

Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :
Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse)

Discipline ou spécialité :
Génie des Procédés et de l'Environnement

Présentée et soutenue par :
Baptiste BOUILLOT

le : vendredi 9 décembre 2011

Titre :

Approches Thermodynamiques pour la Prédiction de la Solubilité de Molécules
d'Intérêt Pharmaceutique

Ecole doctorale :
Mécanique, Energétique, Génie civil et Procédés (MEGeP)

Unité de recherche :
Laboratoire de Génie Chimique (LGC) - UMR CNRS 5503

Directeur(s) de Thèse :
Béatrice BISCANS (LGC - Toulouse)
Sébastien TEYCHENE (LGC - Toulouse)

Rapporteurs :
Jean-Luc DARIDON (LFC-R - Pau)
Patrice NORTIER (LGP2 - Grenoble)

Membre(s) du jury :
Xavier JOULIA (LGC - Toulouse) (Président)
Olivier BAUDOUIN (ProSim) (Membre)
Jérôme MENEGOTTO (Sanofi) (Membre)

Remerciements

Je voudrais remercier en premier lieu mes directeurs de thèse, Béatrice Biscans et Sébastien Teychené. Dans un premier temps Béatrice, qui a été pour moi un guide précieux, qui a su m'éclairer, m'aider, et m'apporter le cadre dont j'avais besoin. Son expérience et ses grandes qualités d'encadrement ont été absolument indispensables à mon travail. De plus, je souhaite aussi la remercier pour la grande liberté qu'elle m'a laissé pour mener à bien mes recherches et mener mon travail en adéquation avec mes affinités.

Ensuite, et non des moindres, Sébastien, qui m'a particulièrement suivi au cours de mes trois années de thèse. Il a été à la fois mon encadrant, mon collègue et mon ami, et je voudrais l'en remercier. Agent de terrain, les nombreuses discussions que nous avons eues, ou encore les travaux de fond effectués ensemble, m'ont été très précieux. Travailler avec lui a été un réel plaisir pour moi, et je suis particulièrement heureux que ce plaisir ait été partagé. Je voudrais aussi le remercier pour sa disponibilité et sa présence, que ce soit dans le cadre professionnel ou non.

Je souhaiterais également remercier Messieurs Patrice Nortier et Jean-Luc Daridon, qui m'ont fait l'honneur d'être les rapporteurs de ma thèse. Leur regard extérieur d'expert était très important pour moi, et je leur suis reconnaissant pour le travail qu'ils ont fourni lors de la lecture, et critique, de cette thèse.

Ensuite, je remercie Monsieur Xavier Joulia, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse, et Messieurs Olivier Baudouin et Jérôme Menegotto, membres externes de mon jury. La présence d'acteurs du monde de l'industrie était en effet très important, et intéressant, pour moi, pour juger un travail possédant une portée industrielle malgré son aspect fondamental.

Je voudrais enfin remercier l'ensemble du personnel du Laboratoire de Génie Chimique, au sein duquel j'ai été si bien accueilli. Ce travail est aussi le fruit des rencontres, du soutien scientifique, technique, ou encore psychologique, que j'ai pu avoir. Plus particulièrement, je remercie l'ensemble du service technique du laboratoire, Sophie, Alain, Ignace, Christine, Marie-Line, Lahsen qui m'ont beaucoup aidé pour les aspects expérimentaux de cette thèse, mais aussi Florent Bourgeois pour son aide scientifique.

Merci aussi aux différentes équipes de l'Alambic, pour avoir égayé toutes ces années. Puisse l'Alambic perdurer pour les futures générations de doctorants.

Je ne peux évidemment pas oublier de remercier tous les doctorants/post-doctorants/ATER... avec qui j'ai partagé ma vie pendant plus de trois ans : Nicolas, Jean-Sébastien, Youen, Nicoco, Constant, Alain, Julien, Carole, Marc, Émeline, Miruna, Tanya, Pierre, Vincent, Nick, Lucie, Fatima, Angela et tous les Nicolas de manière générale...

Une pensée particulière pour Nicolas Estime, mon "grand frère" du laboratoire, dans l'équipe de cristallisation, et à "Super Geek" Jean-Sébastien pour m'avoir fait partager sa passion et quelques unes de ses activités chronophages.

Je termine cette longue liste par ma famille qui m'a soutenu tout au long de ma thèse, et qui m'a fait l'immense plaisir d'être venue m'écouter soutenir. Merci à mes parents, à ma sœur, et à ma grand-mère.

Merci enfin à ma compagne et fiancée, Nathalie, d'avoir été, et d'être là pour moi.

Résumé

La cristallisation est un procédé majeur de l'industrie pharmaceutique. Dans la mise au point d'un nouveau procédé de cristallisation, l'information essentielle est la solubilité de la molécule produite dans le solvant de cristallisation. Cette donnée n'est généralement pas connue lors de la phase de développement d'un nouveau principe actif. Elle doit donc être déterminée.

L'objectif de cette thèse est d'étudier, et d'approfondir, l'utilisation de modèles thermodynamiques pour prédire la solubilité de molécules organiques complexes. Pour cela, six molécules sont prises pour référence : l'ibuprofène, le paracétamol, les acides salicylique, benzoïque et 4-aminobenzoïque et l'anthracène. Les modèles étudiés sont UNIFAC et ses modifications, COSMO-SAC, NRTL-SAC et PC-SAFT. Dans un premier temps, les potentialités de chaque modèle pour prédire la solubilité dans des solvants purs et des mélanges de solvants sont analysées. Dans un second temps, le modèle COSMO-SAC est approfondi et amélioré pour la prédiction des équilibres liquide-solide mettant en jeu des molécules complexes. Enfin, une nouvelle voie de mesure expérimentale de la solubilité dans de très faibles volumes est ouverte par l'intermédiaire de l'outil microfluidique.

mots clés : Cristallisation, solubilité, modèles thermodynamiques

Abstract

Crystallization is a key process of the pharmaceutical industry. When developing a new crystallization process, the most important thing to discover is the final product solubility in a given solvent. However, it is generally unknown at this early step of drug development. The solubility has to be determined.

