en jeu dans les procédés de séparation. Les modèles thermodynamiques ont des paramètres qui sont régressés sur des données expérimentales et permettent d'estimer les données qui ne sont pas disponibles. Un nombre important de modèles thermodynamiques existent et sont utilisés pour différentes applications (gammes de pression et de température, types de composés, types de propriétés à calculer). Les modèles utilisés dans le cadre de cette thèse sont brièvement présentés ci-dessous [9].

II.2.1 Modelais semi-prédictive

Les modelées que nous aurons à tester (équation de Wilson, modèles NRTL et UNIQUAC) sont dits semi prédictifs ou empiriques et sont susceptibles de représenter tout particulièrement l'enthalpie libre d'excès en fonction de la concentration et à température constante, pour des mélanges liquides non idéaux. Ces modèles sont le plus souvent employés, précis, s'adaptent aux mélanges multi-composants et n'exigent que des paramètres relatifs aux système binaires pouvant être ajustés à partir de donne rexpiment [10].

II.2.1.1 Le modèle de Wilson

Le modèle de Wilson [11], du nom de son père, Grant M. Wilson, est un modèle thermodynamique à enthalpie libre d'excès dont la méthode a été publiée pour la première fois en 1964. C'est un modèle utilisé classiquement en Génie des Procédés pour la prédiction d'équilibres liquide-vapeur ou de l'estimation d'enthalpie libre d'excès de mélanges miscibles. Le concept important de ce modèle, qui est partagé par d'autres modèles qui ont suivi, est le concept de composition locale. Cette hypothèse implique que la composition locale 0 autour d'une molécule i est indépendante de la composition locale autour d'une molécule j différente (la concentration autour d'une molécule est différente de la concentration de la solution) Cette composition locale peut ensuite être étendue à toute la solution 1 par l'intermédiaire de facteurs de Boltzmann. Cependant, de tels modèles ne sont pas cohérents thermodynamiquement, cette hypothèse étant fausse comme l'ont montré Flemr ou Mc Dermott [12]. Cela ne les empêche pas toutefois d'être particulièrement efficace dans de nombreux cas.

Dans sa forme initiale, le modèle de Wilson exprime ΔG_E sous la forme :

$$\frac{G_m^E}{RT} = - \sum_i x_i \ln(1 - \sum_j x_j \text{ où } A_{j/i}) \quad (\text{II.1})$$

Où x_i est la fraction molaire de l'espèce i et $A_{j/i}$ des paramètres ajustables tels que

$$A_{i/i} = 0 \text{ et } A_{i/j} \text{ et } A_{j/i} = 0$$

Les deux paramètres $A_{i/j}$ et $A_{j/i}$ sont positifs si l'écart à l'idéalité l'est aussi ($\ln \gamma > 1$),

Et ils sont négatifs dans le cas contraire ($\ln \gamma < 1$). Si les deux paramètres correspondants sont de signe opposés, l'écart à l'idéalité dépendra de l'effet prédominant entre les deux espèces. Enfin, un paramètre égal à l'unité signifie une interaction nulle entre les deux entités. Généralement, les sont

inférieurs à 1 afin d'éviter d'obtenir des valeurs complexes ($\in \mathbb{C}$) dans certaines compositions, d'où de manière usuelle $A_{i/j} \leq 1$. Pour déterminer les valeurs de ces paramètres ajustables, des données expérimentales sont requises, ce qui fait du modèle Wilson un modèle semi-empirique.

Dans le cas d'un mélange binaire, on a :

$$\frac{G_m^E}{RT} = -x_2 \ln(1 - A_{1/2}x_1) - x_1 \ln(1 - A_{2/1}x_2) \quad (\text{II.2})$$

Ensuite, afin de relier le coefficient d'activité à la composition du mélange, on considère l'enthalpie libre de mélange de l'espèce i :

$$\ln(y_i) = -\ln(1 - \sum_j x_j A_{j/i}) + 1 - \sum_j [x_j(1 - A_{i/j}) / (1 - \sum_k x_k A_{k/j})] \quad (\text{II.3})$$

Soit dans le cas d'un mélange binaire avec "2" l'indice du soluté et après réarrangement :

$$\ln(y_2) = -\ln(1 - x_1 A_{1/2}) + x_1 \left[\frac{x_1 A_{2/1}}{1 - x_2 A_{2/1}} - \frac{x_2 A_{1/2}}{1 - x_1 A_{1/2}} \right] \quad (\text{II.4})$$

Il y a donc deux paramètres à identifier : $A_{1/2}$ et $A_{2/1}$. Pour ce faire, l'emploi d'une méthode numérique de régression à partir de données expérimentales est nécessaire. Dans le cas présent, il faut au moins deux données de solubilité à deux températures au moins pour établir des valeurs de $A_{1/2}$ et $A_{2/1}$. Ces deux paramètres ne seront bien évidemment valides que pour un couple solvant/soluté donné, et il est nécessaire de répéter l'opération dès que l'un des deux constituants change.

Enfin, comme vu précédemment, la combinaison de cette équation avec l'équation d'équilibre permet la détermination de x_2 et γ_2 par la résolution d'un système à deux équations, deux inconnues. L'équation de Wilson est réputée pour donner une bonne représentation de l'enthalpie.

II.2.1.2 Le modèle NRTL

NRTL, pour Non-Random TwoLiquid, est un modèle thermodynamique publié pour la première fois en 1968 [13]. Ce modèle se base sur deux concepts importants que l'on retrouve aussi dans d'autres modèles : le concept de composition locale et le concept de dispersion non aléatoire (déjà présent dans le modèle Wilson). Ce dernier concept traduit l'aspect non aléatoire de la répartition des molécules dans la solution cause par les différences d'énergies d'interaction entre les différentes molécules. Précédemment dans le modèle Wilson, ces deux aspects étaient réunis dans les

paramètres ajustables. Dans le cas de NRTL, un nouveau paramètre apparaît pour prendre en compte la répartition non aléatoire des molécules (le paramètre α).

Dans le cas de NRTL pour un mélange binaire ($x_1+x_2 = 1$), l'expression de l'enthalpie libre d'excès est la suivante [14]:

$$\frac{G_m^E}{RT} = x_1 x_2 \left(\frac{\Gamma_{21} G_{21}}{x_1 + x_2 G_{21}} + \frac{\Gamma_{12} G_{12}}{x_2 + x_1 G_{12}} \right) \quad (\text{II.5})$$

Avec :

$$\Gamma_{12} = \frac{g_{12} - g_{22}}{RT} \Gamma_{21} = \frac{g_{21} - g_{11}}{RT} \quad (\text{II.6})$$

$$G_{12} = \exp(-\alpha_{12} \Gamma_{12}) G_{21} = \exp(-\alpha_{12} \Gamma_{21}) \quad (\text{II.7})$$

Où g_{ij} est un paramètre d'interaction caractéristique des interactions $i - j$, de la même manière que les A_{ij} du modèle de Wilson, et α_{12} le paramètre de dispersion non aléatoire de la solution. Si ce dernier est fixé à zéro, la solution est complètement aléatoire. En pratique, sa valeur se situe entre 0,20 et 0,47 (d'après des calculs réalisés sur de nombreux cas de mélanges binaires), mais elle est souvent arbitrairement fixée à 0,20 pour les équilibres liquide-liquide, ou à 0,30 pour les équilibres liquide-vapeur. Il reste alors à déterminer $(g_{12} - g_{22})$ et $(g_{21} - g_{11})$. La relation entre la composition et le coefficient d'activité qui permet d'établir ces valeurs et de calculer la solubilité est :

$$\ln y_2 = x_1^2 \left[\Gamma_{12} \left(\frac{G_{12}}{x_{12} + x_1 G_{12}} \right)^2 + \frac{\Gamma_{21} G_{21}}{(x_1 + x_2 G_{21})^2} \right] \quad (\text{II.8})$$

Cette fois-ci, le modèle NRTL ne connaît pas les mêmes limitations que le modèle Wilson, et est complètement utilisable pour des mélanges partiellement miscibles. Il excelle d'ailleurs dans tous les systèmes fortement non idéaux ou dans des mélanges de solvants partiellement immiscibles (équilibres liquide-liquide). Pour des mélanges plus simples (modérément non-idéaux), il ne se montre pas plus intéressant que des équations simples du genre Van L'arouMargules.

II.2.1.3 Le modèle UNIQUAC

Le modèle UNIQUAC [15], pour UNIVersal QUAsi Chemical, est un autre modèle thermodynamique bien connu, utilisé principalement pour des mélanges liquide-liquide ou liquide-vapeur. C'est également un modèle à enthalpie libre d'excès basé sur le concept de composition locale. Pour la première fois dans le domaine, UNIQUAC propose une division de l'écriture du

coefficient d'activité en deux parties ;une partie dite combinatoire qui décrit la contribution entropique, et une partie dite résiduelle qui décrit la contribution enthalpies:

$$\ln y_i = \ln y_i^{\text{combinatoire}} + \ln y_i^{\text{résiduel}} \quad (\text{II.9})$$

La partie combinatoire est déterminée par la taille, la forme des molécules et par la composition du mélange. Elle s'écrit de la manière suivante:

$$\ln y_i^{\text{combinatoire}} = \ln \frac{\Phi_i}{x_i} + 5 \times q_i \ln \frac{\theta_i}{\Phi_i} + l_i - \frac{\Phi_i}{x_i} \sum_j x_j l_j \quad (\text{II.10})$$

Tableau II.1 : Quelques paramètres d'interaction binaire utilisés pour la mise en œuvre d'UNIQUAC.

Systems	T(k)	$\Delta u_{12}(k)$	$\Delta u_{21}(k)$
Acétonitrile/Benzène	318	-40,70	299,79
Acetone/Chloroform	323	-171,71	93,93
Acétone/Eau	33-1368	530,99	-100,71
Methanol/Benzène	528	-56,35	972,09

Système T(K), $\Delta u_{12}(k)$, $\Delta u_{21}(k)$ où x_i , θ_i et Φ_i sont respectivement les fractions molaires, surfaciques et volumiques de la molécule i, l_i un facteur dépendant du volume (r_i) et de la surface (q_i) de Van der Waals de la molécule i (sans dimension). De même, θ_i et Φ_i dépendent de r_i et q_i . Les valeurs de r_i et q_i sont donc indispensables à l'utilisation du modèle. La partie résiduelle s'écrit :

$$\ln y_i^{\text{résiduel}} = q_i \left[1 - \ln \left(\sum_j \theta_j r_{ji} \right) - \sum_j \left(\theta_j r_{ji} / \sum_k \theta_k r_{kj} \right) \right] \quad (\text{II.11})$$

Avec

$$r_{ij} = \exp \left[- \frac{\Delta u_{ij}}{T} \right] \quad (\text{II.12})$$

Les r_{ij} sont des paramètres ajustables à la manière des paramètres des modèles Wilson et NRTL. Ces paramètres traduisent les interactions entre les molécules i et j en solution. Quel que soit le nombre d'espèces en jeu, le modèle ne prend en compte que des paramètres d'interaction binaire, c'est-à-dire qu'il prend en compte les interactions entre les différentes

molécules. Dans le cas d'un système binaire solvant/soluté, ces paramètres sont au nombre de deux uniquement (Δu_{12} et Δu_{21}). Le tableau 2.1 donne quelques exemples de ces valeurs. Pour résumer l'utilisation de la méthode UNIQUAC, le modèle nécessite la connaissance des r_i , q_i , x_i , r_{ij} et des r_{ji} pour déterminer les coefficients d'activité. Dans le cas d'un mélange binaire, pour l'étude d'un constituant particulier, il reste donc six paramètres, plus la composition. Dans le cas de la solubilité, cette dernière est déterminée par combinaison. Les surfaces et volumes de Van der Waals sont des paramètres structuraux des molécules (exemple en tableau 2.2), et les paramètres d'interaction binaire doivent être déterminés par régression à partir de données expérimentales, comme dans le cas des modèles Wilson et NRTL. La méthode UNIQUAC est applicable à de nombreux liquides non-électrolytiques contenant des molécules, polaires ou non, y compris des solutions partiellement miscibles, ce qui en fait une méthode efficace pour la plupart des besoins en chimie, n'utilise que deux paramètres ajustables pour un mélange binaire, la méthode est plutôt simple à utiliser, mais nécessite des données expérimentales comme dans les cas précédents.

Tableau II.2 : Quelques paramètres de structure à l'usage d'UNIQUAC

Molécule	R	Q
Acétonitrile	1,87	1,72
Chloroforms.	2,70	2,34
Eau 0,92 1,40	2,57	2,34

II.2.1.4 Le modèle NRTL-SAC

Le modèle NRTL-SAC (Non-Random Two-Liquid Segment Activity Coefficient), développé par Chen et al [16], est basé sur la dérivation du modèle NRTL original pour les polymères [17]. Les équations et le principe de base du calcul restent les mêmes et empruntent à UNIQUAC la division du coefficient d'activité en contribution combinatoire (entropique) et ou résiduelle (enthalpique) Equation. L'atout de ce modèle est le principe de division des molécules considérées en segments (le "SAC" signifie "Segment Activity Coefficient") qu'il offre. Inversement aux modèles de contribution de groupe, la méthode NRTL-SAC opère une division conceptuelle de chaque molécule dans la solution soit les molécules sont divisées en différentes parties conceptuelles. Ce qu'il faut comprendre du terme "conceptuelles" c'est que cette division n'est pas une représentation

chimique ou physique, mais plutôt une séparation des différents comportements que les molécules sont susceptibles d'avoir. Il y a quatre comportements : polaire attracteur, hydrophobe, hydrophile et répulsif. Les segments auxquels ces comportements sont attribués sont mentionnés respectivement : Y⁻, X, Z et Y⁺. Le fonctionnement du modèle NRTL-SAC consiste à supposer chaque molécule comme un quadruplet de valeurs correspondant à une pondération associée à chaque comportement (ou segment). Donc, l'eau sera représentée par le quadruplet [0 0 0 1] vu qu'elle a un comportement purement hydrophile. De ce fait, calculer le coefficient d'activité d'une molécule prend en considération les différentes valeurs des segments dans la solution, leurs interactions quantifiées par les paramètres d'interaction. La partie combinatoire est calculée par l'équation.

$$\ln \gamma_i^c = \ln \frac{\phi_i}{x_i} + 1 - r_i \sum_j \frac{\phi_j}{x_j} \quad (\text{II.13})$$

Avec les définitions :

$$r_i = \sum_j r_{ji} \quad (\text{II.14})$$

$$\phi_i = \frac{r_i x_i}{\sum_j r_j x_j} \quad (\text{II.15})$$

x_i : Fraction molaire du constituant i,

r_{ji} : Pondération du segment j sur la molécule i,

r_i : Pondération totale du segment sur la molécule i

ϕ_i : Fraction molaire du segment dans le mélange.

r_1 correspond à la valeur de X, r_2 à Y⁻, r_3 à Y⁺ et r_4 se réfère à Z.

Le terme résiduel est défini comme :

$$\ln \gamma_i^R = \ln \gamma_i^{lc} = \sum_m \nu_{mi} (\ln \Gamma_m^{lc} - \ln \Gamma_m^{lc,i}) \quad (\text{II.16})$$

Dans l'équation (II.16), les deux termes, $\ln \Gamma_m^{lc}$ et $\ln \Gamma_m^{lc,i}$, représentent les coefficients d'activité du segment m en solution et du composé i, respectivement. Les deux termes mentionnés sont obtenus en utilisant les équations (II.17) et (II.18) :

$$\ln \Gamma_m^{lc} = \frac{\sum_j x_j G_{j,m} \tau_{j,m}}{\sum_k x_k G_{k,m}} + \sum_m \frac{x_m G_{m,m'}}{\sum_k x_k G_{k,m'}} \left(\tau_{m,m'} - \frac{\sum_j G_{j,m'} \tau_{j,m'} x_j}{\sum_k x_k G_{k,m'}} \right) \quad (\text{II.17})$$

$$\ln \tau_m^{lc,l} = \frac{\sum_j x_{j,l} G_{j,m} \tau_{j,m}}{\sum_k x_{k,l} G_{k,m}} + \sum_m \frac{x_{m',l} G_{m,m'}}{\sum_k x_{k,l} G_{k,m'}} \left(\tau_{m,m'} - \frac{-\sum_j x_j G_{j,m} \tau_{j,m'}}{\sum_k x_{k,l} G_{k,m'}} \right) \quad (\text{II.18})$$

La deuxième quantité, $nT_m^{lc,i}$ se calcule de la même manière que $\ln T_m^{lc}$, en ne considérant qu'une solution pure en molécule m. Dans les deux équations, l se réfère au composé pur. j, k, m et m' se rapportent aux segments de chaque composé. $x_{j,l}$ est la fraction molaire du segment j dans le composé l pur uniquement. Les fractions molaires des segments dans la solution entière et dans les composants sont définies comme suit :

$$x_j = \frac{\sum_l x_l r_{j,l}}{\sum_z \sum_i x_z r_{j,z}} \quad (\text{II.19})$$

$$x_{j,l} = \frac{r_{j,l}}{\sum_i r_{j,i}} \quad (\text{II.20})$$

$$G_{i,j} = \exp(-\alpha_{i,j} \tau_{ij}) \quad (\text{II.21})$$

$G_{i,j}$: Paramètre d'interactions binaire NRTL entre i et j

$\tau_{i,j}$: Paramètre d'interaction entre le segment i et le segment j.

$\alpha_{i,j}$: Facteur de dispersion entre i et j de NRTL (selon l'interaction examinée, prend des valeurs différentes, en pratique 0,2 ou 0,3).

Les paramètres binaires entre les deux segments ont été déterminés par Chen et al. de la manière suivante :

1- Pour l'interaction binaire entre les segments hydrophobe (X) et hydrophile (Z), ils ont utilisé les données expérimentales des équilibres Liquide-Liquide (LLE) pour le système hexane-eau. Les valeurs des deux paramètres sont élevées, indiquant la nature répulsive forte des deux segments.

2- Les valeurs d'interaction des segments binaires entre les segments hydrophobe (X) et polaire (Y) ont été déterminées à partir des données LLE du mélange hexaneacétonitrile.

3- Les interactions binaires entre les segments polaire (Y) et hydrophile (Z) ont été mises à jour à partir des données d'équilibre Liquide-Vapeur (VLE) disponibles dans la littérature pour le système acétonitrile-eau.

4- La valeur de α pour les équilibres Liquide-Liquide a été fixée à 0,2 et pour les équilibres Liquide-Vapeur à 0,3.

5- L'interaction entre le segment attractif polaire (Y^-) et répulsif polaire (Y^+) du mélange est supposée être idéale et les interactions binaires sont donc nulles. Il est nécessaire de définir les valeurs des segments de chaque constituant dans la solution (les quadruplets $[X, Y^-, Y^+, Z]$), pour implémenter le modèle NRTL-SAC. Ceux-ci peuvent être identifiés si on connaît quatre données expérimentales de solubilité. L'intérêt principal de cette méthode est que ce quadruplet de segments moléculaires reste valable pour la même molécule dans n'importe quelle solution (une seule détermination). Ce modèle est particulièrement pratique pour la modélisation des équilibres Liquide-Solide. Il permet d'évaluer le coefficient d'activité en phase liquide de molécules complexes telles que les substances actives pharmaceutiques avec une précision "acceptable".

Typedu segment 1	X	X	Y^-	Y^+	Z
Typedu segment 2	Y^-	Z	Z	Z	Y^+
τ_{12}	1.643	6.547	-2.000	2.000	1.643
τ_{21}	1.834	10.949	1.787	1.787	1.834
α	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2

Tableau II.3 : Paramètres d'interaction binaire pour le modèle NRTL-SAC

II.2.2 Modèles prédictifs

Une théorie est dite prédictive si elle permet la détermination de la loi de variation de l'enthalpie libre d'excès (coefficient d'activité) avec la composition de la solution d'une part, et que, d'autre part, les paramètres entrant dans les expressions ainsi établies peuvent être calculés à partir des caractéristiques des corps purs. [18] Les modèles prédictifs de coefficients d'activité les plus connus sont UNIFAC (UNIQUAC Functional group Activity Coefficient) de Fredenslund et al. [19] ou ASOG (Analytical Solution Of Groups) de Derr et Deal [20]. Ces modèles s'appuient sur une décomposition des constituants du mélange en sous-groupes fonctionnels qui interagissent entre eux. Le système étudié n'est plus considéré comme un mélange de composés mais comme un mélange de groupements fonctionnels. Les interactions entre ces groupements doivent alors être

connues. Les paramètres d'un grand nombre de groupements ont été déterminés expérimentalement et sont disponibles dans les bases de données. Ces modèles sont d'une grande utilité lorsqu'aucune donnée expérimentale n'est disponible pour déterminer les coefficients d'interactions binaires nécessaires dans l'application des modèles classiques [21].

II.2.2.1 Le modèle UNIFAC et ses modifications

UNIFAC [22], pour UNIversalFunctional Activity Coefficient, est une évolution du modèle UNIQUAC. Il appartient à la catégorie des modèles de contribution de groupes, qui reposent sur un concept bien particulier qui a, par la suite, donné naissance à de nombreuses déclinaisons. Les modèles de contribution de groupes ont l'avantage, particulièrement intéressant, de ne pas nécessiter de données expérimentales pour leur mise en œuvre, excepté des paramètres d'interaction qui sont calculés initialement puis répertoriés dans une base de données.

Dans les méthodes de contribution de groupes, les molécules sont divisées de manière arbitraire en groupements fonctionnels. À partir de cette division, les interactions entre les molécules deviennent la Somme pondérée des interactions entre ces groupements. Dans ce principe, les groupements chimiques sont considérés indépendamment les uns après les autres, puis leur contribution au coefficient d'activité, via les interactions binaires, est calculé. Par exemple, l'éthanol (C₂H₆O) devient un groupement CH₃, un groupement CH₂ et un groupement OH. La partie sensible de cette méthode est de quantifier les interactions entre les groupements, de la même manière que dans les méthodes précédentes avec les paramètres ajustables. Dans ce modèle, les paramètres d'interaction quantifient les interactions entre groupes fonctionnels. De cette manière, il suffit uniquement d'avoir tous les coefficients d'interaction binaire entre les groupements chimiques en solution pour pouvoir appliquer la méthode. Les coefficients ont été mesurés initialement à partir de données expérimentales dans des mélanges binaires (liquide-liquide et liquide-vapeur principalement).

A- UNIFAC Original

UNIFAC Original Comme UNIQUAC, UNIFAC divise le coefficient d'activité en deux parties. La partie combinatoire s'écrit de la même manière mais se calcule un peu différemment (utilisation de l'approche de contribution de groupes pour les calculs des surface set volumes molaires) [23]. La partie résiduelle s'écrit :

$$\ln \gamma_i^R = \sum_k V_k^{(i)} [\ln \Gamma_k - \ln \Gamma] \quad (\text{II.22})$$

Où Γ_k est le coefficient d'activité résiduel du groupe k, $\Gamma_k^{(i)}$ le coefficient résiduel du groupe k dans une contenant que des groupements de l'espèce i (interaction soluté-soluté). Ces coefficients d'activité résiduels s'expriment par l'équation :

$$\ln \Gamma_k = Q_k [1 - \ln(\sum_m \theta_k \psi_{mk}) - \sum_m \theta_m \psi_{km} / \sum_n \theta_n \psi_{nm}] \quad (\text{II.23})$$

Où θ_m est la fraction surfacique du groupement m ($\theta_m = Q_m X_m / \sum_n Q_n X_n$ avec X_n la fraction molaire du groupe m dans la solution), et ψ_{mn} le paramètre d'interaction entre les groupes m et n. Dans le cas présent, la somme sur m se fait sur l'ensemble des groupes dans la solution, et dans le cas de $\Gamma_i^{(i)}$, elle se fait sur les groupes de la molécule i uniquement. Le paramètre d'interaction s'écrit :

$$\psi_{mn} = \exp\left(-\frac{a_{mn}}{T}\right) \quad (\text{II.24})$$

a_{mn} est appelé "coefficient d'interaction binaire", et c'est ce nombre que l'on retrouve dans les tables de coefficients d'interaction d'UNIFAC. On observe une dépendance de ψ_{mn} avec la température.

L'avantage principal de cette méthode est qu'il n'est pas nécessaire d'avoir des données expérimentales. Par contre, elle n'est pas applicable s'il manque des données dans la liste des paramètres d'interaction (les coefficients ne sont pas toujours disponibles, le consortium UNIFAC continuant de travailler régulièrement dessus et publiant des nouveaux paramètres à destination des adhérents). Par exemple, les atomes de Soufre ou d'Azote dans un cycle ne sont souvent pas pris en compte.

Un autre défaut de la méthode est l'absence totale de la prise en compte de l'arrangement des groupes dans les molécules. Les isomères ne sont donc à aucun moment considéré de manière différente par le modèle, ce qui pose des difficultés pour modéliser des molécules complexes.

Enfin, UNIFAC est une méthode très utilisée pour des équilibres liquide-vapeur et est souvent pratique dans le dimensionnement de colonnes à distiller (y compris les colonnes azéotropiques ou à extraction), où il y a souvent un manque d'informations expérimentales. Cependant, elle doit souvent être complétée par des mesures expérimentales pour la mise au point d'un procédé industriel.

B- UNIFAC modifié :(Dortmund)

De nombreuses variations d'UNIFAC existent. La plus célèbre étant probablement la version modifiée appelée UNIFAC mod. (Dortmund) [24]. Il existe aussi UNIFAC mod. (Larsen) et bien d'autres... Dans certains cas [25], la nouvelle version n'est qu'une adaptation des paramètres d'UNIFAC pour des équilibres particuliers (par exemple, les paramètres d'interaction ont été calculés à partir d'équilibres liquide- liquide pour améliorer le modèle dans ce type de mélanges). Dans le cas d'UNIFAC mod. (Dortmund), la différence se situe principalement au niveau de l'écriture de ψ_{mn}

$$\psi_{mn} = \exp\left(-\frac{a_{mn}+b_{mn}T+c_{mn}T^2}{T}\right) \quad (\text{II.25})$$

L'expression de la contribution combinatoire est également légèrement modifiée, de même que celle de la contribution entropique. Cette modification du modèle initial a été a portée afin de mieux prendre en compte la température dans le terme résiduel.

Enfin, tout comme la version originale, cette méthode se montre efficace dans la prédiction d'équilibres liquide- liquide/vapeur.

II.2.2.2 Les modèles COSMO

Développés assez récemment, les modèles COSMO, pour CONductor-like Screening Model, sont une alternative intéressante aux modèles de contribution de groupe. Initialement établis par Klamt et Schuurman (1993) [26] ils connaissent depuis quelques variants la Les modèles COSMO Développés assez récemment, les modèles COSMO, pour CONductor-like Screening Model, sont une alternative intéressante aux modèles de contribution de groupe. Initialement établis par Klamt et Schuurman (1993) [27], ils connaissent depuis quelques variantes. La première est COSMO-RtS [28], conçue à la base pour la pré- diction de pression de vapeur saturante ou de LogP. Cette méthode a par la suite été reprise par Lin et Sandler (2001)[29] pour apporter quelques modifications dans le schéma de principe. Dans ce chapitre, ce dernier modèle sera plus particulièrement développé.

II.2.2.3 COSMO-SAC

Avec les progrès de la chimie informatique, la prédiction des coefficients d'activité et des équilibres de phase sans données expérimentales est devenue possible. Les modèles basés sur

COSMO (méthodes de criblage de type condensateur), tels que le modèle COSMO-SAC [30], sont maintenant des alternatives viables aux méthodes de contribution de groupe.

Le modèle COSMO-SAC (pour COnductor-like Screening Model for Segment Activity Coefficient) est basé sur le même principe fondateur que le modèle COSMO-RS [31]. D'abord publié par Lin et al [32], ce modèle combine une approche de thermodynamique statistique et une approche de chimie quantique pour la représentation de la distribution de charge des molécules (σ -profiles). Pour déterminer le coefficient d'activité, seuls les profils σ ainsi que la surface et le volume de van der Waals sont nécessaires. Cela fait du modèle COSMO-SAC un modèle totalement prédictif.

Le modèle COSMO-SAC est basé sur le calcul de l'énergie sans solvation ΔG^{*sol} qui définit le changement d'énergie libre par rapport à une solution idéale à température et pression constantes, lorsque les molécules de soluté sont introduites dans le solvant.

Dans les modèles basés sur COSMO, ce terme est divisé en deux parties. Premièrement, les charges de soluté sont désactivées et ses molécules sont insérées dans un conducteur parfait (avec une constante diélectrique infinie, ϵ). Cette première étape donne l'énergie libre de la formation de cavitation, ΔG^{*cav} . Cette dernière, dépend de la dimension spécifique de la molécule et représente la contribution entropique du coefficient d'activité. Lorsque les charges sont activées (le solvant devient un réel solvant) et l'énergie libre de restauration des charges, ΔG^{*res} , correspond alors à la contribution enthalpique [33].

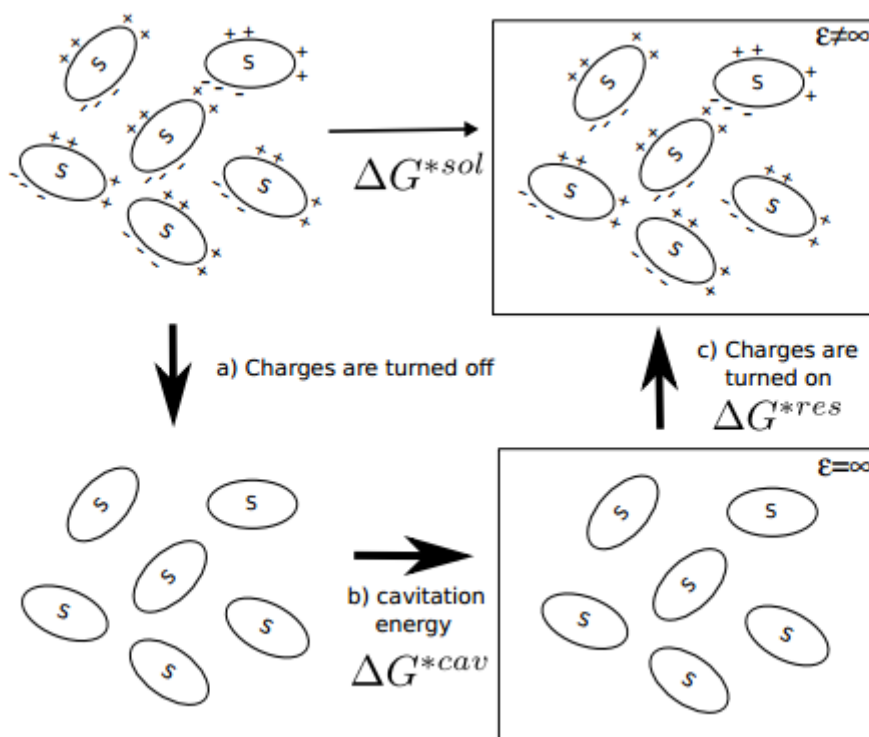


Figure II.1: Principe de base du modèle COSMO-SAC : a) les charges en surface de la molécule sont “éteintes”, b) La molécule est insérée dans un conducteur parfait, c) Les charges de surface de la molécule sont restituée

Dans le conducteur parfait correspond à la contribution entropique, où seules les considérations d'ordre géométrique (taille, forme) sont prises en compte. Cette contribution, qui utilise le terme combinatoire de Staverman-Guggenheim (Staverman, 1950 ; Guggenheim, 1952) [34] est un des principaux apports de COSMO-SAC à COSMO-RS. Elle s'écrit $\ln \gamma_s G_{i/s}$ (I étant la molécule et S la solution) et correspond à ce que l'on appelle l'enthalpie libre de cavitation (ΔG^{*CAV}). Ensuite, la contribution enthalpique s'écrit sous la forme d'une enthalpie libre de restauration (ΔG^{*rest}) qui correspond à la restitution des charges autour de la molécule X. On la divise en deux parties ; l'enthalpie libre de restauration de charge de X dans une solution de solvant d'une part, et cette même enthalpie dans une solution de soulté pur d'autre part. On exprime donc le coefficient d'activité de X de la manière suivante :

$$\ln y_{i/s} = \ln y_{i/s}^{sc} + \frac{\Delta G_{i/s}^{*rest} - \Delta G_{i/i}^{*rest}}{RT} \quad (\text{II.26})$$

Avant d'exprimer plus précisément sous forme d'équations les termes combinatoires et résiduels de cette méthode, il est primordial d'intégrer le principe de densité surfacique décharge et le découpage des molécules en segments. Dans COSMO-SAC comme dans les autres modèles

COSMO, ce qui représente une molécule X est la répartition de charge électronique à sa surface. Cette répartition est obtenue à partir des calculs de mécanique quantique qui optimisent la géométrie de la molécule et établissent la répartition des charges électroniques autour de celle-ci. Cette répartition prend la forme d'une fonction densité de probabilité ($p(\sigma)$) que l'on appelle σ -profile. Cette fonction relie la valeur de la densité surfacique de charge ($\text{ene}_{/A^0_2}$) à sa probabilité de présence.

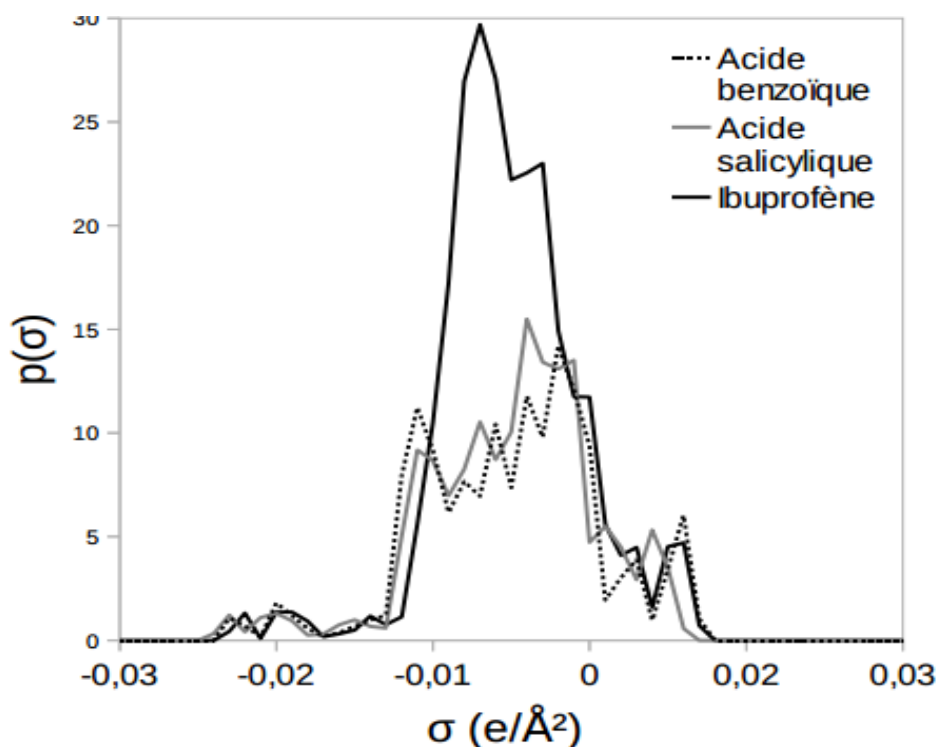


Figure II.2 : σ -profile des molécules d'ibuprofène, d'acide benzoïque et d'acide salicylique.

Chimie quantique conduit à un inventaire des différentes surfaces A_i trouvées et à leurs densités surfaciques correspondantes σ_i . Si on note A_{tot} la surface totale de la molécule, on a :

$$A_{tot} = \sum_i A_i \quad (\text{II.27})$$

La probabilité de présence de A_i est :

$$P(\sigma) = A_i / A_{tot} \quad (\text{II.28})$$

Afin d'unifier la forme des σ -profile de toutes les molécules, une division en 51 densités de charge est choisie. Il en ressort une segmentation de la surface des molécules en 51 surfaces de densités de charge différentes comprises entre -0,025 et +0,025 e/A_2 par palier de 0,001. La méthode pour calculer le σ -profile, et la forme d'un tel profil est illustrée sur la figure I.8. Pour calculer le coefficient d'activité, on exprime tout d'abord le terme entropique de la manière suivante :

$$\ln y_{i/s}^{sc} = \ln \frac{\Phi_i}{x_i} + 5 \times q_i \ln \frac{\theta_i}{\Phi_i} + l_i - \frac{\Phi_i}{x_i} \sum_i x_i l_i \quad (\text{II.29})$$

avec : $\theta_i = (x_i q_i) / (p_j x_j q_j)$, $\Phi_i = (x_i r_i) / (p_j x_j r_j)$, $l_i = (z/2)[(r_i - q_i) - (r_i - 1)]$

où x_i est la fraction molaire de l'espèce i , r_i et q_i les volumes et surfaces normalisés de i . La quantité r_i correspond au volume de Van der Waals vu dans d'autres modèles (comme UNIQUAC), et la quantité q_i peut se déduire du σ -profile. En effet, la Somme des surfaces de chaque segment dans le profil σ donne la surface totale, q_i , autour de la molécule.

La contribution enthalpique s'écrit, comme dans les méthodes de contribution de groupes, comme une Somme de contributions, non pas cette fois de groupements fonctionnels, mais de segments. On attribue à chaque surface de la molécule un coefficient d'activité, ce qui se traduit par l'équation suivante :

$$\ln y_i^{Res} = n_i \sum_{\sigma_m} p_i(\sigma_m) [\ln \Gamma_s(\sigma_s) - \ln \Gamma_i(\sigma_m)] \quad (\text{II.30})$$

Surfacique σ_m dans la solution, ou dans une solution pure en I. On peut assimiler $\ln \Gamma(\sigma)$ à l'énergie libre requise pour ajouter un segment de densité surfacique de charge σ à une position fixe dans la solution.

$$\ln \Gamma_s(\sigma_m) = - \ln \left\{ \sum_{\sigma_n} p_s(\sigma_n) \Gamma_s(\sigma_n) \exp \left[\frac{-\Delta W(\sigma_m, \sigma_n)}{KT} \right] \right\} \quad (\text{II.31})$$

$\Delta W(\sigma_m, \sigma_n)$ est appelé l'énergie d'échange et correspond aux énergies d'interaction entre les surfaces de densité surfacique de charge σ_m et σ_n . Ces énergies contiennent les interactions électrostatiques, non-électrostatiques, et les liaisons hydrogène (liaisons H). Cette énergie se calcule de la manière suivante :

$$\Delta W(\sigma_m, \sigma_n) = \left(\frac{\alpha}{2} \right) (\sigma_m + \sigma_n)^2 + C_{hb} \max[0, \sigma_{acc} - \sigma_{hb}] \min[0, \sigma_{don} + \sigma_{hb}] \quad (\text{II.32})$$

Avec α' une constante pour les interactions électrostatiques, c_{hb} une constante pour les interactions hydrogènes, σ_{don} et σ_{acc} respectivement les valeurs les plus petites et plus grandes de σ_m et σ_n . À la manière des coefficients d'interaction binaire d'UNIFAC, la constante c_{hb} est déterminée en amont à partir d'une optimisation sur des données expérimentales (liquide-vapeur et liquide-liquide). Lin et Sandler (2002) donne c_{hb} égal à 85 580 kcal/mol $\text{Å}^4/e^2$ [35].

Il existe quelques variantes de l'expression du ΔW , comme celle de Mathias et coll. (2002)[36], dont le but est une modification de l'expression des interactions de liaisons H.

Enfin, ce modèle est conçu initialement pour la détermination de coefficients d'activité en phase liquide pour les équilibres liquide-liquide ou liquide-vapeur. Son avantage indéniable est de s'affranchir de données expérimentales à la manière d'UNIFAC. Dans ce modèle, l'unique paramètre d'entrée est le profil σ des molécules. Le défaut inhérent est la nécessité de connaître ce profil pour utiliser la méthode. Mullins et coll. (2006, 2008)[37] expliquent le calcul de ces profils et mettent à disposition une base de données (en deux parties nommées VT2005 Sigma Profile Database et VT-2006 Solute Sigma Profile Database). Cette base de données regroupe à la fois les σ -profile finaux et les résultats des calculs de chimie quantique qui permettent d'établir $p(\sigma)$.