The objective of this work is to study, and deepen, the use of thermodynamic models for solubility predictions of molecules of pharmaceutical interest. To do so, six complex organic molecules have been chosen : ibuprofen, paracetamol, salicylic acid, benzoic acid, 4-aminobenzoic acid and anthracene. The studied models are UNIFAC and its modifications, COSMO-SAC, NRTL-SAC and PC-SAFT. Initially, these models are analysed and used for predicting solubility in pure and mixed solvents. Subsequent work concerns the COSMO-SAC model in more details. It is more particularly improved for solubility predictions. Finally, a road is opened for solubility measurements in low volumes with the use of microfluidics.

keywords : crystallization, solubility, thermodynamic models

Table des matières

Introduction Générale	1
I Éléments bibliographiques	5
1 Généralités sur la cristallisation	5
1.1 La solubilité	5
1.1.1 Définition	5
1.1.2 Équation d'équilibre	7
1.1.3 Détermination des propriétés thermodynamiques	9
1.2 La sursaturation	10
1.3 La nucléation	10
1.3.1 La nucléation primaire homogène	12
1.3.2 La nucléation primaire hétérogène	13
1.3.3 La nucléation secondaire	13
1.3.4 Le temps d'induction	14
2 Les modèles thermodynamiques	15
2.1 Généralités sur les modèles à enthalpie libre d'excès	15
2.2 Les modèles semi-prédictifs	15
2.2.1 Le modèle de Wilson	16
2.2.2 Le modèle NRTL	17
2.2.3 Le modèle UNIQUAC	18
2.2.4 Le modèle NRTL-SAC	20
2.3 Les modèles prédictifs	22
2.3.1 Le modèle UNIFAC et ses modifications	22
2.3.2 Les modèles COSMO	24
2.4 Les modèles à équation d'état - PC-SAFT	29
3 Méthodologies expérimentales de détermination de solubilités et des propriétés thermodynamiques	30
3.1 Données des corps purs par DSC	30
3.1.1 DSC par flux de chaleur	31
3.1.2 DSC par compensation de chaleur	32
3.1.3 Facteurs influençants et limitations	32
3.2 Méthodes expérimentales classiques de détermination de solubilités	33

3.2.1	Méthode analytique	34
3.2.2	Méthode synthétique	34
3.2.3	Méthode cinétique	35
3.3	Appareils de mesure	36
3.3.1	Spectroscopie UV-Visible	36
3.3.2	Spectrométrie RAMAN	37
3.4	Mesures des solubilités à faibles volumes	38
3.4.1	Mesure par DSC	38
3.4.2	Mesure en microfluidique	40
4	Conclusion sur les éléments bibliographiques	44
II Molécules organiques étudiées, données expérimentales et critères d'évaluation		47
1	Choix des principes actifs de référence	47
1.1	Données des corps purs	50
1.1.1	Matériel et méthode	50
1.1.2	Résultats	50
1.1.3	Influence des propriétés thermodynamiques et de l'équation d'équilibre	54
1.1.4	Critère de sélection de l'équation d'équilibre	56
1.2	Données de solubilité dans des solvants purs	57
1.2.1	Matériel et méthode	60
1.2.2	Ibuprofène	60
1.2.3	Paracétamol	60
1.2.4	Acide salicylique	60
1.2.5	Autres données de solubilité	61
2	Étude du cas idéal	61
3	Mode d'évaluation des modèles	65
3.1	Critère d'évaluation des modèles	65
3.2	Méthode d'évaluation des erreurs des modèles	66
4	Conclusion	68
III Prédiction de la solubilité de principes actifs pharmaceutiques dans des solvants purs		69
1	UNIFAC et ses modifications	69
1.1	Méthode de calcul	69
1.2	Détermination des solubilités	70
1.2.1	Résultats par UNIFAC original et modifié	70
1.3	Interprétations	70
1.4	Conclusion	77
2	COSMO-SAC	78
2.1	Méthode de calcul	78
2.2	Résultats par COSMO-SAC	79
2.3	Interprétations	79
2.4	Importance des liaisons H dans COSMO-SAC	82
2.5	Conclusion	82
3	NRTL-SAC	84

3.1	Méthode de calcul	84
3.1.1	Choix et calcul des paramètres NRTL-SAC (segments)	84
3.1.2	Influence des segments sur les prédictions du modèle	85
3.2	Résultats par NRTL-SAC	87
3.3	Interprétations	92
3.4	Proposition d'une méthodologie pour le calcul des segments	93
3.4.1	Précautions préliminaires	93
3.4.2	Une méthode de choix	93
3.5	Conclusion	95
4	PC-SAFT	96
4.1	Méthode de calcul	96
4.2	Résultats et interprétations	96
4.3	Conclusion	100
5	Comparaison des modèles et conclusion	100

IV Prédiction de la solubilité de principes actifs pharmaceutiques dans des mélanges de solvants 105

1	La solubilité dans les mélanges de solvants	106
1.1	Données expérimentales	106
1.2	Adaptation des modèles aux mélanges de solvants	110
2	Résultats	110
2.1	UNIFAC et UNIFAC modifié	111
2.2	COSMO-SAC	114
2.3	NRTL-SAC	117
2.4	PC-SAFT	120
3	Comparaison des modèles et conclusion	122