II.3 Conclusion

Il existe un très grand nombre de modèles thermodynamiques permettant d'accéder de manière prédictive ou pseudo-prédictive à des grandeurs thermodynamiques ou à des écarts à l'idéalité permettant le calcul d'équilibre entre phases.

Avant toute simulation de procédé, il est essentiel de choisir le modèle thermodynamique adéquat, sous peine d'obtenir des résultats quantitativement faux. Dans ce chapitre, un certain nombre de modèles de référence ont été présentés.

Dans la plupart des cas, l'un de ceux-ci devrait suffire, modulo la présence des paramètres de modèle. Toutefois, dans la pratique, il est important d'effectuer une petite étude bibliographique préliminaire. Il est possible qu'il existe quelque part un modèle, ou une version de modèle, ou encore un jeu de paramètres.

Chapitre III :

Modélisation de la solubilité de l'acide ascorbique

III.1 Introduction

Dans le chapitre précédent, les différentes molécules étudiées ont été présentées, et leurs propriétés thermodynamiques ont été décrites. Les différents critères d'évaluation des modèles thermodynamiques ont également été présentés. Dans le présent chapitre, l'objectif principal est d'étudier les performances des divers modèles thermodynamiques suivant les critères définis précédemment. La mise en œuvre des modèles se fait sur des mélanges "simples" soluté/solvant. Seuls des équilibres liquide-solide sans dissociation et avec une phase solide pure sont considérés. Les phénomènes de dissociation, solvation, co-cristallisation ou encore polymorphisme ne sont pas pris en compte. Les molécules choisies pour cette étude ont par ailleurs été sélectionnées pour répondre au mieux à ces limitations. Pour chaque modèle, après avoir introduit brièvement les méthodes de calcul, les résultats obtenus sont exposés et analysés.

III.2 Equations du modèle

Comme le modèle UNIFAC Pharma modifié et les autres versions du modèle UNIFAC se décompose en deux termes : un terme combinatoire qui tient compte des différences de taille et de volume et un terme résiduel associé aux interactions énergétiques entre les groupes.

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^c + \ln \gamma_i^R \quad (\text{III-1})$$

La partie combinatoire :

$$\ln \gamma_i^{comb} = 1 - V_i' + \ln V_i' - 5q_i \left(1 - \frac{V_i}{F_i} + \ln \frac{V_i}{F_i} \right) \quad (\text{III-2})$$

Avec :

$$V_i = \frac{r_i}{\sum_j (x_j r_j)} \quad (\text{III-3})$$

$$F_i = \frac{q_i}{\sum_j (x_j q_j)} \quad (\text{III-4})$$

$$V_i' = \frac{r_i^{3/4}}{\sum_j (x_j r_j^{3/4})} \quad (\text{III-5})$$

$V_i = V_i'$ sont des fractions de volume, F_i est la fraction de surface.

Les paramètres du constituant pur r_i et q_i correspondent respectivement au volume moléculaire et à la surface moléculaire de Van Der Waals. Ils sont calculés par sommation des paramètres adimensionnels R_k et Q_k

$$r_i = \sum_k (v_k^{(i)} R_k) \quad (\text{III-6})$$

$$q_i = \sum_k (v_k^{(i)} q_k) \quad (\text{III-7})$$

$v_k^{(i)}$ est le nombre des groupes de type k dans la molécule i.

R_k et Q_k appelés paramètres de volume de surface, respectivement, sont recueillis à partir des volumes et des surfaces des groupes de Van Der Waals, V_k et A_k donnés par Bondi.

Ces paramètres s'expriment par :

$$R_k = \frac{v_k}{15.17} \quad (\text{III-8})$$

Partie résiduelle :

La partie résiduelle est la somme des différentes contributions de chaque groupe du corps dissous dans la solution, moins la somme des différentes contributions dans l'environnement du composé pur.

$$\ln \gamma_i^{Res} = \sum_k v_k^{(i)} (\ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^{(i)}) \quad (\text{III.9})$$

Γ_k : Coefficient résiduel d'activité du groupe

$\Gamma_k^{(i)}$: Coefficient résiduel d'activité du groupe k dans une solution de référence contenant seulement des molécules de type i.

$v_k^{(i)}$: Nombre des groupes de type k dans une molécule de type i.

Les différentes contributions du groupe, dans tout environnement contenant des groupes de type 1, 2...n, sont supposés être, seulement fonction des concentrations et de la température.

$$\ln \Gamma_k = Q_k \left[1 - \ln(\sum_m (\theta_m \Psi_{mk})) - \sum_m \left(\frac{\theta_m \Psi_{km}}{\sum_n (\theta_n \Psi_{nm})} \right) \right] \quad (\text{III.10})$$

$$\theta_m = \frac{Q_m X_m}{\sum_n (Q_n X_n)} \quad (\text{III.11})$$

$$X_m = \frac{\sum_j (v_m^{(j)} x_j)}{\sum_j \sum_n (v_n^{(j)} x_j)} \quad (\text{III.12})$$

X_m : Fraction du groupe m dans le mélange

θ_m : Fraction de surface du groupe m

$$\Psi_{nm} = \exp\left(-\frac{a_{nm} + (b_{nm} \times T)}{T}\right) \quad (\text{III-13})$$

Ψ_{nm} : facteur de Boltzmann correspondant au paramètre d'interaction a_{nm} et b_{nm}

a_{nm}, b_{nm} Caractérisent les interactions entre les groupes n et m, pour chaque paire de groupes. Il y a quatre valeurs de paramètres d'interaction $a_{nm} \neq b_{nm} \neq a_{mn} \neq b_{mn}$.

III.3 Extension des modèles de coefficient d'activité :

III.3.1 Pharma modifié UNIFAC :

La méthode de contribution de groupe modèle UNIFAC (jeu) a été développée pour le calcul de divers Données d'équilibre de phase prouvées [38]. Cependant, le modèle UNIFAC (Do) ne peut être utilisé que dans une mesure limitée s'appliquent aux solubilités des médicaments, car non seulement plusieurs groupes structuraux "typiques" pour la description des principes actifs manquent, mais aussi de nombreux paramètres d'interaction entre des groupes de structure déjà existants. D'une part, ce dernier n'est pas encore dû des données d'équilibre de phases expérimentales mesurées, d'autre part sur des combinaisons de groupes réactifs, pour lesquels les données d'équilibre de phase ne peuvent jamais être mesurées. Le L'objectif pour Pharma Mod UNIFAC est de développer un incrément spécifique aux principes actifs et de réduire le nombre de paramètres d'interaction de groupe requis.

Présentation des extensions

L'extension de la méthode de contribution de groupe mod [39]. UNIFAC (Thu) à La solubilité du médicament est en tête en raison de la règle d'incrémentaire révisée et de la réajustement nécessaire des paramètres d'interaction entre les groupes de structures en raison de la Réduction des paramètres à la 'dérivation' Pharma Mod UNIFAC.

La règle d'incrémentation Pharma Mod UNIFAC contient actuellement 73 groupes principaux avec 163 sous-groupes. Deux exemples (morphine, éthanol) pour incrémenter avec Pharma Mod... Dans certains cas, pour améliorer les résultats des calculs, les Valeurs R et Q ajustées avec. Dans de tels cas, on a pris soin de s'assurer que les valeurs R et Q ajustées ne s'écartent pas de plus de 10% de leurs valeurs d'origine continuer à assurer la signification physique de ces grandeurs [40].

Le solvant du mélange est-il un solvant de classe solvant groupe fonctionnel, la combinaison de paramètres s'applique à l'ensemble du mélange de l'ajustement de toute la plage de concentration, dans tous les autres cas, la combinaison des paramètres issus de l'ajustement avec le groupe alcane s'applique. La plupart des données de solubilité existent pour les alcanes, les alcools et la très grande majorité pour l'eau comme solvant. Par conséquent, pour ces solvants (classes) déterminé les paramètres.

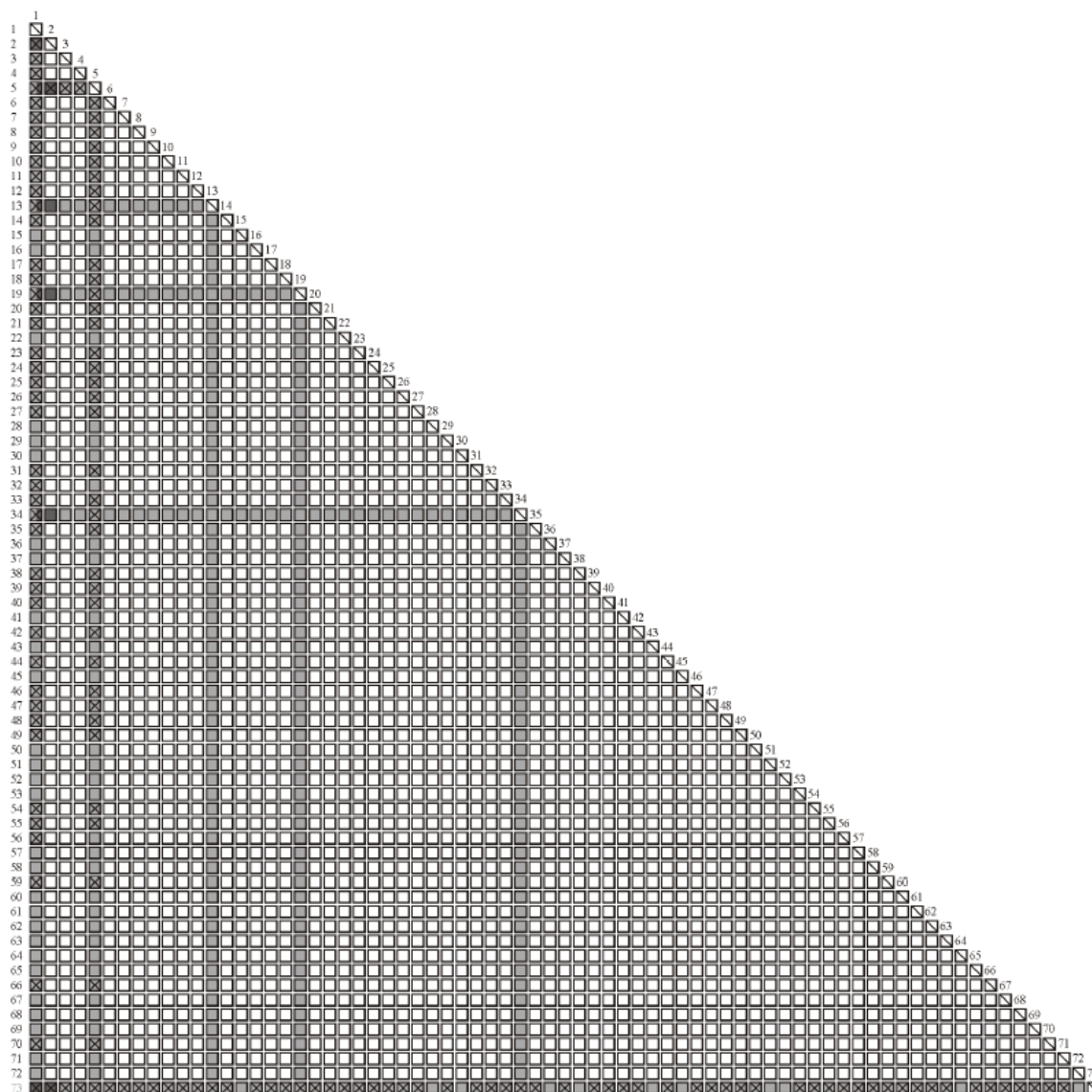


Figure III.1 Matrice des paramètres actuels pour Pharma Mod UNIFAC

III.4 Exemple de calcul du coefficient d'activité avec Pharma Mod UNIFAC :

Pour le système cortisol(1), octanol(2) à une température de $T = 298,15 \text{ K}$ et à une concentration de $x_1 = 1,49 \cdot 10^{-3}$ le coefficient d'activité est calculé [41 ;42 ;43]. Selon le tableau les subdivisions du groupe de structure requises pour les composants du système sont les suivantes :

	CH3	CH2	C	CH=C	CH2-OH	CH-OH	CH-OH	C-OH	CO
Cortisol	2	7	3	2	1	1	1	1	2
Octanol	1	6	-	-	-	1	-	-	-

Les quantités relatives de van der Waals nécessaires et les principaux paramètres d'interaction de groupe peuvent être Solution : partie combinatoire

$$r_1 = 2 \cdot 0.9000 + 7 \cdot 0.7418 + 3 \cdot 0.4332 + 2 \cdot 0.2403 + 0.8978 + 1.3248 + 0.9488 \\ + 0.6747 + 2 \cdot 0.6942 + 14.0073 = 14.0073$$

$$r_1 = 6.6756$$

$$q_1 = 2 \cdot 0.9223 + 7 \cdot 0.5940 + 3 \cdot 0.2393 + 0.6996 + 1.0126 + 0.8932 + 0.6424 + 2 \cdot \\ 0.7040 = 11.3763$$

$$q_2 = 5.4989$$

$$v_1 = \frac{14.0079}{14.0073 \cdot 0.00149 + 6.6756 \cdot 0.99851} = 2.0949$$

$$v_2 = 0.9984$$

$$v'_1 = \frac{14.0073^{3/4}}{14.0073^{3/4} \cdot 1.00149 + 6.6756^{3/4} \cdot 0.99851} = 1.7415$$

$$v'_2 = 0.9989$$

$$F_1 = \frac{11.3763}{11.3763 \cdot 0.00149 + 5.4989 \cdot 0.99851} = 2.0655$$

$$F_2 = 0.9984$$

$$\ln \gamma_1^{comb} = 1 - 1.7415 + \ln 1.7415 - 5 \cdot 11.3763 \cdot \left(1 - \frac{2.0949}{2.0655} + \ln \frac{2.0949}{2.0655} \right) = -1.8107 \cdot 10^{-1}$$

$$\ln \gamma_2^{comb} = -5.8618 \cdot 10^{-7}$$

Le reste :

$$\Psi_{CH_2 \cdot CH_2} = \exp\left(\frac{0 + 0 \cdot 298.15 + 0 \cdot 298.15^2}{298.15}\right) = 1$$

$$\Psi_{CH_2, C=C} = \exp\left(-\frac{43.12 + 0 \cdot 2978.15 + 0 \cdot 298.15^2}{298.15}\right) = 0.8654$$

$$\Psi_{CH_2, CH_2-OH} = \exp\left(-\frac{2272.3 + (-3.0278) \cdot 298.15 + 0 \cdot 298.15^2}{298.15}\right) = 0.0101$$

$$\Psi_{CH_2, CO} = \exp\left(-\frac{1331.1 + (-0.9447) \cdot 298.15 + 0 \cdot 298.15^2}{298.15}\right) = 0.0296$$

$$\Psi_{C=C, CH_2} = 0.6501$$

$$\Psi_{C=C, C=C} = 1$$

$$\Psi_{C=C, CH_2-OH} = 0.0177$$

$$\Psi_{C=C, CO} = 1$$

$$\Psi_{CH_2-OH, CH_2} = 0.6832$$

$$\Psi_{CH_2-OH, C=C} = 0.5044$$

$$\Psi_{CH_2-OH, CH_2-OH} = 1$$

$$\Psi_{CH_2-OH, CO} = 0.4252$$

$$\Psi_{CO, CH_2} = 0.6706$$

$$\Psi_{CO, CH_2-OH} = 1$$

$$\Psi_{CO, CH_2-OH} = 1$$

$$\Psi_{CO, CO} = 1$$

$$X_{CH_3} = \frac{2 \cdot 0.00149 + 1 \cdot 0.99851}{0.00149 \cdot (2+7+3+2+1+1+1+1+2) + 0.99851 \cdot (1+6+1)} = 0.12491$$

$$\theta_{CH_3} = \left(\frac{0.9223 \cdot 0.12491}{0.9223 \cdot 0.1 + 0.594 \cdot 0.35 + 0.2393 \cdot 0.15 + 0.6996 \cdot 0.05 + 1.0126 \cdot 0.05 + 0.8932 \cdot 0.05 + 0.6424 \cdot 0.05 + 0.7040 \cdot 0.1} \right)$$

$$= 0.16214$$

$$\ln \Gamma_{CH_3} = 0.9223 \cdot \left[1 - \ln(0.16771 + 0.64726 + 0.00019 + 0.00019 \cdot 0.6501 + 0.18385 \cdot 0.67832 \cdot 0.00024 \cdot 0.6832 + 0.00017 \cdot 0.6832 + 0.00038 \cdot 0.67063) - \frac{0.16771 + 0.64726 + 0.00019}{0.16771 \cdot 0.8654 + 0.64726 \cdot 0.8654 + 0.00019 \cdot 0.8654 + 0.00019 \cdot 0.18385 \cdot 0.5044 + 0.00024 \cdot 0.5044 + 0.00017 \cdot 0.5044 + 0.00038 \cdot 0.18385 \cdot 0.0101 + 0.00024 \cdot 0.0101 + 0.00017 \cdot 0.0101} - \frac{0.18385 \cdot 0.0101 + 0.00024 \cdot 0.0101 + 0.00017 \cdot 0.0101}{0.16771 \cdot 0.0101 + 0.64726 \cdot 0.8654 + 0.00019 \cdot 0.8654 + 0.00019 \cdot 0.18385 + 0.00024 + 0.00017 \cdot 0.5044 + 0.00038} - \frac{0.00019 \cdot 0.8654}{0.16771 \cdot 0.8654 + 0.64726 \cdot 0.8654 + 0.00019 \cdot 0.8654 + 0.00019 \cdot 0.18385 \cdot 0.5044 + 0.00024 \cdot 0.5044 + 0.00017 \cdot 0.5044 + 0.00038} - \frac{0.18385 \cdot 0.0101 + 0.00024 \cdot 0.0101 + 0.00017 \cdot 0.0101}{0.16771 \cdot 0.0101 + 0.64726 \cdot 0.0101 + 0.00019 \cdot 0.0101 + 0.18385 \cdot 0.00024 + 0.00017 + 0.00038} - \frac{0.00038 \cdot 0.0296}{0.16771 \cdot 0.0296 + 0.64726 \cdot 0.0296 + 0.00019 \cdot 0.0296 + 0.00019 \cdot 0.18385 \cdot 0.4252 + 0.00024 \cdot 0.4252 + 0.00017 \cdot 0.4252 + 0.00038} \right]$$

$$\ln \Gamma_{CH_3} = 0.17016$$

$$X_{CH_3}^{(1)} = \frac{2}{(2+7+3+2+1+1+1+1+2)} = 0.1$$

$$\theta_{CH_3}^{(1)} = \frac{0.9223 \cdot 0.1}{(0.9223 \cdot 0.1 + 0.594 \cdot 0.35 + 0.2393 \cdot 0.15 + 0.6996 \cdot 0.05 + 1.0126 \cdot 0.05 + 0.8932 \cdot 0.05 + 0.6424 \cdot 0.05 + 0.7040 \cdot 0.1)}$$

$$= 0.16214$$

$$\ln \Gamma_{CH_3}^{(1)} = 0.9223 \cdot \left[1 - \ln(0.16771 + 0.64726 + 0.00019 + 0.00019 + 0.6501 + 0.18385 \cdot 0.6832 + 0.00024 \cdot 0.6832 + 0.00017 \cdot 0.6832 + 0.00017 \cdot 0.67832 + 0.00038 \cdot 0.6706) - \frac{0.16214 + 0.36550 + 0.06310}{0.16214 + 0.36550 + 0.06310 + 0.06150 \cdot 0.6501 + 0.08910 \cdot 0.682 + 0.07851 \cdot 0.6832 + 0.05647 \cdot 0.6832 + 0.0567 \cdot 0.6832 + 0.12377 \cdot 0.6706} - \frac{0.06150 \cdot 0.8654}{0.16214 + 0.36550 + 0.06310 + 0.06150 \cdot 0.6510 + 0.8910 \cdot 0.6832 + 0.07851 \cdot 0.6832 + 0.05647 \cdot 0.6832 + 0.12377 \cdot 0.6706} - \frac{0.60150 \cdot 0.8654}{0.16214 \cdot 0.0101 + 0.36550 \cdot 0.0101 + 0.06310 \cdot 0.0101 + 0.06150 \cdot 0.0177 + 0.08901 + 0.07851 + 0.05674 + 0.12377} - \frac{0.12377 \cdot 0.0296}{0.16214 \cdot 0.0296 + 0.36550 \cdot 0.0296 + 0.06310 \cdot 0.0296 + 0.06150 + 0.08901 \cdot 0.4252 + 0.07851 \cdot 0.4252 + 0.05647 \cdot 0.4252 + 0.12377} \right]$$

$$\ln \Gamma_{CH_3}^{(1)} = 0.3477$$

	<i>CH3</i>	<i>CH2</i>	<i>CH</i>	<i>C</i>	<i>CH=C</i>	<i>CH2-OH</i>	<i>CH-OH</i>	<i>C-OH</i>	<i>CO</i>
X_K	0.12491	0.74851	0.00056	0.00036	0.00019	0.12472	0.00019	0.00019	0.00037
θ_K	0.16771	0.64726	0.00019	0	0.00019	0.18385	0.00024	0.00017	0.00038
$\ln \Gamma_K$	0.17016	0.10959	0.04415	0	0.44827	1.1088	0.97989	0.70475	1.21976
$X_k^{(1)}$	0.1	0.35	0.15	0.1	0.05	0.05	0.05	0.05	0.1
$X_K^{(2)}$	0.125	0.75	-	-	-	0.125	-	-	-
$\theta_K^{(1)}$	0.16214	0.3655	0.0631	0	0.0615	0.08901	0.07851	0.05647	0.12377
$\theta_K^{(2)}$	0.16772	0.64813	-	-	-	0.1815	-	-	-
$\ln \Gamma_K^{(1)}$	0.34772	0.22394	0.09022	0	0.18599	0.73340	0.64692	0.46527	0.44424
$\ln \Gamma_K^{(2)}$	0.16973	0.10931	-	-	-	1.11299	-	-	-

$$\ln \gamma_1^{Res} = 1.469460$$

$$\ln \gamma_2^{Res} = 0.00011$$

Coefficient d'activité :

$$\ln \gamma_1 = -0.18107 + 1.469460 = 1.288391$$

$$\ln \gamma_2 = -5.8618 \cdot 10^{-7} + 0.00011 = 0.000011$$

$$\gamma_1 = 3.62695$$

$$\gamma_2 = 1.0001$$

Tableau III.2 : paramètres de volume (R) et de surface (Q) des groupements dans le mélange **acide ascorbique-eau**. [47]

	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	H ₂ O
R	1.3800	0.6605	1.000	0.4469	0.6744	0.92
Q	1.200	0.485	1.200	0.228	0.540	1.40

Tableau III.3 : paramètres d'interaction a_{mn} mélange entre groupements dans le mélange **acide ascorbique-eau**. [47]

a_{mn}	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	H ₂ O
COO	0	1397	88.63	529	529	284.4
C=C	48.33	0	524.1	-35.36	-35.36	270.6
OH	190.3	457	0	156.4	156.4	353.5
CH	387.1	86.02	986.5	0	0	1318
CH ₂	387.1	86.02	986.5	0	0	1318
H ₂ O	-197.5	496.1	-229.1	300	300	0

III.5.1.2 Mélange acide ascorbique-méthanol

On opère exactement de la même manière qu'avec le mélange précédent, une fois les groupements identifiés, on collecte les données relatives aux paramètres de groupe et de surface R et Q [46], ainsi que les paramètres d'interaction a_{mn} entre les groupes du mélange pris deux à deux. Les tableaux (IV 7) et (IV 8) donnent ces valeurs.

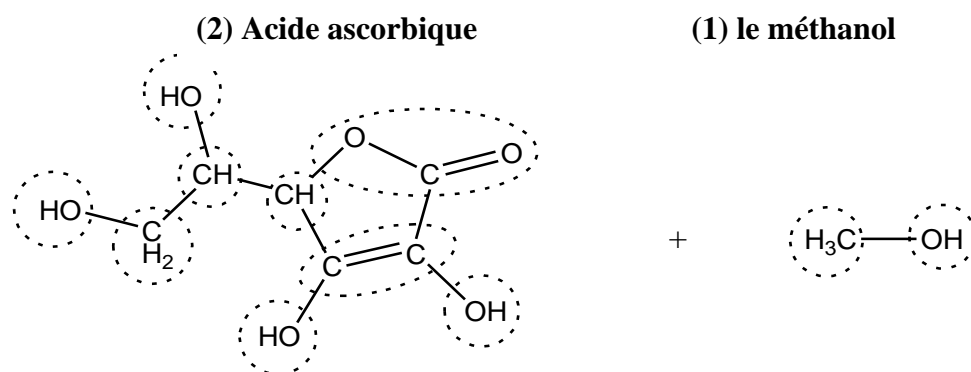


Figure III.3: groupes dans le mélange binaire **acide ascorbique-méthanol**.

Tableau III.4 : nombre du groupement ($v_k^{(i)}$) de type k dans la molécule (i).

k	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	CH ₃
$v_k^{(1)}$	1	1	4	2	1	0
$v_k^{(2)}$	0	0	1	0	0	1

Tableau III.5 : paramètres de volume (R) et de surface (Q) des groupements dans le mélange **acide ascorbique- méthanol**.^[47]

	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	CH ₃
R	1.3800	0.6605	1.000	0.4469	0.6744	0.9011
Q	1.200	0.485	1.200	0.228	0.540	0.848

Tableau III.7 : nombre du groupement ($v_k^{(i)}$) de type k dans la molécule (i).

k	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	CH ₃
$v_k^{(1)}$	1	1	4	2	1	0
$v_k^{(2)}$	0	0	1	0	1	1

Tableau III.8 : paramètres de volume (R) et de surface (Q) des groupements dans le mélange **acide ascorbique-éthanol**. [47]

	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	CH ₃
R	1.3800	0.6605	1.000	0.4469	0.6744	0.9011
Q	1.200	0.485	1.200	0.228	0.540	0.848

Tableau III.9 : paramètres d'interaction a_{mn} entre groupements dans le mélange **acide ascorbique- éthanol**. [47]

a_{mn}	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	CH ₃
COO	0	1397	88.63	529	529	529
C=C	48.33	0	524.1	-35.36	-35.36	-35.36
OH	190.3	457	0	156.4	156.4	156.4
CH	387.1	86.02	986.5	0	0	0
CH ₂	387.1	86.02	986.5	0	0	0
CH ₃	387.1	86.02	986.5	0	0	0

III.5.1.4 Mélange acide ascorbique- propanol-2

Les groupements présents dans ce mélange sont représentés dans la figure (IV 9) ci-dessous, et les paramètres correspondants consignés dans les tableaux (IV.13) et (IV.14).

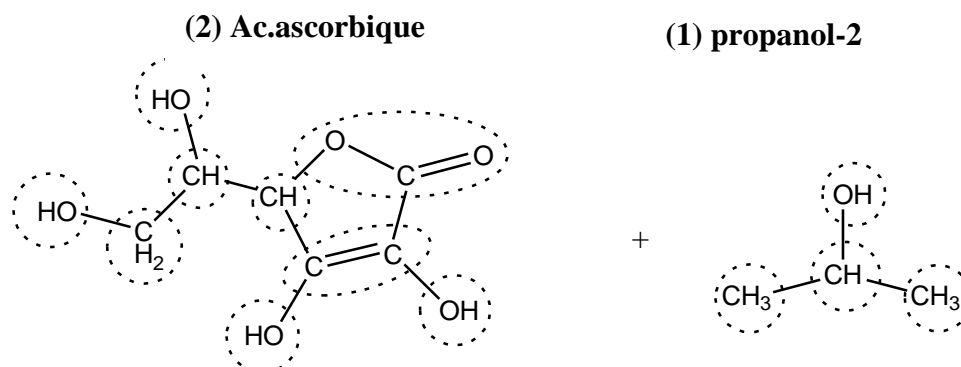


Figure III.5: groupes dans le mélange binaire **acide ascorbique- propanol-2.**

Tableau III.10 : nombre du groupement ($v_k^{(i)}$) de type k dans la molécule (i).

k	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	CH ₃
$v_k^{(1)}$	1	1	4	2	1	0
$v_k^{(2)}$	0	0	1	1	0	2

Tableau III.11 : paramètres de volume (R) et de surface (Q) des groupements dans le mélange **acide ascorbique- propanol-2.**[47]

	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	CH ₃
R	1.3800	0.6605	1.000	0.4469	0.6744	0.9011
Q	1.200	0.485	1.200	0.228	0.540	0.848

Tableau III.13 : nombre du groupement ($v_k^{(i)}$) de type k dans la molécule (i).

K	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	CH ₃	CH ₃ CO
$v_k^{(1)}$	1	1	4	2	1	0	0
$v_k^{(2)}$	0	0	0	0	0	1	1

Tableau III.14 : paramètres de volume (R) et de surface (Q) des groupements dans le mélange acide ascorbique-acétone.[47]

	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	CH ₃	CH ₃ CO
R	1.3800	0.6605	1.000	0.4469	0.6744	0.9011	1.6724
Q	1.200	0.485	1.200	0.228	0.540	0.848	1.448

Tableau III.15: paramètres d'interaction a_{mn} entre groupements dans le mélange

acide ascorbique-acétone.[47]

a_{mn}	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	CH ₃	CH ₃ CO
COO	0	1397	88.63	529	529	529	123.4
C=C	48.33	0	524.1	-35.36	-35.36	-35.36	182.6
OH	190.3	457	0	156.4	156.4	156.4	84
CH	387.1	86.02	986.5	0	0	0	476.4
CH ₂	387.1	86.02	986.5	0	0	0	476.4
CH ₃	387.1	86.02	986.5	0	0	0	476.4
CH ₃ CO	-18.8	42.92	164.5	26.76	26.76	26.76	0

III.5.1.6 Mélange acide ascorbique-acétonitrile

La division en groupements de l'acide ascorbique et de l'acétonitrile a été effectuée suivant le schéma suivant :

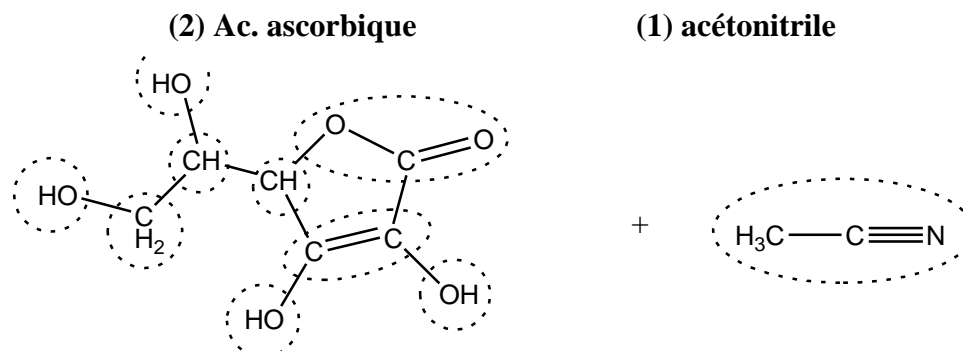


Figure III.7 : groupes dans le mélange binaire **acide ascorbique-acétonitrile**.

Tableau III.16 : nombre du groupement ($v_k^{(i)}$) de type k dans la molécule (i).

k	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	CH ₃ CN
$v_k^{(1)}$	1	1	4	2	1	0
$v_k^{(2)}$	0	0	0	0	0	1

Tableau III.17 : paramètre de volume (R) et de surface (Q) des groupements dans le mélange **acide ascorbique-acétonitrile** [47].

	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	CH ₃ CN
R	1.3800	0.6605	1.000	0.4469	0.6744	1.8701
Q	1.200	0.485	1.200	0.228	0.540	1.724

Tableau III.18 : paramètres d'interaction a_{mn} entre groupements dans le mélange **acide ascorbique-acétonitrile** [47].

a_{mn}	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	CH ₃ CN
COO	0	1397	88.63	529	529	-61.6
C=C	48.33	0	524.1	-35.36	-35.36	336.9
OH	190.3	457	0	156.4	156.4	6.712
CH	387.1	86.02	986.5	0	0	597

III.5.1.7 Mélange acide ascorbique-éthyl-acétate

Le système étudié ici fait intervenir l'éthyl-acétate comme solvant, les groupements du mélange ainsi constitué sont :

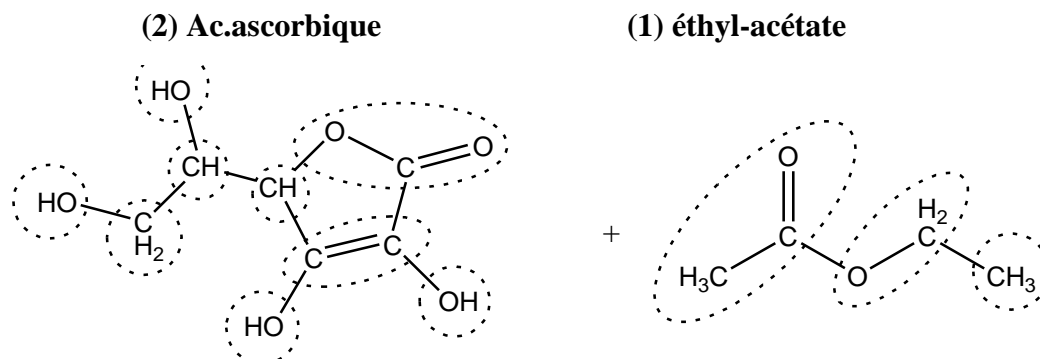


Figure III.8 : groupes dans le mélange binaire **acide ascorbique-éthyl-acétate**.

Tableau III.19 : nombre du groupement ($v_k^{(i)}$) de type k dans la molécule (i).

K	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	CH ₃	CH ₃ CO	CH ₂ O
$v_k^{(1)}$	1	1	4	2	1	0	0	0
$v_k^{(2)}$	0	0	0	0	0	1	1	1

Tableau III.20 : paramètres de volume (R) et de surface (Q) des groupements dans le mélange **acide ascorbique-éthyl-acétate** [47].

	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	CH ₃	CH ₃ CO	CH ₂ O
R	1.3800	0.6605	1.000	0.4469	0.6744	0.9011	1.6724	0.9183
Q	1.200	0.485	1.200	0.228	0.540	0.848	1.448	0.780

Tableau III.21 : paramètres d'interaction a_{mn} entre groupements dans le mélange **acide ascorbique-éthyle-acétate** [47].

a_{mn}	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	CH ₃	CH ₃ CO	CH ₂ O
COO	0	1397	88.63	529	529	529	123.4	-247.8
C=C	48.33	0	524.1	-35.36	-35.36	-35.36	182.6	214.5
OH	190.3	457	0	156.4	156.4	156.4	84	28.06
CH	387.1	86.02	986.5	0	0	0	476.4	251.5
CH ₂	387.1	86.02	986.5	0	0	0	476.4	251.5
CH ₃	387.1	86.02	986.5	0	0	0	476.4	251.5
CH ₃ CO	-18.8	42.92	164.5	26.76	26.76	26.76	0	-103.6
CH ₂ O	417	26.51	237.7	83.36	83.36	83.36	191.1	0

III.5.1.8 Mélange acide ascorbique-tetrahydrofurane

L'acide ascorbique ici est étudié dans le solvant tetrahydrofurane, ce dernier, tout comme la molécule d'eau, est considéré comme un groupement dans son entité entière.

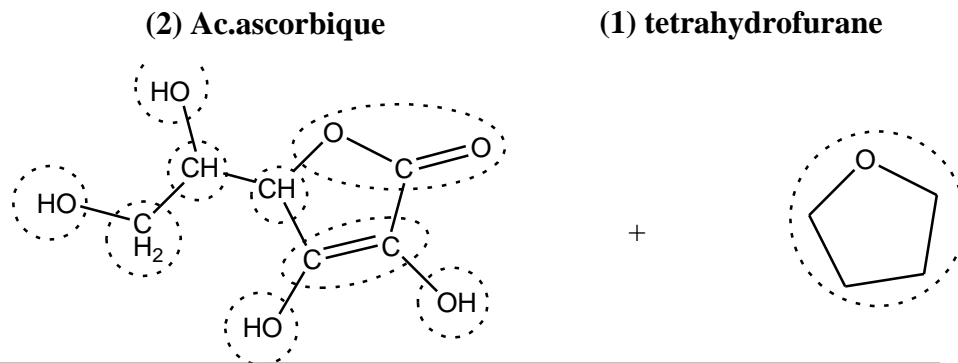


Figure III.9 : groupes dans le mélange binaire **acide ascorbique-tetrahydrofurane.**

Tableau III.22 : nombre du groupement ($v_k^{(i)}$) de type k dans la molécule (i).

k	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	FCH ₂ O
$v_k^{(1)}$	1	1	4	2	1	0
$v_k^{(2)}$	0	0	0	0	0	1

Tableau III.23: paramètre de volume (R) et de surface (Q) des groupements dans le mélange **acide ascorbique- tetrahydrofurane.**[47]

	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	FCH ₂ O
R	1.3800	0.6605	1.000	0.4469	0.6744	0.9183
Q	1.200	0.485	1.200	0.228	0.540	1.1

Tableau III.24 : paramètres d'interaction a_{mn} entre les différents groupements existant dans le mélange binaire **acide ascorbique- tetrahydrofurane**. [47]

groups	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	FCH ₂ O
COO	0	1397	88.63	529	529	-247.8
C=C	48.33	0	524.1	-35.36	-35.36	214.5
OH	190.3	457	0	156.4	156.4	28.06
CH	387.1	86.02	986.5	0	0	251.5
CH ₂	387.1	86.02	986.5	0	0	251.5
FCH ₂ O	417	26.51	237.7	83.36	83.36	0

III.5.2 Résultats de modélisation pour l'acide ascorbique

Pour la prédiction de la solubilité de l'acide ascorbique on a utilisé des valeurs de la littérature, données par Salmashi et al [46]. Ces derniers ont rapporté la solubilité de l'acide L-ascorbique dans 8 solvants différents.

On a utilisé deux références pour les paramètres d'interaction Pharma Mod UNIFAC, mais ces paramètres ont été révisés depuis, c'est pourquoi on utilise une deuxième référence plus récente. Il serait intéressant de comparer les valeurs obtenues à l'aide de ces deux types de références.

D'autre part la solubilité est déterminée par l'équation (1.11) dans laquelle on néglige la variation de ΔC_p , cependant on a voulu tester l'effet de cette approximation sur les résultats. Un autre calcul de solubilité incluant le terme relatif à ΔC_p a alors été effectué (l'équation (1.10)). La valeur de ΔC_p de l'acide ascorbique est donnée dans la littérature par Mota [48].

Les résultats obtenus dans les différents cas énumérés ci-dessus, ont été obtenus à l'aide d'un programme codé en Matlab. Ils sont consignés dans les tableaux se rapportant à chaque mélange dans les paragraphes qui suivent.

Les valeurs prédites dans les différents cas pour l'acide ascorbique dans les 8 solvants utilisés sont représentées sur les graphes (III.9 à III.24).

On constate que l'acide ascorbique possède 4 groupements OH. Deux sont liés à des groupements alkyl, par contre, les deux autres, représentant la fonction énolique de la vitamine C, sont situés de part et d'autre de la double liaison. D'un point de vue structure, il est évident que les groupements OH de la fonction énol sont différents des groupements OH de la fonction alcool simple. Le paramètre d'interaction OH disponible dans la banque de données UNIFAC Pharma a été déterminé pour un alkylalcool.

Un autre calcul a alors été entrepris utilisant un programme d'estimation UNIFAC basé sur la méthode du simplex de Nelder–Mead [49]. Dans ce calcul nous avons supposé que les paramètres d'interaction du groupement OH en liaison avec le groupement alkyl est différent de celui avec le groupement alkène que nous avons choisi de désigner par OHX. L'estimation nous a permis de déterminer les paramètres d'interaction de ce groupe OHX avec tous les autres groupes étudiés ici. Ces paramètres sont donnés dans les tableaux (III.25 à III.56). Les nouvelles valeurs estimées par cette méthode sont représentées sur les mêmes graphes que celles obtenues par les différents cas précédents.