V Étude approfondie et tentative d'amélioration de la méthode COSMO-SAC 125

1	Description des améliorations de COSMO-SAC et discussion sur leurs intérêts théoriques	126
1.1	Révision de 2004	126
1.1.1	Calcul des profils σ version 2004	127
1.1.2	Prise en compte des liaisons hydrogène dans le profil σ	127
1.2	Révision de 2007	129
1.2.1	Prise en compte des liaisons hydrogène dans le profil σ	129
1.3	Révision de 2010	130
1.3.1	Calcul des profils σ version 2010	131
1.3.2	Prise en compte des liaisons hydrogène dans le profil σ	132
2	Détermination de la solubilité par COSMO-SAC modifié : Résultats	132
2.1	Cas des équilibres dans les solvants purs	132
2.1.1	Résultats de COSMO-SAC (2007)	132
2.1.2	Résultats de COSMO-SAC 2010	138
2.1.3	Comparaison avec les modèles "classiques" et conclusion	142
2.2	Cas des équilibres dans les mélanges de solvants	142
2.2.1	Résultats de COSMO-SAC 2007	142
2.2.2	Résultats de COSMO-SAC 2010	145

2.2.3	Comparaison avec UNIFAC et NRTL-SAC et conclusion	147
3	Paramétrisation des évolutions de COSMO-SAC pour les équilibres S/L	147
3.1	Méthode de régression des nouveaux paramètres	148
3.2	Résultats de l'optimisation de COSMO-SAC 2007 et 2010	150
3.2.1	Cas des solvants purs	150
3.2.2	Cas des mélanges de solvants	154
3.2.3	Pertinence du modèle et de l'optimisation du paramètre électrostatique	160
4	Conclusion	161
VI Potentialités expérimentales d'un dispositif de microfluidique pour la détermination de solubilités		163
1	Objectifs	163
2	Influence du volume sur le temps d'induction (loi d'échelle)	164
2.1	Étude théorique	164
2.1.1	L'approche mononucléaire (MN)	165
2.1.2	L'approche polynucléaire (PN)	165
2.1.3	Cas intermédiaire MN/PN	166
2.2	Étude d'un cas particulier : l'acide ascorbique dans l'eau	166
2.2.1	Matériel et méthode	167
2.2.2	Résultats et analyses	170
2.3	Quelques exemples de produits d'intérêt pharmaceutique	172
2.4	Conclusion	175
3	Présentation d'un dispositif expérimental de la solubilité en microfluidique	175
3.1	Descriptif du dispositif expérimental en microcanaux	175
3.2	Remarques de conclusion	176
Conclusion Générale		179
Annexes		185
A Mesure des propriétés thermodynamique par DSC		187
1	Enthalpie et température de fusion par DSC de l'ibuprofène	187
2	Différence de capacités calorifiques Δc_p par DSC de l'ibuprofène	187
3	Enthalpie et température de fusion par DSC du paracétamol	187
4	Différence de capacités calorifiques Δc_p par DSC du paracétamol	187
5	Enthalpie et température de fusion par DSC de l'acide salicylique	187
6	Différence de capacités calorifiques Δc_p par DSC de l'acide salicylique	187
7	Enthalpie et température de fusion par DSC de l'acide benzoïque	187
8	Différence de capacités calorifiques Δc_p par DSC de l'acide benzoïque	187
B Solubilités expérimentales issues de la littérature		201
C Solubilités expérimentales dans les mélanges de solvants issues de la littérature		209
D Exemples de spectrogrammes obtenus pour la mesure des temps d'induction		215

E	Temps d'induction expérimentaux de la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau	217
F	Détermination des profils σ	219
G	Décompositions UNIFAC des produits	223
H	Données des segments NRTL-SAC des solvants organiques classiques	225
I	Mélanges pour l'optimisation des paramètres de COSMO-SAC modifié	229
J	Ressources informatiques	233
1	Programme Fortran pour le calcul des profils σ	233
2	Programmes Fortran et Matlab de COSMO-SAC original	237
2.1	Programme Fortran	237
2.2	Programme Matlab	237
3	Programmes Fortran et Matlab de COSMO-SAC modifié 2007	241
4	Programme Matlab de COSMO-SAC modifié 2010	244
5	Programmes NRTL-SAC	248
6	Programmes dans les mélanges de solvants	251
	Liste des tableaux	253
	Table des figures	257
	Références	263

Nomenclature

Lettres Romanes

Lettre	Description	Unité
A_i	Surface du segment i	m^3
A_{tot}	Surface totale de la molécule	m^3
a_i	Activité du composé i	
a_i^*	Activité à l'équilibre du composé i	
a_{mn}	Coefficient d'interactions binaire UNIFAC entre les groupements fonctionnels m et n	
B	Vitesse de croissance cristalline	$m.s^{-1}$
$C_{p_m \text{ liquide}}$	Capacité calorifique molaire de la phase liquide	$J.mol^{-1}.K^{-1}$
$C_{p_m \text{ solide}}$	Capacité calorifique molaire de la phase solide	$J.mol^{-1}.K^{-1}$
ΔC_{p_m}	Différence de capacité calorifique molaire entre le solide et le liquide sous-refroidi	$J.mol^{-1}.K^{-1}$
C_{ES}	Coefficient d'interaction électrostatique de COSMO-SAC modifié	$J.m^4.mol^{-1}.e^{-2}$
c_{hb}	Coefficient d'interaction hydrogène de COSMO-SAC	$kcal.\text{Å}^4.mol^{-1}.e^{-2}$
c_{OH-OH}	Coefficient d'interaction entre les segments hydroxyles dans COSMO-SAC	$J.m^4.mol^{-1}.e^{-2}$
c_{OT-OT}	Coefficient d'interaction entre les segments de type OT dans COSMO-SAC	$J.m^4.mol^{-1}.e^{-2}$
c_{OH-OT}	Coefficient d'interaction entre les segments hydroxyles et les segments de type OT dans COSMO-SAC	$J.m^4.mol^{-1}.e^{-2}$
d	Diamètre de la sphère-segment dépendant de la température	m
G	Enthalpie libre	J
G_{mn}	Paramètre d'interactions binaire NRTL entre m et n	
ΔG_S	Enthalpie libre d'excès de surface	J
ΔG_V	Enthalpie libre d'excès de volume	J
ΔG_v	Enthalpie libre de transformation par unité de volume	$J.m^{-3}$
ΔG_{cav}	Enthalpie libre de cavitation	J
ΔG_{crit}	Enthalpie libre critique	J
$\Delta G_{i/S}^{*rest}$	Enthalpie libre de restauration des charges électroniques du composé i dans la solution S	J
G_m	Enthalpie libre molaire	$J.mol^{-1}$
G_m^E	Enthalpie libre molaire d'excès	$J.mol^{-1}$
$\Delta_{s \rightarrow l} G_m$	Enthalpie libre molaire de changement d'état (solide à liquide)	$J.mol^{-1}$