Les indices cal 1, cal 2, cal 3 et estm représentent respectivement les résultats obtenus en utilisant : les paramètres d'interaction donnés par Stanley Walas [5], les paramètres d'interaction de la référence [47], les résultats tenant compte de ΔC_p et les paramètres d'interaction estimés.

La déviation calculée représente :

$$DEV = AAD(\%) = \frac{1}{NP} \sum_i \left(\frac{x_i^{\text{exp}} - x_i^{\text{calc}}}{x_i^{\text{exp}}} \right) \times 100 \quad (4.1)$$

DEV : La déviation.

x_i^{exp} : La solubilité expérimentale.

x_i^{calc} : La solubilité calculée par le programme UNIFAC Pharma.

III.5.3.1 solubilité de l'acide ascorbique dans l'eau

Les solubilités expérimentales de l'acide ascorbique dans l'eau [46] ainsi que les coefficients d'activité correspondants calculés par l'équation (1.11) sont portés dans le tableau (III.25).

Les valeurs calculées : cal 1, cal 2, cal 3 et estm, pour le coefficient d'activité ainsi que pour la solubilité de l'acide ascorbique dans l'eau sont donnés dans les tableaux III.27 et III.28, alors que le tableau III.28 contient les paramètres obtenus avec le programme d'estimation.

Tableau III.25 : Solubilité X_{exp} et coefficient d'activité γ_{exp} en fonction de la température de l'acide ascorbique dans l'eau.[46]

T (K)	X_i	γ_i
293	0.02896	0.4089
298	0.03307	0.43796
303	0.03779	0.4656
308	0.04378	0.4851
313	0.05037	0.5059
318	0.05794	0.5247
323	0.06633	0.5439

Tableau III.26 : paramètres d'interaction estimés de OHX avec les différents groupements du mélange acide ascorbique-eau.

a_{mn}	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	OHX	H ₂ O
COO	0	1397	88.63	529	529	-132.2	284.4
C=C	48.33	0	524.1	-35.36	-35.36	-64.45	270.6
OH	190.3	457	0	156.4	156.4	-243.1	353.5
CH	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	1318
CH ₂	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	1318
OHX	-67.96	-236.3	5142	5809	5809	0	5283
H ₂ O	-197.5	496.1	-229.1	300	300	-307.2	0

OHX : Les groupements OH qui sont liée au groupe mentalkène C=C.

Tableau III.27 : valeurs expérimentales et calculées du coefficient d'activité γ de l'acide ascorbique dans l'eau en fonction de la température.

T (K)	γ_{exp}	$\gamma_{\text{cal 1}}$	Dev ₁	$\gamma_{\text{cal 2}}$	Dev ₂	γ_{estm}	Dev _{estm}
293	0.40896	0.9709	137.4	0.2299	-43.8	0.4748	16.1
298	0.43796	0.9505	117.0	0.2366	-46.0	0.4747	8.4
303	0.46558	0.9299	99.7	0.2437	-47.7	0.4751	2.0
308	0.48513	0.8938	84.2	0.2465	-49.2	0.4674	-3.7
313	0.50595	0.8856	75.0	0.2604	-48.5	0.4771	-5.7
318	0.52476	0.8677	65.3	0.2707	-48.4	0.4811	-8.3
323	0.54389	0.8537	57.0	0.2827	-48.0	0.4874	-10.4

Tableau III.28 : valeurs expérimentales et calculées de la solubilité X de l'acide ascorbique dans l'eau en fonction de la température.

T (K)	X_{exp}	$X_{\text{cal 1}}$	$X_{\text{cal 2}}$	$X_{\text{cal 3}}$	X_{estm}
293	0.02896	0.0122	0.05152	0.17555	0.02494
298	0.03307	0.01524	0.06121	0.18968	0.03051
303	0.03779	0.01892	0.0722	0.20461	0.03703
308	0.04378	0.02376	0.08616	0.22458	0.04544
313	0.05037	0.02878	0.09787	0.23583	0.05342
318	0.05794	0.03504	0.11232	0.25146	0.0632

cal 1 : les résultats obtenus en utilisant les anciens paramètres d'interaction donnés par Stanley Walas [5].

cal 2 : les résultats obtenus en utilisant les nouveaux paramètres d'interaction [47].

cal 3 : les résultats obtenus en tenant compte le deuxième terme de l'équation (1.17) qui est en fonction de ΔC_p .

estm : les résultats obtenus en utilisant les paramètres d'interaction estimés.

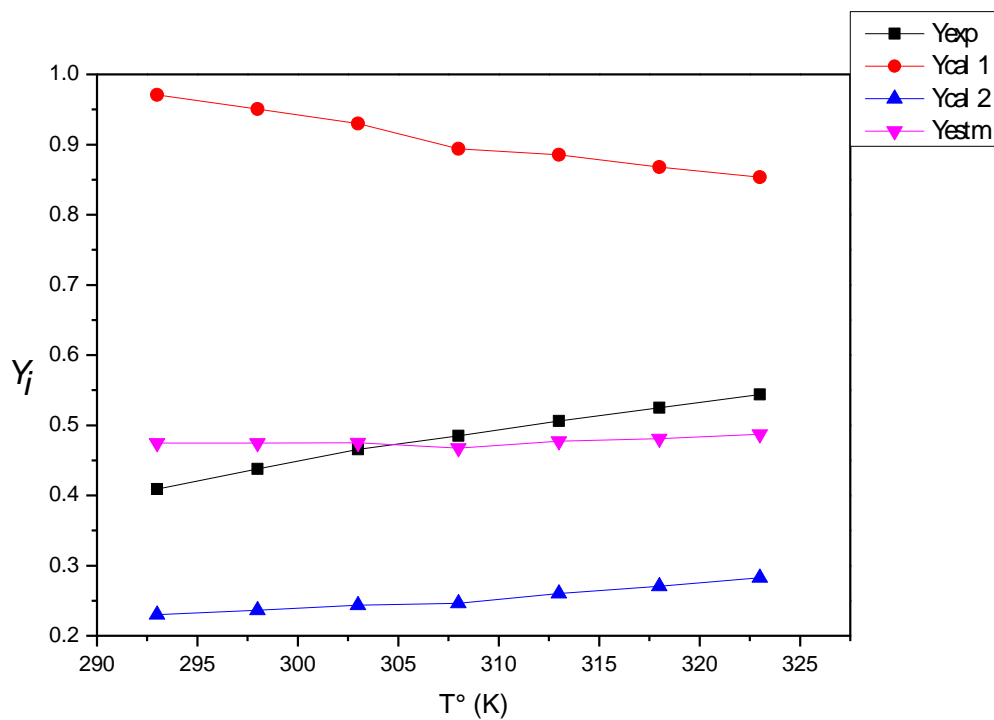


Figure III.10 : valeurs de coefficient d'activité γ de l'acide ascorbique dans l'eau en fonction de la température.

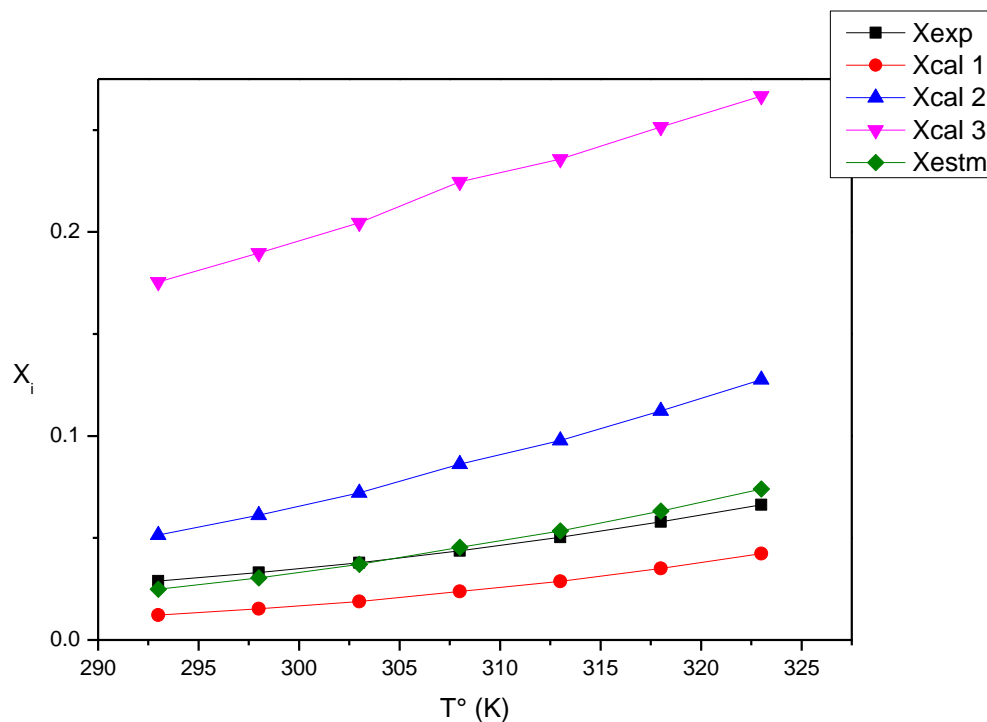


Figure III.11 : valeurs expérimentales et calculés de la solubilité X de l'acide ascorbique dans l'eau en fonction de la température.

III.5.3.2 la solubilité de l'acide ascorbique dans le méthanol

Tableau III.29 : solubilité X_{exp} et coefficient d'activité γ_{exp} en fonction de la température de l'acide ascorbique dans le méthanol.[46]

T (K)	X_{exp}	γ_{exp}
293	0.01006	1.1773
298	0.01083	1.3373
303	0.01214	1.4493
308	0.01326	1.6017
313	0.01512	1.6855
318	0.01676	1.8141
323	0.01832	1.9692

Tableau III.30 : paramètres d'interaction estimés de OHX avec les différents groupements du mélange **acide ascorbique- méthanol**.

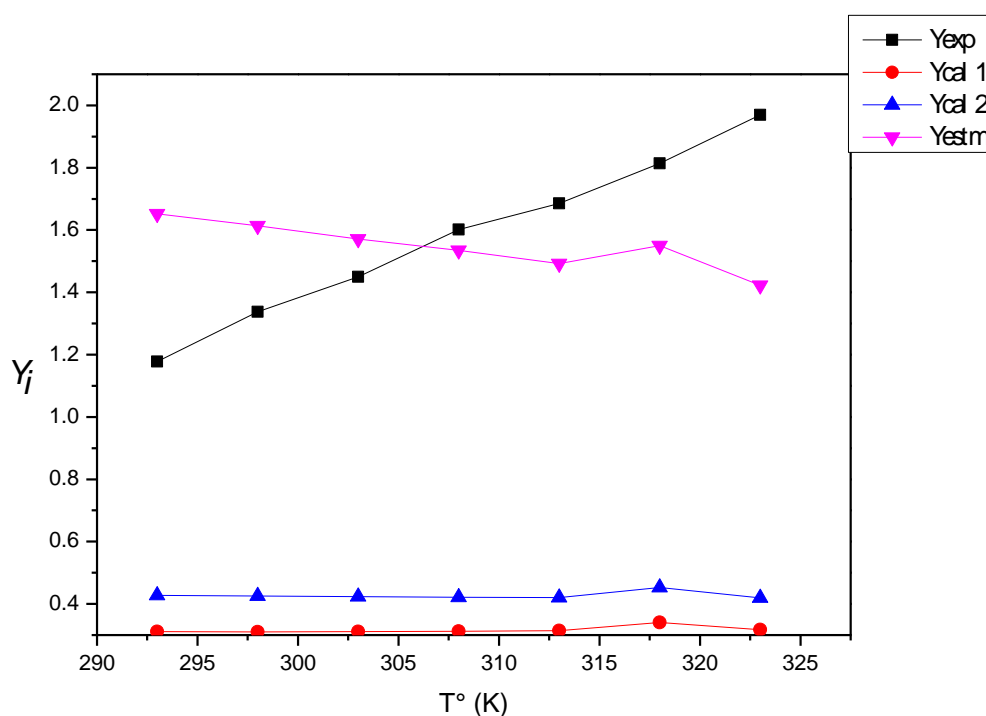
a_{mn}	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	OHX	CH ₃
COO	0	1397	88.63	529	529	-132.2	529
C=C	48.33	0	524.1	-35.36	-35.36	-64.45	-35.36
OH	190.3	457	0	156.4	156.4	-243.1	156.4
CH	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	0
CH ₂	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	0
OHX	-67.96	-236.3	5142	5809	5809	0	5809
CH ₃	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	0

Tableau III.31 : valeurs expérimentales et calculées du coefficient d'activité γ de l'**acide ascorbique** dans le **methanol** en fonction de la température.

T (K)	γ_{exp}	$\gamma_{cal 1}$	Dev ₁	$\gamma_{cal 2}$	Dev ₂	γ_{estm}	DeVestm
293	1.17728	0.3107	-73.6	0.4278	-63.7	1.6521	40.3
298	1.33733	0.3106	-76.8	0.425	-68.2	1.6137	20.7
303	1.44928	0.3114	-78.5	0.4232	-70.8	1.5714	8.4
308	1.60172	0.312	-80.5	0.4213	-73.7	1.5343	-4.2
313	1.68549	0.3139	-81.4	0.4206	-75.0	1.4923	-11.5
318	1.81411	0.3406	-81.2	0.4524	-75.1	1.55	-14.6
323	1.96924	0.3169	-83.9	0.4191	-78.7	1.4226	-27.8

Tableau III.32 : valeurs expérimentales et calculées de la solubilité X de l'acide ascorbique dans le méthanol en fonction de la température.

T (K)	X_{exp}	$X_{cal 1}$	$X_{cal 2}$	$X_{cal 3}$	X_{estm}
293	0.01006	0.03812	0.02768	0.09434	0.00717
298	0.01083	0.04663	0.03408	0.1056	0.00898
303	0.01214	0.0565	0.04157	0.11783	0.0112
308	0.01326	0.06807	0.05041	0.1314	0.01384
313	0.01512	0.08119	0.06059	0.14601	0.01708
318	0.01676	0.08927	0.06721	0.15046	0.01962
323	0.01832	0.11384	0.08608	0.17989	0.02536



FigureIV.16 : valeurs de coefficient d'activité γ de l'acide ascorbique dans le méthanol en fonction de la température.

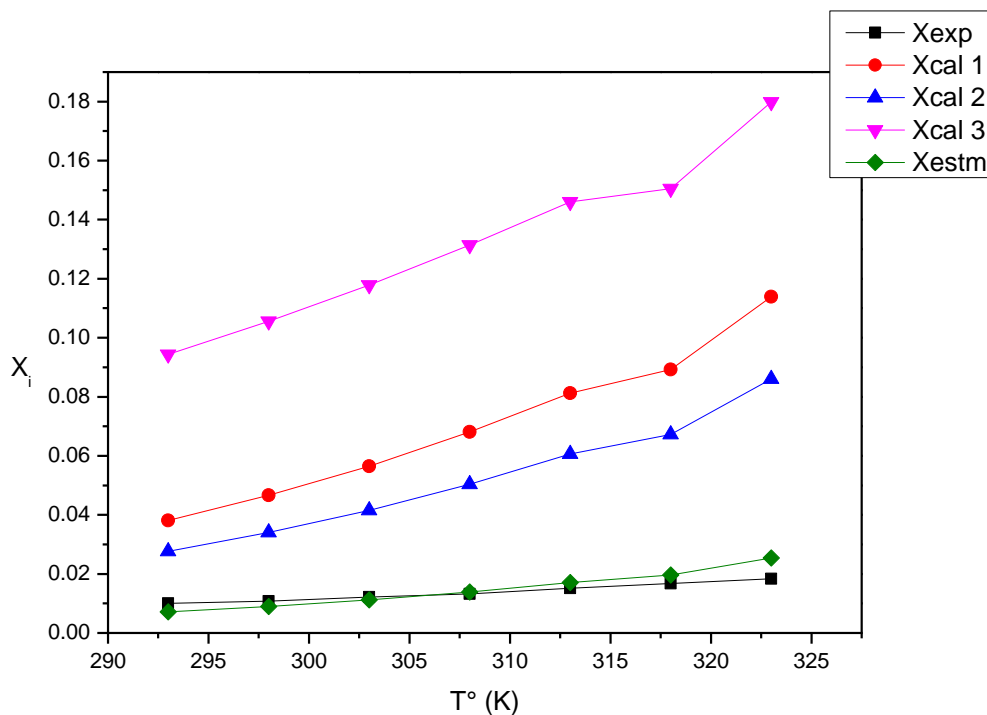


Figure III.12 : valeurs de la solubilité X de l'acide ascorbique dans le méthanol en fonction de la température.

III.5.3.3 la solubilité de l'acide ascorbique dans l'éthanol

Tableau III.33 : solubilité X_{exp} et coefficient d'activité γ_{exp} en fonction de la température de l'acide ascorbique dans l'éthanol.[46]

T (K)	X_{exp}	γ_{exp}
293	0.00229	5.1718
298	0.00274	5.2858
303	0.00321	5.4811
308	0.00385	5.5166
313	0.00463	5.5042
318	0.00535	5.6832
323	0.00593	6.0837

Tableau III.34 : paramètres d'interaction estimés de OHX avec les différents groupements de mélange **acide ascorbique-éthanol**.

a_{mn}	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	OHX	CH ₃
COO	0	1397	88.63	529	529	-132.2	529
C=C	48.33	0	524.1	-35.36	-35.36	-64.45	-35.36
OH	190.3	457	0	156.4	156.4	-243.1	156.4
CH	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	0
CH ₂	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	0
OHX	-67.96	-236.3	5142	5809	5809	0	5809
CH ₃	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	0

Tableau III.35 : valeurs expérimentales et calculées du coefficient d'activité γ de l'**acide ascorbique** dans l'**éthanol** en fonction de la température.

T (K)	γ_{exp}	$\gamma_{cal 1}$	Dev ₁	$\gamma_{cal 2}$	Dev ₂	γ_{estm}	Dev _{estm}
293	5.17181	0.843	-83.7	1.3063	-74.7	4.7376	-8.4
298	5.28586	0.8351	-84.2	1.2876	-75.6	4.5991	-13.0
303	5.48107	0.8275	-84.9	1.2698	-76.8	4.4686	-18.5
308	5.51658	0.8203	-85.1	1.2523	-77.3	4.3384	-21.4
313	5.50424	0.8133	-85.2	1.2351	-77.6	4.2103	-23.5
318	5.68308	0.8067	-85.8	1.219	-78.6	4.0931	-28.0
323	6.08372	0.8006	-86.8	1.2042	-80.2	3.9887	-34.4

Tableau III.36 : valeurs expérimentales et calculées de la solubilité X de l'acide ascorbique dans l'éthanol en fonction de la température.