Lettre	Description	Unité
H	Enthalpie	J
ΔH_m	Enthalpie molaire	$J.mol^{-1}$
$\Delta H_{m, fus}$	Enthalpie molaire de fusion	$J.mol^{-1}$
J	Taux de nucléation primaire homogène	$s^{-1}.m^{-3}$
k	Constante de Boltzmann	$1,38.10^{-23} J.K^{-1}$
f^l	Fugacité de la phase liquide	Pa
f_0^l	Fugacité standard de la phase liquide	Pa
f^S	Fugacité de la phase solide	Pa
N_i	Nombre de molécule du composé i	mol
n	Nombre de points d'équilibre considérés	
P^{HB}	Fonction densité de probabilité pour la formation des liaisons hydrogène	
p	Profil σ (loi de probabilité)	
p_{nhb}	Profil σ des surfaces ne pouvant pas former des liaisons hydrogène	
p_{hb}	Profil σ des surfaces pouvant former des liaisons hydrogène	
p_{OH}	Profil σ des surfaces autour des groupements hydroxyles	
p_{OT}	Profil σ des surfaces autour des atomes de type OT	
q_i	Surface de Van der Waals de la molécule i	
r_i	Volume de Van der Waals de la molécule i	
R	Constante des gaz parfaits	$J.K^{-1}.mol^{-1}$
S	Degré de sursaturation	
S_m	Entropie molaire	$J.K^{-1}.mol^{-1}$
T	Température	K
T_{fus}	Température de fusion	K
T_t	Température au point triple	K
t_{ind}	Temps d'induction	s
X	Segment hydrophobe de NRTL-SAC	
X_n	Fraction molaire du groupement fonctionnel n	
x	Fraction molaire	
Y^+	Segment polaire attracteur de NRTL-SAC	
Y^-	Segment polaire répulsif de NRTL-SAC	
z	Facteur de forme	
Z	Segment hydrophile de NRTL-SAC	

Lettres Grecques

Lettre	Description	Unité
α_{ij}	Facteur de dispersion entre i et j de NRTL	
α'	Coefficient d'interaction électrostatique de COSMO-SAC	$J.m^4.mol^{-1}.e^{-2}$
Γ_k	Coefficient d'activité du groupement fonctionnel ou du segment k en solution	
Γ_k^i	Coefficient d'activité du groupement fonctionnel ou du segment k dans une solution pure de i	
γ	Tension interfaciale i	$J.m^{-2}$
γ_i	Coefficient d'activité du composé i	
γ_i^{comb}	Contribution combinatoire du coefficient d'activité du composé i	
γ_i^{res}	Contribution résiduelle du coefficient d'activité du composé i	
ϵ_i	Puit de potentiel	J
μ_i	Potentiel chimique de l'espèce i	$J.mol^{-1}$
ν	Volume moléculaire	m^3
$\nu_k^{(i)}$	Nombre de groupe ou de segment k dans la molécule i	
σ	Densité surfacique de charge	e/m^2
σ_m	Densité surfacique de charge du segment m	e/m^2
σ'	Diamètre de la sphère-segment non dépendant de la température (dans PC-SAFT)	m
τ_{ij}	Paramètre d'interaction binaire entre i et j	
Θ_m	Fraction surfacique du groupement fonctionnel m	
θ_i	Fraction surfacique de la molécule i	
Φ_i	Fraction volumique de la molécule i	
Ψ_{mn}	Paramètre d'interaction binaire UNIFAC entre les groupements fonctionnels m et n	

Exposants

<i>comb</i>	Contribution combinatoire (enthalpique)
<i>res</i>	Contribution résiduelle (entropique)

Introduction Générale

La cristallisation est un procédé très ancien et classique de l'industrie chimique. Ses premières applications trouvent leurs sources au début de la civilisation, notamment avec la production du sel de table (chlorure de sodium). Son utilisation est aujourd'hui très répandue et est souvent omniprésente dans l'industrie chimique, particulièrement dans le milieu pharmaceutique où la cristallisation est une étape clé dans presque 80% des cas.

Parmi ses multiples applications, le procédé de cristallisation est principalement utilisé comme une méthode de production : la transformation d'une espèce chimique dissoute sous une forme solide. Elle trouve également son utilité en tant que procédé de séparation, de purification, et de récupération de matériaux solides.

Dans sa principale utilisation, la cristallisation permet de fabriquer des produits finaux (cristaux) dont les propriétés peuvent être finement contrôlées. Ce point est notamment important dans l'industrie pharmaceutique, pour laquelle le contrôle des propriétés d'usage des solides formés est primordial. En effet, dans la mise au point d'un médicament, la forme cristalline du principe actif (PA) doit présenter une morphologie et une structure cristalline bien définie, une pureté spécifique, ou encore s'adapter à des contraintes en terme de biodisponibilité, la quantité du principe actif qui va effectivement agir dans l'organisme par rapport à la quantité absorbée (si la perméabilité n'est pas limitante).

Aujourd'hui se trouve un enjeu de plus en plus important pour les entreprises pharmaceutiques. En effet, la mise au point d'un nouveau médicament est un développement extrêmement long et coûteux. La recherche de nouvelles molécules actives pour traiter des troubles de l'organisme est une phase difficile. Il est nécessaire d'identifier, non seulement les molécules actives, mais aussi d'étudier leur physico-chimie. Parmi ces études, la structure cristalline est un point très important. En effet, un phénomène comme le polymorphisme (la multiplicité de structures solides pour une même molécule) peut avoir des conséquences dramatiques concernant l'effet sur l'organisme. Cela peut aussi conditionner les paramètres d'un procédé de cristallisation.