T (K)	X_{exp}	$X_{cal 1}$	$X_{cal 2}$	$X_{cal 3}$	X_{estm}
293	0.00229	0.01405	0.00907	0.0309	0.0025
298	0.00274	0.01734	0.01125	0.03485	0.00315
303	0.00321	0.02126	0.01386	0.03927	0.00394
308	0.00385	0.02589	0.01696	0.04421	0.0049
313	0.00463	0.03133	0.02063	0.04972	0.00605
318	0.00535	0.03769	0.02494	0.05584	0.00743
323	0.00593	0.04506	0.02996	0.06261	0.00904

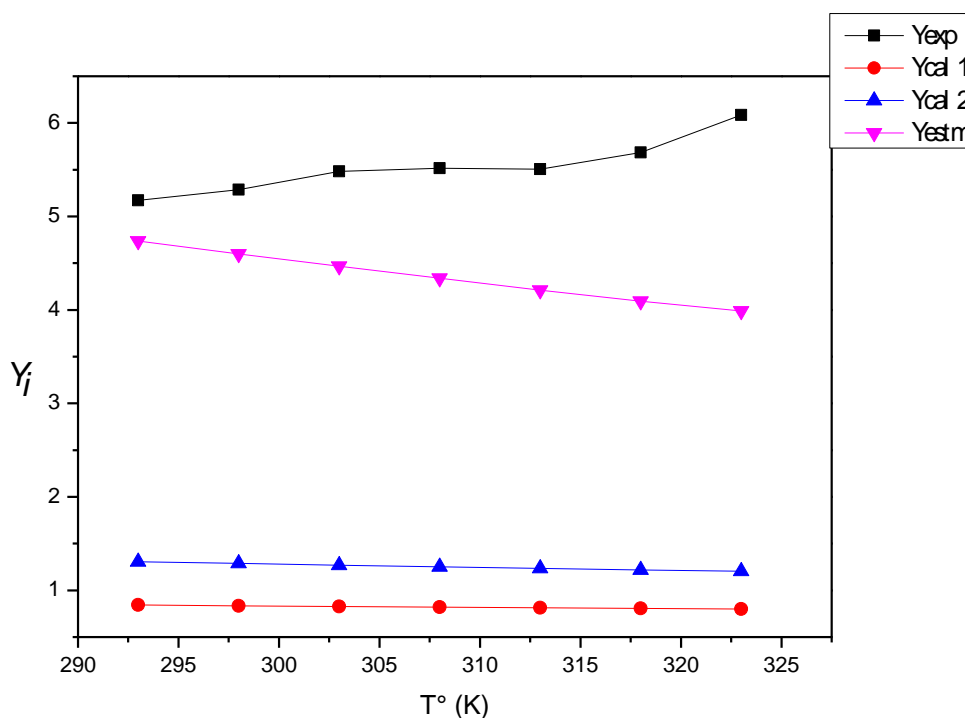
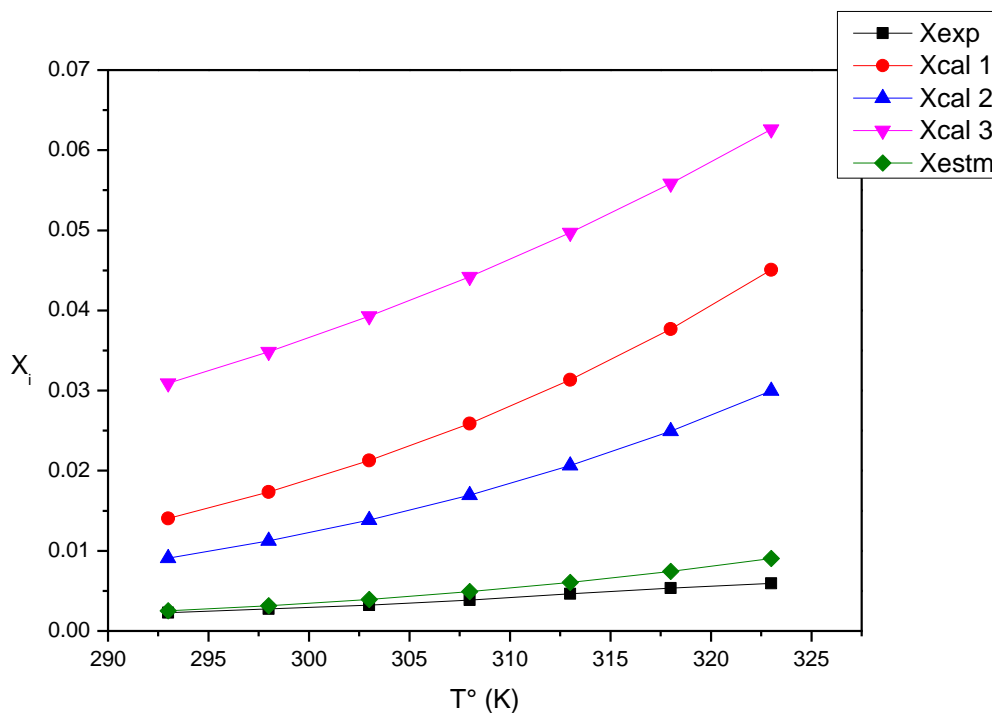


Figure III.13 : valeurs de coefficient d'activité γ de l'acide ascorbique dans l'éthanol en fonction de la température.



Figur III.14 : valeurs de la solubilité X de l'acide ascorbique dans l'éthanol en fonction de la température.

III.5.3.4 la solubilité de l'acide ascorbique dans le propanol-2

Tableau III.37 : solubilité X_{exp} et coefficient d'activité γ_{exp} en fonction de la température de l'acide ascorbique dans le propanol-2.[46]

T (K)	X_{exp}	γ_{exp}
293	0.00051	23.222
298	0.00063	22.9893
303	0.00078	22.5567
308	0.00100	21.2388
313	0.00124	20.5521
318	0.00165	18.4269
323	0.00205	17.5982

Tableau III.38 : paramètres d'interaction estimés de OHX avec les différents groupements du mélange **acide ascorbique-propanol-2**.

a_{mn}	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	OHX	CH ₃
COO	0	1397	88.63	529	529	-132.2	529
C=C	48.33	0	524.1	-35.36	-35.36	-64.45	-35.36
OH	190.3	457	0	156.4	156.4	-243.1	156.4
CH	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	0
CH ₂	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	0
OHX	-67.96	-236.3	5142	5809	5809	0	5809
CH ₃	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	0

Tableau III.39 : valeurs expérimentales et calculées du coefficient d'activité γ de l'**acide ascorbique** dans le **propanol-2** en fonction de la température.

T (K)	γ_{exp}	$\gamma_{cal 1}$	Dev ₁	$\gamma_{cal 2}$	Dev ₂	γ_{estm}	Dev _{estm}
293	23.22243	3.0622	-86.8	3.4509	-85.1	10.5107	-54.7
298	22.98928	3.0184	-86.9	3.3938	-85.2	10.1963	-55.6
303	22.55669	2.976	-86.8	3.3388	-85.2	9.898	-56.1
308	21.23882	2.9342	-86.2	3.2847	-84.5	9.61	-54.8
313	20.55213	2.8938	-85.9	3.2328	-84.3	9.3375	-54.6
318	18.42697	2.8522	-84.5	3.1795	-82.7	9.0634	-50.8
323	17.59827	2.8125	-84.0	3.1288	-82.2	8.8071	-50.0

Tableau III.40 : valeurs expérimentales et calculées de la solubilité X de l'acide ascorbique dans le **propanol-2** en fonction de la température.

T (K)	X_{exp}	$X_{cal 1}$	$X_{cal 2}$	$X_{cal 3}$	X_{estm}
293	0.00051	0.00387	0.00343	0.0117	0.00113
298	0.00063	0.0048	0.00427	0.01322	0.00142
303	0.00078	0.00591	0.00527	0.01493	0.00178
308	0.001	0.00724	0.00647	0.01685	0.00221
313	0.00124	0.00881	0.00788	0.019	0.00273
318	0.00165	0.01066	0.00956	0.02141	0.00335
323	0.00205	0.01283	0.01153	0.0241	0.0041

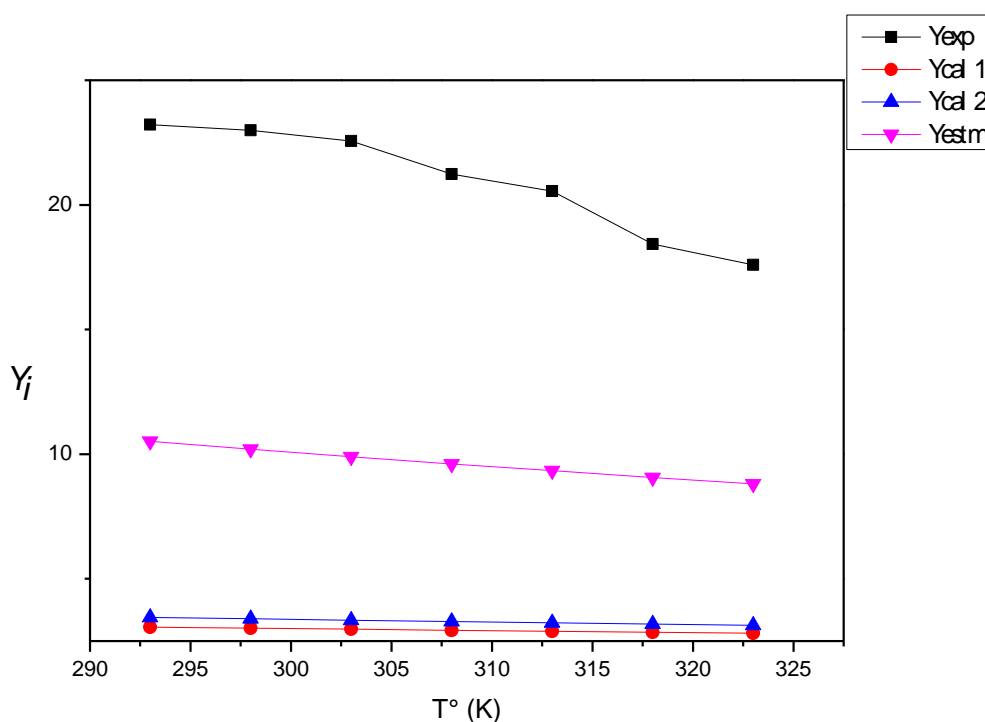
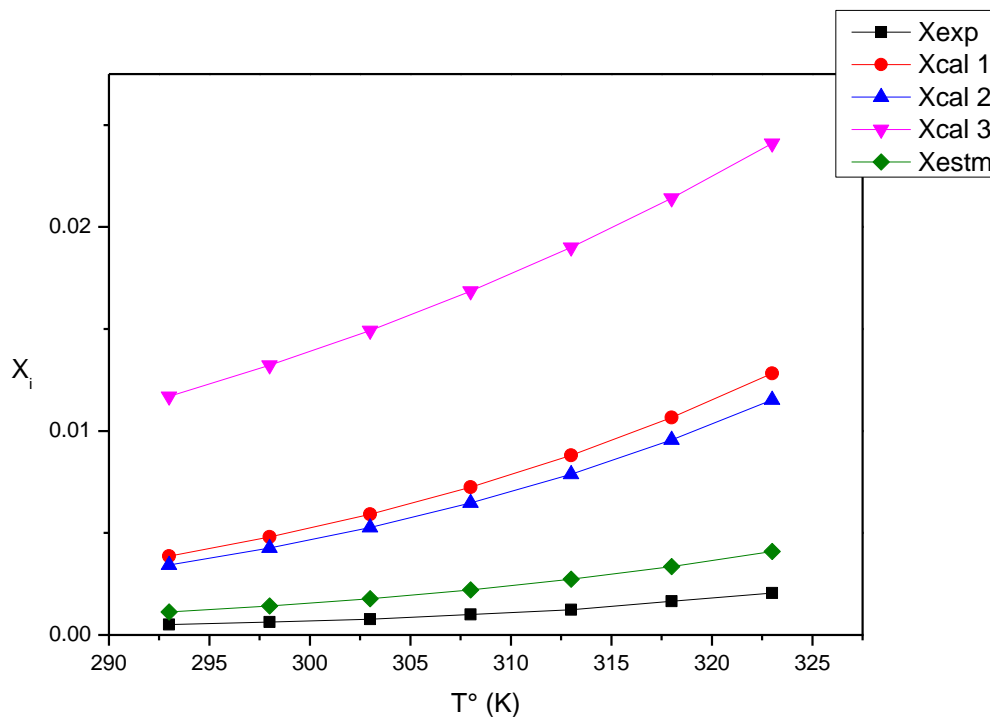


Figure III.15 : valeurs du coefficient d'activité γ de l'acide ascorbique dans le **propanol-2** en fonction de la température.



Figure

III.16 : les différentes valeurs de la solubilité X de l'acide ascorbique dans le propanol-2 en fonction de la température.

III.5.3.5 la solubilité de l'acide ascorbique dans l'acétone

Tableau III.41 : solubilité X_{exp} et coefficient d'activité γ_{exp} en fonction de la température de l'acide ascorbique dans l'acétone.[46]

T (K)	X_{exp}	$\gamma_{exp} \cdot 10^2$
293	0.00026	4555.1694
298	0.00032	4526.0154
303	0.00037	4755.1948
308	0.00043	4939.2609
313	0.00051	4996.9882
318	0.00058	5242.1543
323	0.00064	5636.9445

Tableau III.42 : paramètres d'interaction estimés de OHX avec les différents groupements du mélange **acide ascorbique-acétone**.

a_{mn}	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	OHX	CH ₃	CH ₃ CO
COO	0	1397	88.63	529	529	-132.2	529	123.4
C=C	48.33	0	524.1	-35.36	-35.36	-64.45	-35.36	182.6
OH	190.3	457	0	156.4	156.4	-243.1	156.4	84
CH	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	0	476.4
CH ₂	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	0	476.4
OHX	-67.96	-236.3	5142	5809	5809	0	5809	4704
CH ₃	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	0	476.4
CH ₃ CO	-18.8	42.92	164.5	26.76	26.76	88.4	26.76	0

Tableau III.43 : valeurs expérimentales et calculées du coefficient d'activité γ de l'**acide ascorbique** dans l'**acétone** en fonction de la température.

T (K)	γ_{exp}	$\gamma_{\text{cal 1}}$	Dev ₁	$\gamma_{\text{cal 2}}$	Dev ₂	γ_{estm}	Dev _{estm}
293	45.55169	10.2578	-77.5	18.3732	-59.7	59.4796	30.6
298	45.26015	9.7682	-78.4	17.3877	-61.6	55.5905	22.8
303	47.55195	9.3175	-80.4	16.489	-65.3	52.0915	9.5
308	49.39261	8.8972	-82.0	15.6578	-68.3	48.9068	-1.0
313	49.96988	8.5026	-83.0	14.8834	-70.2	45.9899	-8.0
318	52.42154	8.1377	-84.5	14.173	-73.0	43.3453	-17.3
323	56.36945	7.7997	-86.2	13.52	-76.0	40.9413	-27.4

Tableau III.44 : valeurs expérimentales et calculées de la solubilité X de l'acide ascorbique dans l'acétone en fonction de la température.

T (K)	$X_{\text{exp}} \cdot 10^4$	$X_{\text{cal 1}} \cdot 10^4$	$X_{\text{cal 2}} \cdot 10^4$	$X_{\text{cal 3}} \cdot 10^4$	$X_{\text{estm}} \cdot 10^4$
293	2.6	11.5	6.44604	22	1.99118
298	3.2	14.8	8.32959	25.8	2.60535
303	3.7	18.9	10.7	30.2	3.37756
308	4.3	23.9	13.6	35.4	4.34271
313	5.1	30	17.1	41.3	5.54136
318	5.8	37.4	21.5	48	7.01448
323	6.4	46.3	26.7	55.8	8.81175

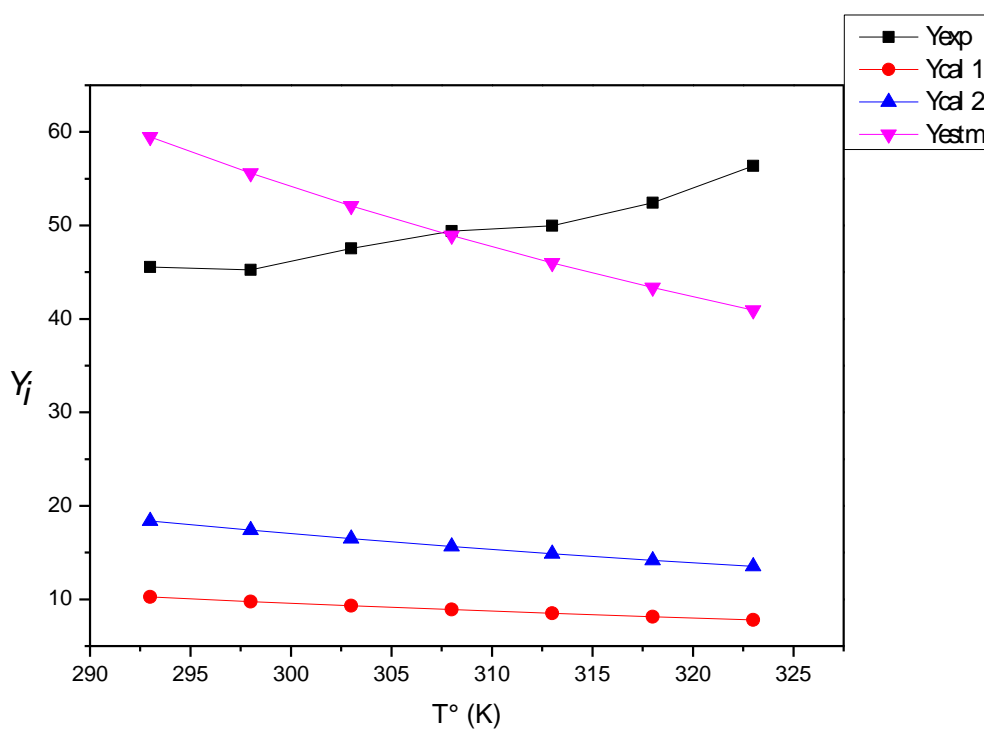


Figure III.17 : valeurs du coefficient d'activité γ de l'acide ascorbique dans l'acétone en fonction de la température.

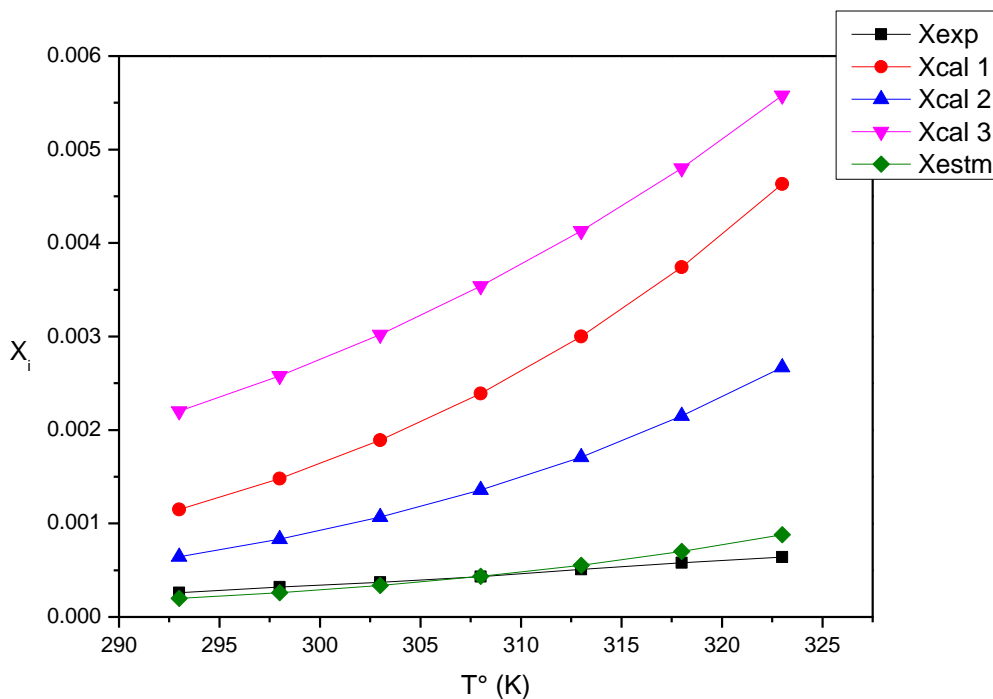


Figure III.18 : valeurs de la solubilité X de l'acide ascorbique dans l'acétone en fonction de la température.

III.5.3.6 la solubilité de l'acide ascorbique dans l'acétonitrile

Tableau III.45 : solubilité X_{exp} et coefficient d'activité γ_{exp} en fonction de la température de l'acide ascorbique dans l'acétonitrile.[46]

T (K)	X_{exp}	γ_{exp}
293	0.00020	59.2172
298	0.00024	60.3469
303	0.00028	62.8365
308	0.00034	62.4671
313	0.00040	63.7116
318	0.00045	67.5655
323	0.00060	60.1274

Tableau III.46 : paramètres d'interaction estimés de OHX avec les différents groupements du mélange **acide ascorbique-acétonitrile**.

a_{mn}	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	OHX	CH ₃ CN
COO	0	1397	88.63	529	529	-132.2	-61.6
C=C	48.33	0	524.1	-35.36	-35.36	-64.45	336.9
OH	190.3	457	0	156.4	156.4	-243.1	6.712
CH	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	597
CH ₂	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	597
OHX	-67.96	-236.3	5142	5809	5809	0	6276
CH ₃ CN	120.3	-40.62	185.4	24.82	24.82	317.7	0

Tableau III.47 : valeurs expérimentales et calculées du coefficient d'activité γ de l'**acide ascorbique** dans l'**acétonitrile** en fonction de la température.

T (K)	γ_{exp}	$\gamma_{cal 1}$	Dev ₁	$\gamma_{cal 2}$	Dev ₂	γ_{estm}	Dev _{estm}
293	59.2172	0.9321	-98.4	1.0439	-98.2	80.7329	36.3
298	60.34687	0.9037	-98.5	1.0091	-98.3	73.5515	21.9
303	62.8365	0.8767	-98.6	0.9763	-98.4	67.2065	7.0
308	62.46712	0.8515	-98.6	0.946	-98.5	61.5426	-1.5
313	63.7116	0.8278	-98.7	0.9176	-98.6	56.5304	-11.3
318	67.56554	0.8055	-98.8	0.8911	-98.7	52.1138	-22.9
323	60.12741	0.7838	-98.7	0.8655	-98.6	47.8582	-20.4

Tableau III.48 : valeurs expérimentales et calculées de la solubilité X de l'acide ascorbique dans l'acétonitrile en fonction de la température.

T (K)	$X_{\text{exp}} \cdot 10^4$	$X_{\text{cal 1}} \cdot 10^4$	$X_{\text{cal 2}} \cdot 10^4$	$X_{\text{cal 3}} \cdot 10^4$	$X_{\text{estm}} \cdot 10^4$
293	2	127.1	113.5	386.6	1.46699
298	2.4	160.3	143.5	444.7	1.96913
303	2.8	200.7	180.2	510.7	2.61793
308	3.4	249.4	224.5	585.2	3.45108
313	4	307.9	277.7	669.3	4.50813
318	4.5	377.5	341.2	763.9	5.83425
323	6	460.3	416.8	871.1	7.5382

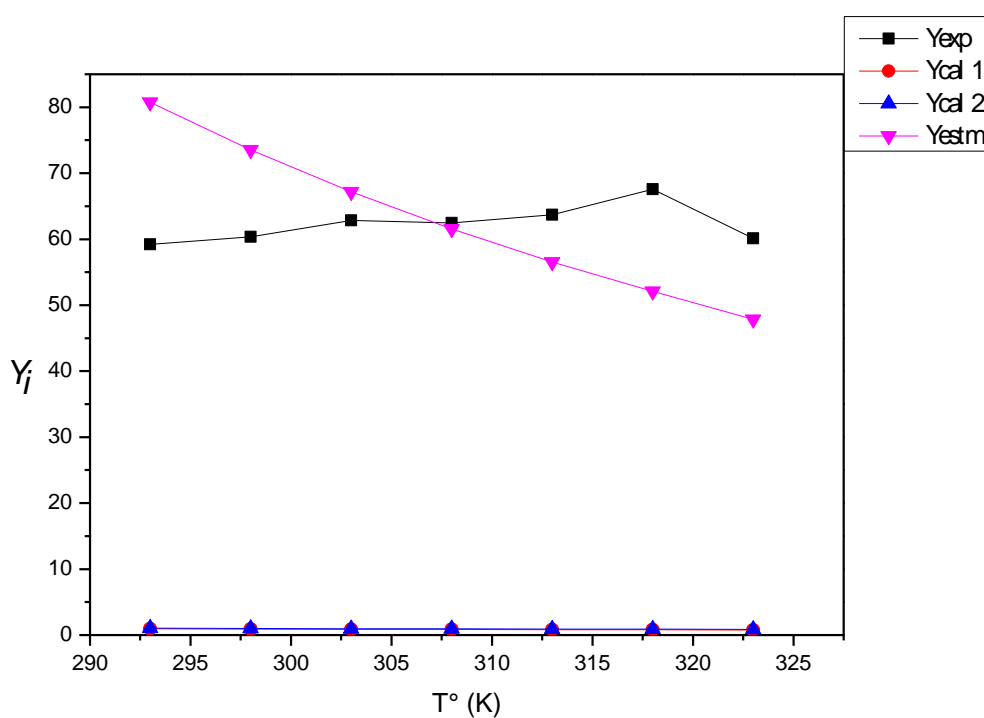


Figure III.19 : valeurs du coefficient d'activité γ de l'acide ascorbique dans l'acétonitrile en fonction de la température.

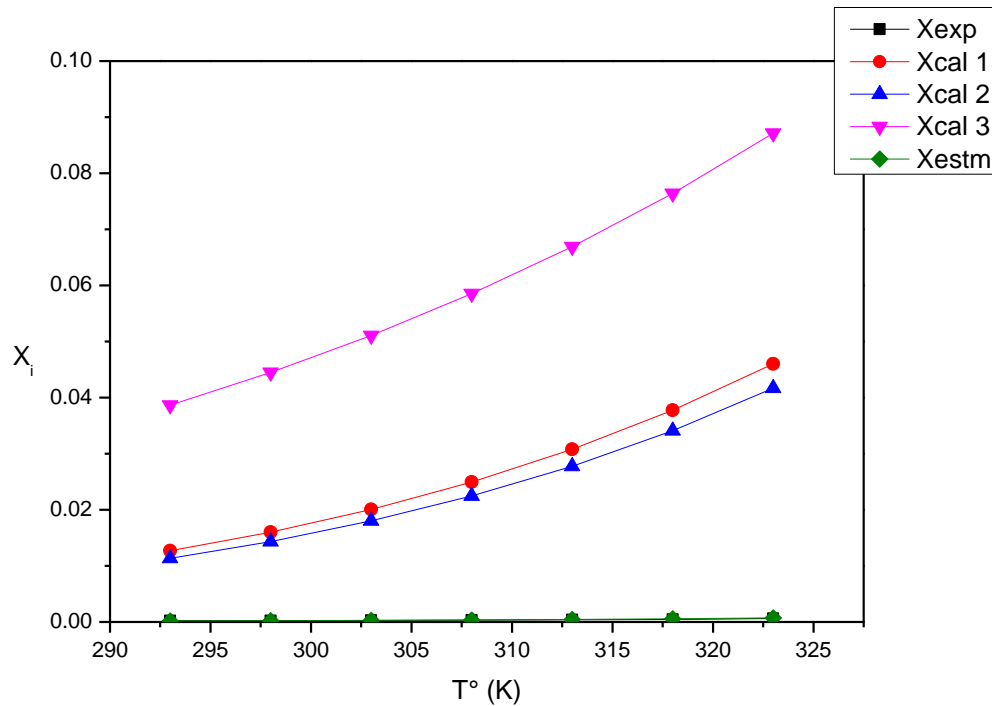


Figure III.20 : valeurs de la solubilité (X) de l'acide ascorbique dans l'acétonitrile en fonction de la température.

III.5.3.7 la solubilité de l'acide ascorbique dans l'éthyl-acétate

Tableau III.49 : solubilité X_{exp} et coefficient d'activité γ_{exp} en fonction de la température de l'acide ascorbique dans l'éthyl-acétate.[46]

T (K)	X_i	γ_i
293	0.00010	118.4344
298	0.00013	111.4096
303	0.00017	103.4954
308	0.00023	92.3427
313	0.00030	84.9488
318	0.00038	80.0118
323	0.00048	75.1592

Tableau III.50 : paramètres d'interaction estimés de OHX avec les différents groupements du mélange **acide ascorbique-éthyl-acétate**.

a_{mn}	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	OHX	CH ₃	CH ₃ CO	CH ₂ O
COO	0	1397	88.63	529	529	-132.2	529	123.4	-247.8
C=C	48.33	0	524.1	-35.36	-35.36	-64.45	-35.36	182.6	214.5
OH	190.3	457	0	156.4	156.4	-243.1	156.4	84	28.06
CH	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	0	476.4	251.5
CH ₂	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	0	476.4	251.5
OHX	-67.96	-236.3	5142	5809	5809	0	5809	4704	-34.31
CH ₃	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	0	476.4	251.5
CH ₃ C O	-18.8	42.92	164.5	26.76	26.76	88.4	26.76	0	-103.6
CH ₂ O	417	26.51	237.7	83.36	83.36	17.44	83.36	191.1	0

Tableau III.51 : valeurs expérimentales et calculées de coefficient d'activité γ de l'**acide ascorbique** dans l'**éthyl-acétate** en fonction de la température.

T (K)	γ_{exp}	$\gamma_{cal 1}$	Dev ₁	$\gamma_{cal 2}$	Dev ₂	γ_{estm}	Dev _{estm}
293	118.43441	55.6172	-53.0	15.8606	-86.6	110.1336	-7.0
298	111.40961	51.6288	-53.7	15.1314	-86.4	104.2492	-6.4
303	103.49542	48.0257	-53.6	14.4543	-86.0	98.8356	-4.5
308	92.3427	44.7458	-51.5	13.8217	-85.0	93.8146	1.6
313	84.9488	41.7693	-50.8	13.2324	-84.4	89.1766	5.0
318	80.01183	39.0615	-51.2	12.6826	-84.1	84.8836	6.1
323	75.15926	36.5805	-51.3	12.1664	-83.8	80.8774	7.6

Tableau III.52 : valeurs expérimentales et calculées de la solubilité (X) de l'acide ascorbique dans l'éthyl-acétate en fonction de la température.

T (K)	$X_{exp} * 10^4$	$X_{cal 1} * 10^4$	$X_{cal 2} * 10^4$	$X_{cal 3} * 10^4$	$X_{estm} * 10^4$
293	1	2.12946	7.46721	25.4	1.07537
298	1.3	2.80527	9.57165	29.7	1.38929
303	1.7	3.6635	12.2	34.5	1.78015
308	2.3	4.74655	15.4	40.1	2.26391
313	3	6.10128	19.3	46.4	2.85777
318	3.8	7.78375	24	53.7	3.5819
323	4.8	9.86221	29.7	62	4.46063

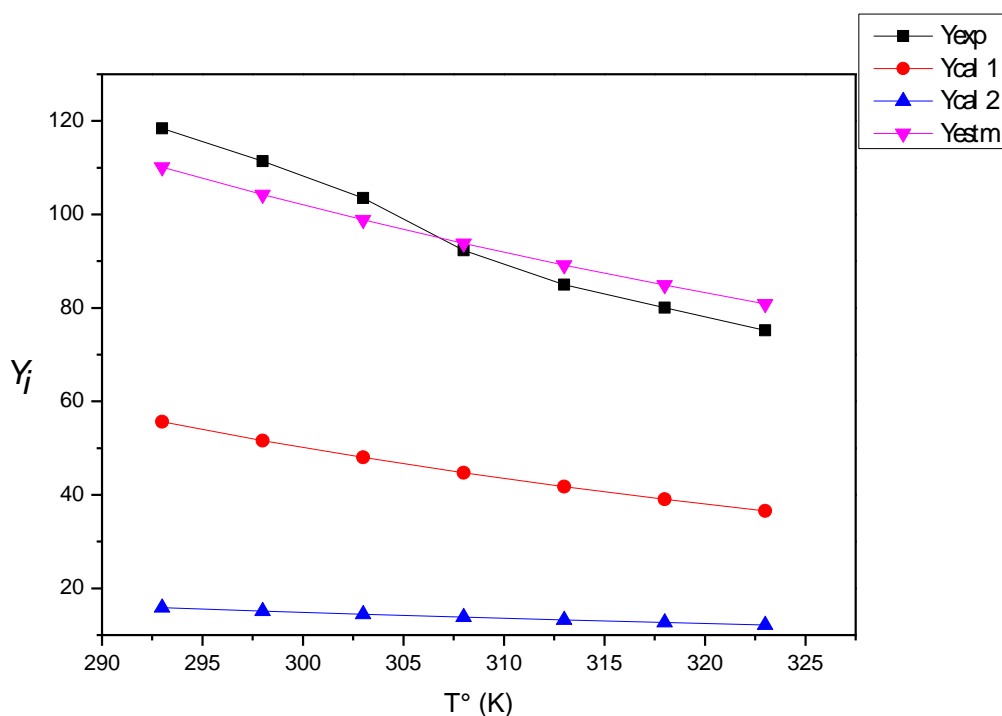


Figure III.21 : valeurs du coefficient d'activité γ de l'acide ascorbique dans l'éthyl-acétate en fonction de la température.

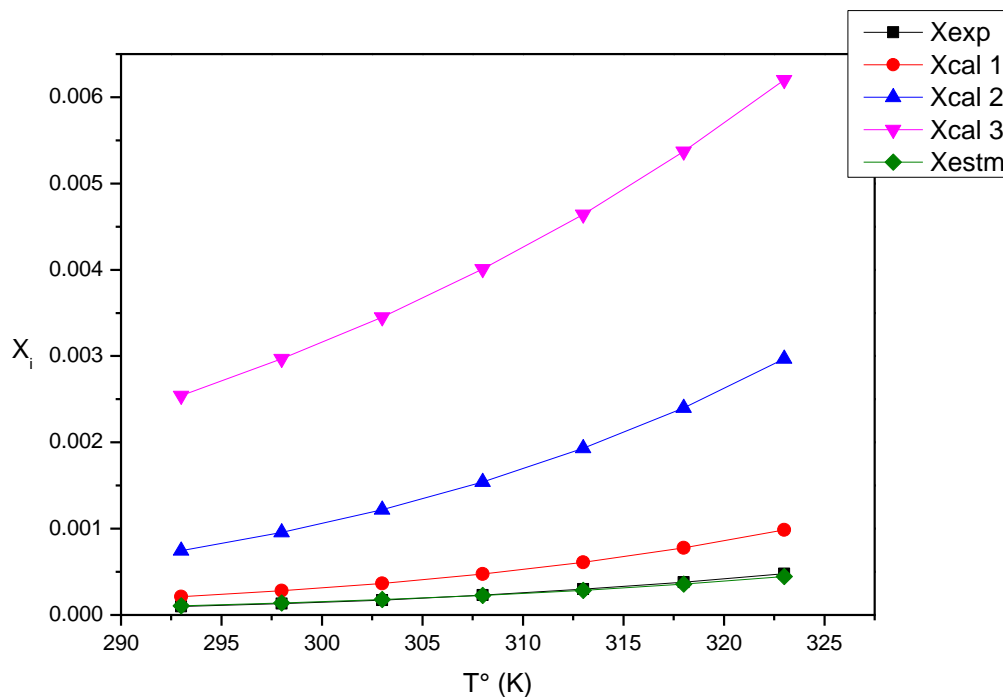


Figure III.22 : valeurs de la solubilité X de l'acide ascorbique dans l'éthyl- acétate en fonction de la température.

III.5.3.8 la solubilité de l'acide ascorbique dans le tetrahydrofurane

Tableau III.53 : valeurs expérimentales de la solubilité X_{exp} et du coefficient d'activité γ_{exp} en fonction de la température du mélange acide ascorbique-tetrahydrofurane.[46]

T (K)	X_i	γ_i
293	0.00053	22.3461
298	0.00067	21.6167
303	0.00087	20.2232
308	0.00105	20.2274
313	0.00128	19.9098
318	0.00153	19.8722
323	0.00174	20.7335

Tableau III.54 : paramètres d'interaction estimés de OHX avec les différents groupements du mélange **acide ascorbique-tetrahydrofurane**.

a_{mn}	COO	C=C	OH	CH	CH ₂	OHX	FCH ₂ O
COO	0	1397	88.63	529	529	-132.2	-247.8
C=C	48.33	0	524.1	-35.36	-35.36	-64.45	214.5
OH	190.3	457	0	156.4	156.4	-243.1	28.06
CH	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	251.5
CH ₂	387.1	86.02	986.5	0	0	4.114	251.5
OHX	-67.96	-236.3	5142	5809	5809	0	3717
FCH ₂ O	417	26.51	237.7	83.36	83.36	506.9	0

Tableau III.55 : les valeurs expérimentales et calculés de coefficient d'activité (γ) de l'**acide ascorbique** dans le **tetrahydrofurane** en fonction de la température.

T (K)	γ_{exp}	$\gamma_{cal 1}$	Dev1	$\gamma_{cal 2}$	Dev2	γ_{estm}	Devestm
293	22.34611	0.2824	-98.7	0.1751	-99.2	31.5102	41.0
298	21.61679	0.2641	-98.8	0.1669	-99.2	27.2127	25.9
303	20.22324	0.2471	-98.8	0.1593	-99.2	23.3386	15.4
308	20.22745	0.232	-98.9	0.1523	-99.2	20.2504	0.1
313	19.90987	0.218	-98.9	0.1458	-99.3	17.5083	-12.1
318	19.87222	0.2053	-99.0	0.1397	-99.3	15.1867	-23.6
323	20.73359	0.1939	-99.1	0.1342	-99.4	13.3579	-35.6

Tableau III.56 : les valeurs expérimentales et calculés de la solubilité (X) de l'acide ascorbique dans le **tetrahydrofurane** en fonction de la température.

T (K)	$X_{\text{exp}} * 10^4$	$X_{\text{cal 1}}$	$X_{\text{cal 2}}$	$X_{\text{cal 3}}$	$X_{\text{estm}} * 10^4$
293	5.3	0.04194	0.06764	0.23049	3.75861
298	6.7	0.05484	0.08678	0.2689	5.32224
303	8.7	0.0712	0.11045	0.31302	7.53868
308	10.5	0.09155	0.13945	0.36349	10.5
313	12.8	0.1169	0.17479	0.4212	14.6
318	15.3	0.1481	0.21764	0.48726	20
323	17.4	0.18606	0.26883	0.56178	27

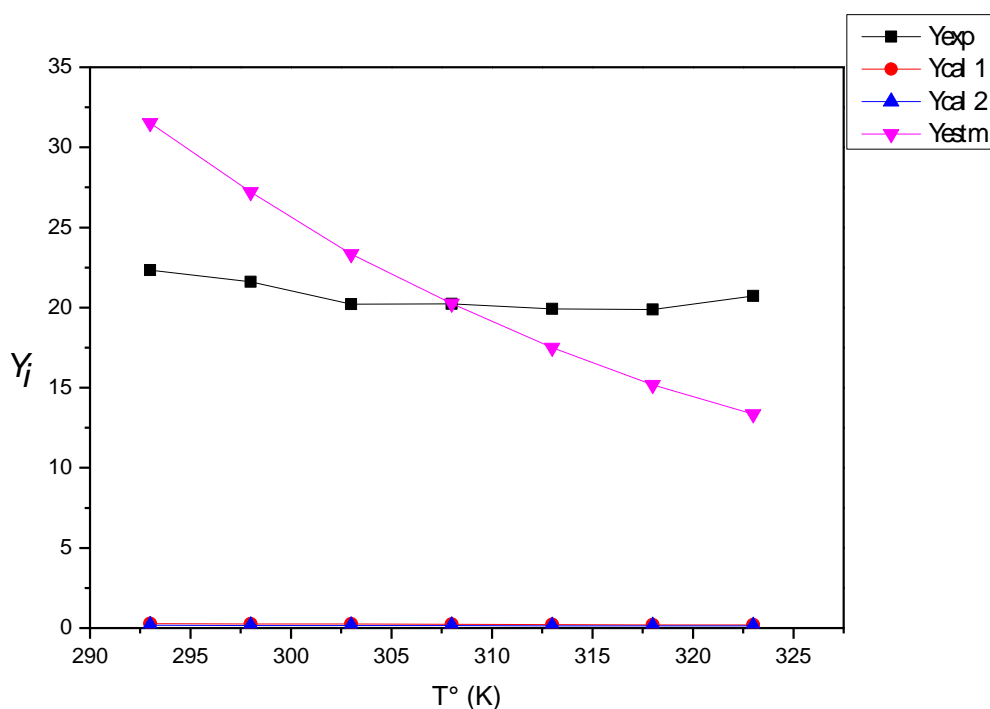


Figure III.23 : Les différents valeurs de coefficient d'activité (γ) de l'acide ascorbique dans le **tetrahydrofurane** en fonction de la température.