Plus en amont, lorsqu'un procédé de cristallisation est envisagé, la donnée principale qui permet son dimensionnement est la solubilité de la molécule à cristalliser dans un, ou plusieurs, solvants. La solubilité est une notion qui traduit l'équilibre entre la phase liquide et la phase solide de la molécule active, le soluté, et les solvants dans lesquels elle se trouve. Cette information est donc fondamentale, tout comme la science qui l'encadre. Comprendre le phénomène de solubilité d'un soluté dans un solvant correspond à comprendre au plus

profond la nature des interactions entre les molécules et la physico-chimie des équilibres de phases. Cependant, cette connaissance fondamentale fait souvent défaut.

Jusqu'à présent, l'étude de la solubilité d'un nouveau produit se fait par des expériences en laboratoire. Celles-ci sont longues et coûteuses. D'autant plus coûteuses que le produit, n'étant encore qu'en phase de développement, n'est disponible qu'en de très faibles quantités et encore très cher à produire. Ainsi, afin d'éviter de dépenser trop de produit et trop de temps, des méthodes dites de "screening" se sont développées. Elles consistent à mettre un peu de produit dans un grand nombre d'échantillons de solvants afin de déterminer grossièrement, et qualitativement, la solubilité dans chaque cas. Puis, afin d'obtenir des données plus précises, des études expérimentales plus complètes doivent être menées. Il y a donc un besoin clairement identifié, dans ce type d'application, d'une détermination rapide et peu coûteuse des données d'équilibres liquide-solide, ou des ordres de grandeur de solubilités.

La première voie est l'étude fondamentale de la solubilité par une approche thermodynamique. A l'image des procédés classiques du Génie des Procédés, l'utilisation de modèles thermodynamiques est une piste envisageable. Par exemple, en distillation, l'emploi de modèles pour déterminer quantitativement des équilibres de phases liquide-vapeur est fréquent. L'existence de méthodes de prédiction pour ce type d'utilisation est assez répandue. Toutefois, il en est tout autrement en ce qui concerne les équilibres liquide-solide. La première raison est l'intérêt plus tardif de la communauté scientifique dans ce cas. La seconde est la complexité évidente que l'on peut retrouver dans la description thermodynamique des phases condensées et le type de molécules qui sont considérées. En effet, la structure cristalline des principes actifs pharmaceutiques est très particulière : les molécules sont généralement très longues, flexibles, et possèdent de nombreux groupements fonctionnels capables de multiples interactions.

Une deuxième voie possible est la mesure de la solubilité à très faible volume.

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 et PC-SAFT. Les deux premiers modèles sont des méthodes de contribution de groupes : les molécules sont considérées sous la forme de collections de groupements fonctionnels. Les deux suivants sont des modèles d'activité de segments : les molécules sont représentées sous la forme de collections de segments conceptuels. Enfin, PC-SAFT est un modèle basé sur une équation d'état (SAFT) permettant de relier des propriétés volumiques d'un système (P,V,T) aux grandeurs moléculaires partielles (g,h,s).

Ce manuscrit est divisé en six chapitres. Dans un premier temps, on présente l'état des connaissances dans la littérature concernant la cristallisation, la problématique de la solubilité et l'aspect thermodynamique des équilibres liquide-solide.

Dans un second chapitre, une étude approfondie des composés de référence utilisés dans ces travaux, ainsi qu'une étude théorique sur les équilibres liquide-solide est présentée. Ce chapitre est un préambule à l'étude plus précise des modèles thermodynamiques. Il rassemble toutes les informations préalables que requièrent ces travaux : c'est-à-dire principalement les données thermodynamiques des solides considérés (données des corps purs) et les données de solubilité dans des solvants organiques. Il discute également de l'influence des propriétés des solides sur leur solubilité et sa modélisation, présente l'étude du cas idéal,

ainsi que les critères d'évaluation des modèles thermodynamiques.

Le troisième chapitre est consacré à l'application de divers modèles thermodynamiques pour la prédiction des solubilités des PA choisis (modèles UNIFAC et une de ses modifications, COSMO-SAC, NRTL-SAC et PC-SAFT). Cette utilisation se bornera au cas de la prédiction des solubilités dans des solvants organiques purs. Un accent sera mis sur la capacité des modèles pour prédire les solubilités de manière quantitative et qualitative. Un effort particulier sera également porté sur l'influence des propriétés des corps purs sur la qualité des prédictions, d'une part, et sur l'influence de la température d'autre part.

Le chapitre suivant est une extension de l'étude précédente dans le cas des mélanges de solvants. Cet approfondissement est l'occasion de mettre à l'épreuve les différentes méthodes dans une utilisation quelque peu différente. Ce n'est plus tout à fait la prédiction précise de la solubilité qui porte tout l'intérêt, mais la représentation du comportement des molécules dans des solutions complexes (plusieurs solvants et/ou plusieurs solutés).

Le chapitre V est dédié à l'utilisation et l'amélioration de la méthode COSMO-SAC. Ce modèle présente des avantages indéniables dans sa forme et dans sa description des molécules. Celui-ci ayant connu des modifications toutes récentes, celles-ci seront étudiées, critiquées, puis modifiées dans l'optique d'une utilisation pour des équilibres liquide-solide.

Enfin, dans le dernier chapitre, on propose d'ouvrir les perspectives de ce travail vers la détermination expérimentale de la solubilité dans de très faibles volumes. Notamment, on présentera les travaux préliminaires permettant la mise en place d'un dispositif de microfluidique pour la mesure de solubilité.

Éléments bibliographiques



1 Généralités sur la cristallisation

La cristallisation est une opération de séparation et de purification qui peut être définie comme un changement de phase durant lequel se développe une phase solide cristalline à partir d'un solide fondu ou d'une solution. La cristallisation est un procédé classique de l'industrie chimique. Ses applications sont multiples : méthode de production, procédé de séparation, de purification, récupération de matériaux solides... Il y a aujourd'hui peu d'industries chimiques qui n'emploient pas, à un moment ou un autre, une étape de cristallisation. Par ailleurs, ce procédé permet de fabriquer des produits finaux dont les propriétés d'usage peuvent être contrôlées finement.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'étape de cristallisation est l'une des phases les plus sensibles. En raison de l'utilisation finale des produits pharmaceutiques, le contrôle du procédé se doit d'être particulièrement strict. En vertu des objectifs thérapeutiques des produits, les propriétés telles que la morphologie, la structure cristalline (polymorphes), la taille des cristaux, ou encore la distribution de tailles, doivent être parfaitement maîtrisés. En effet, ces propriétés conditionnent la vitesse de dissolution in vivo des médicaments, ou biodisponibilité, et donc de fait l'effet du principe actif dans l'organisme. De plus, le procédé doit être complètement reproductible.

L'objectif de ce chapitre est de présenter, en s'appuyant sur les recherches antérieures, 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. Enfin, les différentes méthodes de mesures expérimentales, que ce soit des propriétés thermodynamiques des composés solides ou de la solubilité elle-même, seront détaillées.

1.1 La solubilité

1.1.1 Définition

On définit la solubilité comme étant, à pression et température fixées, l'équilibre entre une solution de concentration donnée et une phase solide de composition et structure don-

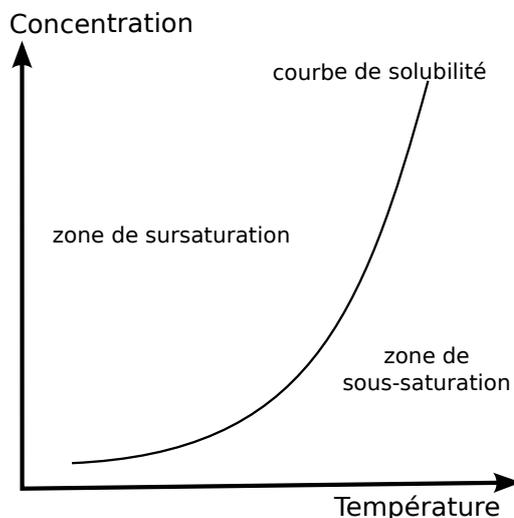


FIGURE I.1: Courbe d'équilibre liquide-solide (solubilité).

nées. D'un point de vue thermodynamique, elle se définit soit par l'égalité entre les fugacités des phases liquide et solide d'un soluté, soit par l'égalité des potentiels chimiques (voir un exemple de courbe de solubilité sur la figure I.1).

La solubilité d'un soluté dans un solvant dépend très fortement du solvant de cristallisation choisi, et il existe plusieurs centaines de liquides organiques qui peuvent endosser ce rôle. Le choix du "meilleur solvant" de cristallisation est donc un choix difficile et de nombreux paramètres doivent être pris en compte. En général, le coût des solvants, les conditions des procédés ou encore la dangerosité d'une grande partie de ces solvants réduisent drastiquement l'éventail des possibilités. Dans la pratique, les solvants rencontrés les plus couramment sont des alcools à faible longueur de chaîne carbonée, des esters, l'acide acétique, des cétones, ou encore des produits issus des fractions légères de pétrole. On réduit ainsi la liste à quelques dizaines, voire une centaine, de solvants.

Une possibilité en cristallisation est la présence d'un mélange de solvants, et non plus d'un solvant unique. Cette solution agrandit sensiblement les options possibles et permet de créer des mélanges qui possèdent de meilleures propriétés pour une cristallisation particulière.

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.

Dans un solvant polaire protique, des interactions de type liaisons hydrogène assez fortes permettent une meilleure dissolution du soluté et la solubilité y est plus importante (à condition que le soluté soit capable de telles interactions).

Enfin, dans des solvants polaires aprotiques, les interactions de type dipôle-dipôle avec les molécules de soluté sont prépondérantes. Si le soluté est également polaire, ces interactions entraînent une bonne solubilité. Si celui-ci ne l'est pas, il ne peut pas interagir avec le dipôle solvant et se trouve moins, ou peu, soluble. Si le soluté est protique et polaire, la solubilité dans ce type de solvants risque d'être faible, car les interactions de type hydrogène dans la maille cristalline sont préférées aux plus faibles interactions dipôle-dipôle au sein de la solution.

1.1.2 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 (Prausnitz et coll., 1998). Dans le cas de la solubilité, qui est un équilibre liquide-solide, l'équation d'équilibre initiale est :

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

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 :

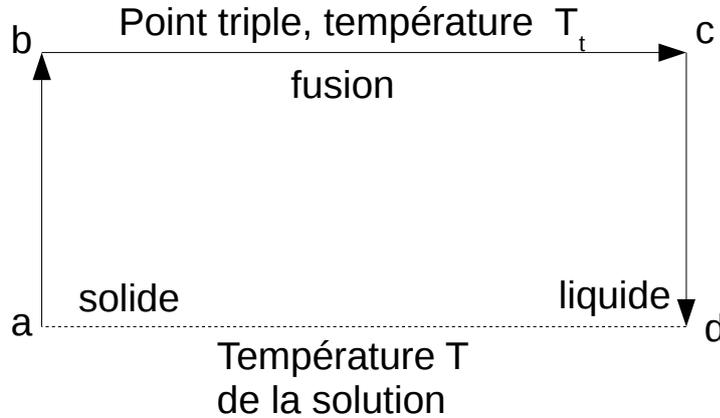
$$\Delta_{s \rightarrow l} G_m = RT \ln \frac{f_2^0}{f_2^s} = RT \ln \frac{1}{x_2 \gamma_2} \quad (\text{I.4})$$

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 :

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

FIGURE I.2: Cycle de changement de phase solide \leftrightarrow liquide.