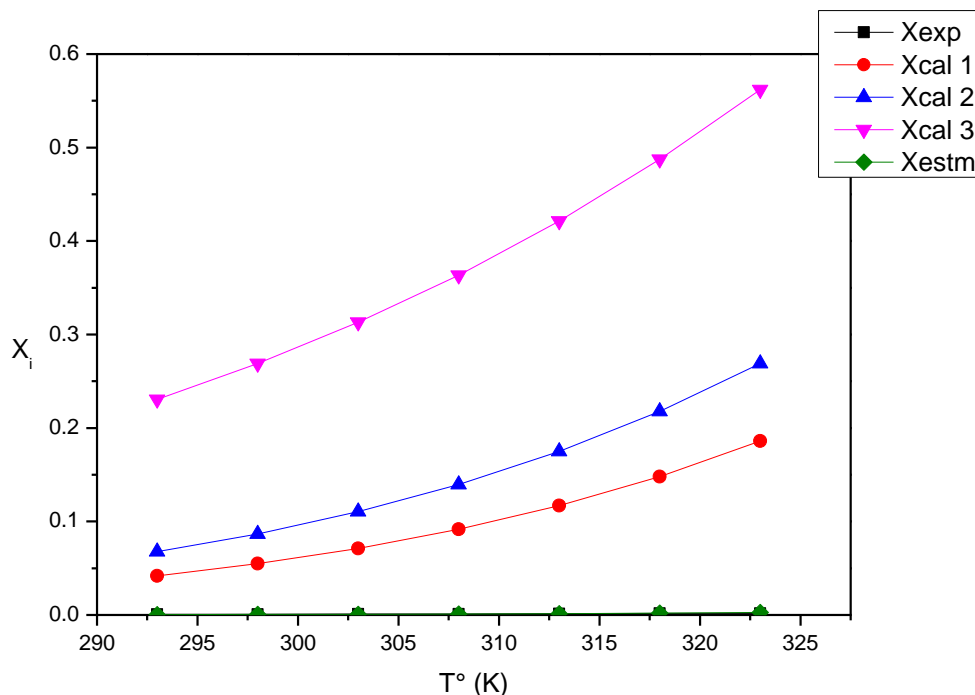


Figure III.24 : Les différentes valeurs de la solubilité (X) de l'acide ascorbique dans le tétrahydrofurane en fonction de la température.

III.6 Discussion

Comme on a mentionné auparavant, dans ce chapitre on a étudié la modélisation de l'équilibre liquide solide dans huit systèmes concernant la vitamine c, où notre objectif se résumera à la comparaison entre les valeurs de la solubilité obtenus par la méthode UNIFAC Pharma et les valeurs expérimentales obtenus par la littérature.

Avant de discuter les résultats de la modélisation on doit d'abord commenter les données expérimentales qui sont illustrées dans la figure ci-dessous ; la molécules qu'on a utilisée est une molécule polaire, donc pour une solubilité idéale, les solvants doivent être polaires aussi (les semblables dissolvent les semblables), et comme il est figuré l'acide ascorbique est largement soluble dans l'eau puis dans les alcools. La solubilité diminue dans les solvants moins polaires tels que l'acétonitrile et l'éthyl-acetate.

La solubilité est aussi influencée par la température, on remarque qu'elle augmente avec son élévation dans tous les systèmes binaires.

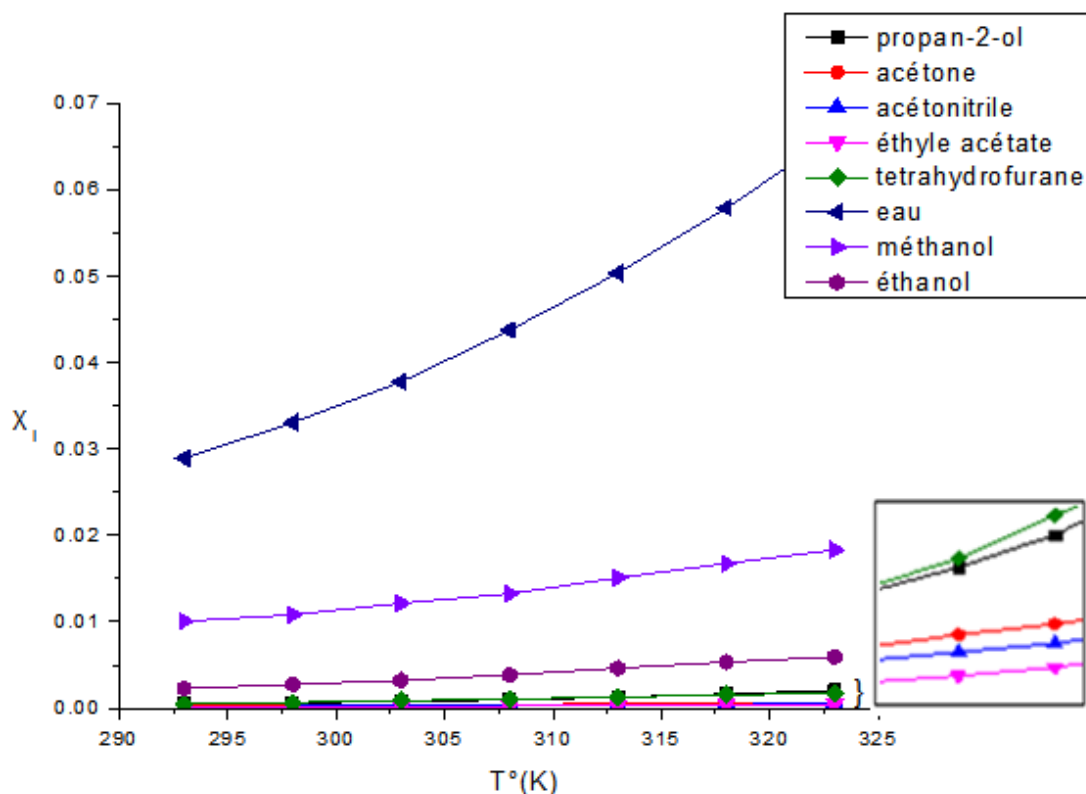


Figure III.25 : La variation de la solubilité expérimentale de l'acide ascorbique dans différents solvants en fonction de la température.

III.6.1 Discussion des résultats de la solubilité de la vitamine C

Les résultats de cette étude sont regroupés dans les tableaux (de III.27 jusqu'à III.58) et illustrés dans les figures (III.14 jusqu'à III.24).

D'après ces résultats, on constate que pour les coefficients d'activité on a observé une déviation moins importante pour la majorité des résultats obtenus à partir des nouveaux paramètres par rapport aux valeurs expérimentales, que les paramètres donnés par Walas. Cette diminution des écarts est expliquée par l'intérêt de la mise à jour des paramètres d'interaction ; malgré cette amélioration, ne donne pas de bons résultats avec toutes les molécules. Les prédictions avec les alcools sont meilleures qu'avec l'acétonitrile ou le tétrahydrofurane par exemple.

Le calcul de la solubilité avec l'équation (1.10) qui tient compte du terme Δc_p dans le calcul de γ , a été effectué dans le but de voir s'il y a une influence sur la solubilité ou non. Les valeurs de x_{cal}

représentant les solubilités calculées tenant compte de Δc_p ont donné des valeurs très éloignées, ce qui justifie l'approximation généralement prise dans le calcul de γ et notamment pour notre substance l'acide ascorbique. Mais elle pourrait ne pas être valable pour d'autres substances.

On sait que la molécule de l'acide ascorbique a une structure assez complexe. Elle contient quatre groupements (OH) ; deux sont liés à (C=C) et les autres sont liés à une chaîne aliphatique.

Théoriquement les paramètres d'interaction ne sont pas les mêmes, pour cela on a pensé à faire une estimation de paramètre d'interaction de groupe pour les groupes OH. On donne la même valeur de paramètre d'interaction pour les (OH) liés la chaîne aliphatique et les autres considérés inconnus ont été notés OHX. Grâce au programme d'estimation UNIFAC Pharma on a déterminé les nouveaux paramètres d'interaction du groupement OHX avec les autres groupements.

Les résultats de cette estimation sont utilisés pour le calcul du coefficient d'activité et de la solubilité et on constate que cette estimation donne de bons résultats avec tous les systèmes binaires : la déviation est fortement minimisée et les coefficients d'activité ainsi que les solubilités calculées après estimation sont très proches aux valeurs expérimentales.

III.7 Conclusion et perspectives

D'après ces résultats on conclut que le modèle thermodynamique Pharma Mod UNIFAC est un outil fiable pour le calcul et la prédiction de la solubilité des molécules pharmaceutique à travers le calcul du coefficient d'activité, cependant il ne donne pas toujours de bons résultats, pour peu qu'on essaie de l'appliquer aux limites du modèle inhérentes à toute méthode de contribution de groupe.

Donc, ce modèle nécessite un développement continu et l'amélioration progressive des paramètres d'interaction par l'étude d'un nombre plus important de mélanges, mais surtout sa modification par l'introduction de termes supplémentaires qui puissent rendre compte des effets de proximité, particulièrement importants dans les substances pharmaceutiques complexes.

Cette étude nous a permis de déterminer les paramètres d'interaction du groupement OHX de la fonction énolique existant dans l'acide ascorbique avec les autres groupements, il serait intéressant de les utiliser pour la prédiction de la solubilité d'autres composés qui seraient constitués des mêmes groupements fonctionnels que l'acide ascorbique.

Conclusion générale

Dans le cadre de ce mémoire, nous venons d'étudier la solubilité et les interactions moléculaires dans les solutions contenant des composés polaires et moins polaires, et le calcul d'équilibre liquide-solide par la modélisation.

Nous avons passé en revue bibliographiques quelques modèles thermodynamiques qui permettent le calcul des propriétés thermodynamiques ; en particulier les coefficients d'activité. Parmi ces modèles, certains sont basés sur le principe de contribution de groupes.

D'une autre part, nous avons utilisé les données expérimentales d'équilibres liquide-solide et propriétés thermiques pour les mélanges que nous nous sommes proposés de traiter théoriquement à l'aide d'une méthode de contribution de groupes : Pharma Mod. UNIFAC.

Puis nous avons comparé les résultats expérimentaux avec les résultats obtenus par la modélisation par la méthode de contribution de groupes Pharma Mod. UNIFAC pour les systèmes binaires dont les paramètres d'interaction sont disponibles. La comparaison de ces résultats nous a montré des écarts remarquables par rapport aux données expérimentales pour la substance pharmaceutique que nous avons étudiée, les résultats sont bien améliorés pour les mélanges de la vitamine C lorsqu'on a considéré que les groupements OH liés à la chaîne aliphatique n'ont pas les mêmes interactions que ceux attachés à la double liaison et on a fait recours à l'estimation par UNIFAC.

Par ailleurs, cette étude a confirmé l'évolution de ce modèle par la modélisation avec en se référant à deux sources chronologiquement différentes, et elle a examiné son pouvoir à étudier des molécules un peu plus complexes, mais les résultats ne sont pas satisfaisants.

Cette étude nous a permis de constater l'intérêt de la modélisation dans le domaine de génie des procédés et précisément dans l'industrie pharmaceutique, où on peut par le biais de cet outil obtenir des résultats fiables et pratiques sans faire appel chaque fois à l'expérimentale car il est coûteux, prend du temps et les résultats ne sont pas à chaque manipulation garantis.

Références Bibliographiques

- [1] <https://www.mt.com> >
- [2 ;3] PRAUSNITZ, J., LICHTENTHALER, R. et de AZEVEDO, E. (1998). Molecular thermodynamics of fluid-phase equilibria. Prentice Hall PTR.
- [4] <https://nte.mines-albi.fr>
- [5] (<https://altibbi-com.cdn.ampproject.org>)
- [4] J. Abildskov and G. M. G. M. Kontogeorgis, “A New Challenge of Applied Thermodynamics,” Chem. Eng. Res. Des., vol. 82, no. November, pp. 1505–1510, 2004, doi: 10.1205/cerd.82.11.1505.52036.
- [6] <https://www.wikipedia.org>
- [7] J. Abildskov and G. M. G. M. Kontogeorgis, “A New Challenge of Applied Thermodynamics,” Chem. Eng. Res. Des., vol. 82, no. November, pp. 1505–1510, 2004, doi: 10.1205/cerd.82.11.1505.52036.
- [8] (<https://www.self-and-innov.fr>)
- [9] Charlie STEPHAN, l’université paris, Etude des équilibres de phases et des procédés de séparation de l’huile de pyrolyse pour l’optimisation des bioraffineries de 2^{ème} génération, le 26 Novembre 2018.
- [10] LACHHEBMANSOURA, SAHRAOUIOUASSILA ; Modélisation des équilibres binaires solide-liquide de mélanges d’alcanes d’aromatiques lourds. UNIVERSITEE CHAHIDHAM MALAHKDAR-D’EL-OUED .(2015) .
- [11] WILSON, G. (1964). Vapor-liquid equilibrium. xi. a new expression for the excess free energy of mixing. Journal of the American Chemical Society, 86(2):127–130.
- [12] FLEMR, V. (1976). Note on excess gibbs energy equations based on local composition concept. Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 41(11):3347–3349.
- [13] RENON, H. et PRAUSNITZ, J. (1968). Local composition in thermodynamic excess functions for liquid mixtures. AIChE journal, 14(1):135 – 144.

- [14] ABRAMS, D. et PRAUSNITZ, J. (1975). Statistical thermodynamics of liquid-mixtures -new expression for excess gibbs energy of partly or completely miscible systems. *AIChE journal*, 21(1):116–128.
- [15] CHEN, C.-C. (1993). A segment-based local composition model for the gibbs energy of polymer solutions. *Fluid Phase Equilibria*, 83:301.
- [16] C. Chen and Y. Song, “Solubility Modeling with a Nonrandom Two-Liquid Segment Activity Coefficient Model,” pp. 8354–8362, 2004
- [17] C. C. Chen, “A segment-based local composition model for the gibbs energy of polymer solutions,” *Fluid Phase Equilib.*, vol. 83, no. C, pp. 301–312, 1993, doi: 10.1016/0378-3812(93)87033-W
- [18] D.S. Abrams, J.M. Prausnitz, Statistical thermodynamic of liquid mixtures: A new expression for the excess Gibbs energy of partly or completely miscible systems, *AiChEJ.*, Vol.21, 1975.
- [19] G. Maurer, J.M. Prausnitz, On the deviation and extension of UNIQUAC equation, *FluidPhaseEquilibria*, Vol.2, 1989
- [20] A.J. Stavermann, *Recl. Trav. Chem. Pays Bas*, Vol. 69, 1950.
- [21] FREDENSLUND, A., JONES, R. et PRAUSNITZ, J. (1975). Group-contribution estimation of activity-coefficients in nonideal liquid-mixtures. *AIChE journal*, 21(6):1086–1099.
- [22] GMEHLING, J. G., ANDERSON, T. F. et PRAUSNITZ, J. M. (1978). Solid-liquid equilibria using unifac. *Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals*, 17(4):269–273
- [23] A. Fredenslund, R.L. Jones, and J.M. Prausnitz. Group-contribution estimation of activity-coefficients in nonideal liquid-mixtures. *AIChE journal*, 21(6) :1086–1099, 1975.
- [24] U Weidlich and J Gmehling. A modified unifac model. 1. Prediction of v_l , h_l , and γ_{∞} . *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 26(7) :1372–1381, JUL 1987.
- [25] BL Larsen, P Rasmussen, and A Fredenslund. A modified unifac group- contribution model for prediction of phase-equilibria and heats of mixing. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 26(11):2274–2286, NOV 1987.

- [26] KLAMT, A. et SCHUURMANN, G. (1993). Cosmo - a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *Journal Of The Chemical Society-Perkin Transactions 2*, pages 799–805.
- [27] KLAMT, A. (1995). Conductor-like screening model for real solvents - a new approach to the quantitative calculation of solvation phenomena. *Journal of Physical Chemistry*, 99:2224–2235.
- KLAMT, A., JONAS, V., BURGER, T. et LOHRENZ, J. (1998). Refinement and parametrization of cosmo-rs. *Journal Of Physical Chemistry A*, 102(26):5074–5085.
- [28] SACCHETTI, M. (2001). Thermodynamic analysis of dsc data for acetaminophen polymorphs. *Journal Of Thermal Analysis And Calorimetry*, 63(2):345–350.
- [29] GUGGENHEIM, E. (1952). *Mixtures*. Clarendon Press : Oxford, UK.
- [30] A. Klamt and G. Schüürmann, “COSMO: A new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient,” *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, no. 5, pp. 799–805, 1993, doi: 10.1039/P29930000799.
- [31] A. Klamt, V. Jonas, T. Bürger, and J. C. W. Lohrenz, “Refinement and parametrization of COSMO-RS,” *J. Phys. Chem. A*, vol. 102, no. 26, pp. 5074–5085, 1998, doi: 10.1021/jp980017s.
- [32] S. T. Lin and S. I. Sandler, “A priori phase equilibrium prediction from a segment contribution solvation model,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 41, no. 5, pp. 899–913, 2002, doi: 10.1021/ie001047w.
- [33] B. Bouillot, S. Teychené, and B. Biscans, “An evaluation of thermodynamic models for the prediction of drug and drug-like molecule solubility in organic solvents,” *Fluid Phase Equilib.*, vol. 309, no. 1, pp. 36–52, 2011, doi: 10.1016/j.fluid.2011.06.032.
- [34] MATHIAS, P., LIN, S., CHEN, C. et SANDLER, S. (2002). Phase equilibrium predictions for hydrogen-bonding systems from a new expression for cosmo solvation models. *AIChE Annual Meeting*
- [35] MULLINS, E., LIU, Y., GHADERI, A. et FAST, S. D. (2008). Sigma profile database for predicting solid solubility in pure and mixed solvent mixtures for organic pharmacological compounds with cosmo-based thermodynamic methods. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 47(5):1707–1725.

- [36] MULLINS, E., OLDLAND, R., LIU, Y., WANG, S., SANDLER, S. I., CHEN, C.-C., ZWOLAK, M. et SEAVEY, K. C. (2006). Sigma-profile database for using cosmo-based thermodynamic methods. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 45(12):4389–4415.
- [37] Joback, K.G.; Reid, R.C. Estimation of Pure-Component Properties from Group Contributions. *Chemical Engineering Communication*. 57 (1987) 233 – 243.
- [38] T. Magnusson, “Prediction of Liquid-Liquid Equilibria using UNIFAC,” Danmarks Tekniske Højskole, Lyngby Denmark, 1980.
- [39] thèse de doctorat de l’université de toulouse, Approches Thermodynamiques pour la Prédiction de la Solubilité de Molécules d’Intérêt Pharmaceutique, Baptiste BOUILLOT, vendredi 9 décembre 2011.
- [40] évaluation et extension de la thermodynamique ; modèles pour prédire la solubilité des médicaments ; faculté de mathématique et sciences naturelles ; docteurs en sciences Dipl.-Chem. anja Diedriches ; 20 mai 1981 in Stralsund
- [41] Wu, H. S., Sandler, S. I. *Industrial and Engineering Chemistry Research* 1991, 30, (5) 889-897
- [42] Wu, H. S., Sandler, S. I. *Industrial and Engineering Chemistry Research* 1991, 30, (5) 881-897
- [43] Gracin, S., *personliche Kommunikation GlaxoSmithKline plc*, 2007.
- [44] Stanley M. Walas, *Phase Equilibrium In Chemical Engineering*. Chap 8.1 p 397. University of Kansas, USA. 1985.
- [45] The US Food and Drug Administration. *Naproxen Other Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents (AHFS Primary)*. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. Selected Revisions January 2009.
- [46] Anvar Shamlashi and Ali Eliassi. *Solubility of L(+)-ascorbic acid in Water, Ethanol, Methanol, Propan-2-ol, Acetone, Ethyl Acetate, and Tetrahydrofuran* from (293 to 323). *J. Chem. Eng Data*, 53, Iran 2008.
- [47]: site internet <http://www.aim.env.uea.ac.uk/aim/info/UNIFACgroups.html>.
- [48]: Fatima L. Mota, António J. Queimada, Simão P.; Eugénia Macedo. *Solubility of drug-like organic solvents with CPA EoS*. *Fluid phase equilibria*. 303(62-70). 2011.
- [49]: J. A. Nelder and R. Mead, A., *simplex method for function minimization*, *Comput. J.* 7, 308-13, 1965.