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

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

De la même manière :

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

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

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

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_{P_m} . En effet, il est usuellement considéré que le terme en $\Delta H_{m \text{ fus}}$ est prédominant sur les trois autres en ΔC_{P_m} . Ces derniers termes sont donc fréquemment négligés (Prausnitz et coll., 1998), 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 :

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

et comme équation d'équilibre simplifiée :

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

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.

1.1.3 Détermination des propriétés thermodynamiques

La mesure des propriétés thermodynamiques des solides se fait généralement par DSC (Differential Scanning Calorimetry) dont le principe est expliqué dans le paragraphe I.3.1. Cette méthode permet d'obtenir la température et l'enthalpie de fusion des différentes phases solides. La détermination du ΔC_{Pm} est délicate car la mesure de la capacité calorifique du liquide sous-refroidi est plus difficile à obtenir, celui-ci n'étant alors pas à l'équilibre. De plus, la procédure est différente et nécessite une calibration supplémentaire. La comparaison entre les lignes de base, avant et après fusion, en DSC donne une approximation du ΔC_{Pm} en faisant l'hypothèse que les deux valeurs comparées ne dépendent pas, ou dépendent de la même manière, de la température.

Enfin, il existe des moyens d'approximation de cette valeur. Hildebrand et Scott (1970); Neau et coll. (1997) ont assimilé cette valeur à l'entropie de fusion au point de fusion ($\Delta S_{m, fus}$). Tsonopoulos (1970) a suggéré comme approximation $(1/2)\Delta S_{m, fus}$. Pappa et coll. (2005) ont proposé deux autres approches :

- une basée sur les travaux de Ruzicka et Domalski (1993a,b) et Goodman et coll. (2004) qui utilise une méthode de contribution de groupes,
- une autre basée sur une corrélation empirique du terme ΔC_{Pm} incluant $\Delta S_{m, fus}$ en divisant les molécules en six catégories.

Enfin, Wu et Yalkowsky (2009) ont développé une méthode qui s'appuie sur la structure moléculaire des molécules.

Les approches basées sur des méthodes de contribution de groupes, ou sur la structure des molécules, semblent moins pertinentes car elles ne permettent pas de prendre en compte la structure cristalline des cristaux (exemples : solvates, polymorphes...).

1.2 La sursaturation

En solution, la sursaturation est la force motrice de la cristallisation. Elle définit l'état d'un mélange binaire soluté/solvant dont la concentration en soluté dépasse l'équilibre (à gauche de la courbe d'équilibre sur la figure I.3). Les solutions sursaturées sont dans un état *métastable* car elles ne sont pas dans un état d'équilibre thermodynamique. Cependant, une faible perturbation peut suffire à les y amener. Sur le plan quantitatif, on définit la sursaturation absolue comme étant la différence entre l'activité du soluté dans la solution (a) et son activité à l'équilibre dans les mêmes conditions (a^*) :

$$\Delta a = a - a^* \quad (\text{I.12})$$

On appelle le degré de sursaturation le rapport entre ces deux valeurs :

$$S = \frac{a}{a^*} \quad (\text{I.13})$$

Pour atteindre un état de sursaturation, plusieurs méthodes sont possibles : diminution de la température (voir aussi figure I.3), évaporation du solvant, adjonction d'un anti-solvant, addition d'un agent relargant, ou par réaction chimique pour produire un produit insoluble. Le choix d'une de ces méthodes pour initier la cristallisation est généralement fortement lié à l'allure de la courbe de solubilité (ou courbe d'équilibre).

La sursaturation est un écart à l'équilibre. Si on reprend l'équation I.13 et la figure I.3 :

- $S < 1$ implique une redissolution des cristaux
- $S = 1$ implique l'équilibre thermodynamique
- $S > 1$ implique l'existence de formes solides

La zone métastable représentée sur la figure I.3 traduit bien une zone hors équilibre pour la solution. Mais pour un mélange métastable, la cristallisation peut se produire à tout instant. Il est important de noter que l'apparition des cristaux s'apparente à un phénomène cinétique ou statistique plus que thermodynamique. La thermodynamique décrit l'équilibre, mais le moment où la cristallisation se produit et à quelle vitesse dépend de nombreux facteurs : types d'espèces en solution, agitation, conditions opératoires,... Pour étudier ce phénomène, on s'intéresse à la *nucléation*.

1.3 La nucléation

La nucléation est l'apparition des plus petits cristaux les plus favorables énergétiquement dans une solution sursaturée. Elle correspond à la naissance de tout petits cristaux appelés *germes* ou *nuclei* qui ne se redissolvent pas dans la solution. Pour que le phénomène de nucléation se produise, le mélange solvant/soluté doit être hors équilibre, dans la zone de sursaturation. Cependant, si cette condition est nécessaire, elle n'est pas suffisante pour que la nucléation spontanée se produise. Le dépassement de l'équilibre n'implique pas une nucléation instantanée.

Il existe plusieurs mécanismes de nucléation. Parmi ceux-ci, on distingue la *nucléation primaire*, de la *nucléation secondaire*, puis, dans le premier cas, la *nucléation homogène* de la *nucléation hétérogène* (voir figure I.4).

Le terme de *nucléation primaire* est réservé aux cas de nucléation à partir d'une solution limpide, vide de tout nucleus. Aucune matière cristalline de l'espèce précipitante n'est

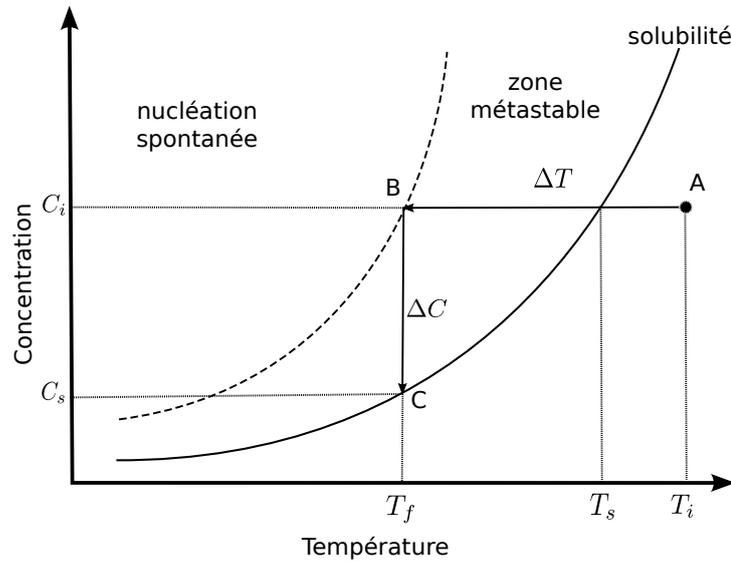


FIGURE I.3: Représentation d'une cristallisation par refroidissement.

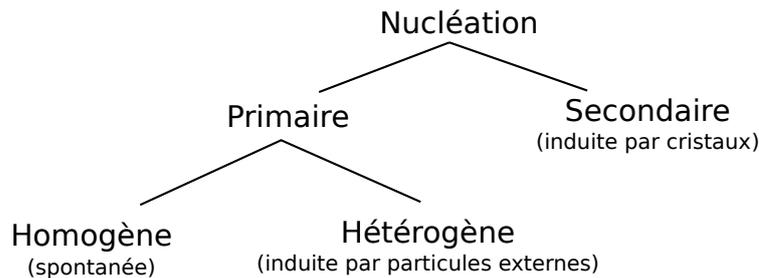


FIGURE I.4: Mécanismes de nucléation selon Mullin (1993).

initialement présente dans la solution. Dans le cas contraire, la nucléation est induite artificiellement par la présence de particules cristallines présentes au sein de la solution, et on parle de *nucléation secondaire*.

La zone de métastabilité de la solution (voir figure I.3) dépend de nombreux paramètres, mais n'est en aucun cas une donnée thermodynamique de l'état de la solution. La largeur de la zone métastable est grandement influencée par l'histoire de la solution, la vitesse de refroidissement, les impuretés, la concentration, le volume de solution, la vitesse d'agitation, le temps,... Par exemple, une solution refroidie rapidement verra sa zone métastable augmenter par rapport à une faible vitesse de refroidissement (Nývlt, 1968). Si l'on s'intéresse au volume de la solution, on remarque que plus le volume de la solution est important, plus la température à l'apparition des premiers cristaux est élevée (si le transfert thermique n'est pas limitant) dans le cas d'une cristallisation par refroidissement (Yi et Myerson, 2006). Aussi, le temps réduit la largeur de cette zone. Plus une solution reste dans un état hors équilibre prolongé, plus la probabilité d'apparition d'un nucleus augmente.

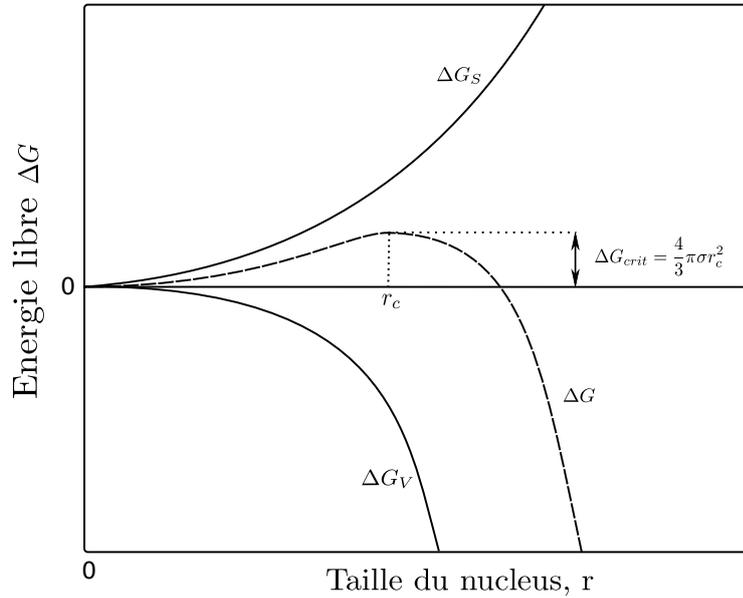


FIGURE I.5: Diagramme de l'enthalpie libre d'excès qui explique l'existence d'un rayon critique de noyau.

1.3.1 La nucléation primaire homogène

Lorsque qu'une cristallisation se produit dans un milieu dépourvu de toute particule, la nucléation est dite homogène. Cette absence de tout corps étranger (poussières, impuretés,...) est rare en pratique (Jancic et Grootsholten, 1984). La théorie classique de nucléation (Volmer, 1939) considère le mécanisme de nucléation homogène comme le résultat de réactions bimoléculaires qui mènent à la formation d'agrégats moléculaires qui, s'ils atteignent une taille suffisamment importante ($r > r_c$), prennent la forme d'un noyau. Cette taille critique se détermine par une comparaison entre deux effets représentés par : l'enthalpie libre d'excès de surface ΔG_S (l'enthalpie libre d'excès entre la surface d'une molécule et la surface de l'amas de molécules en solution) et l'enthalpie libre d'excès de volume ΔG_V (l'enthalpie libre d'excès entre une particule de diamètre infini et celle du soluté en solution). La somme de ces deux grandeurs donne ce que l'on appelle l'enthalpie libre d'excès globale entre un agrégat moléculaire de soluté en solution et le soluté dans la solution :

$$\Delta G = \Delta G_V + \Delta G_S = 4\pi r^2 \gamma + \frac{4}{3} \pi r^3 \Delta G_v \quad (\text{I.14})$$

où ΔG_v est la variation d'enthalpie libre de volume et γ la tension interfaciale. Afin de trouver le rayon critique pour lequel un noyau peut croître, la dérivée de ΔG par rapport au rayon r du noyau doit être nulle (voir aussi figure I.5). En notant S la sursaturation et ν le volume moléculaire, on peut établir l'expression de ΔG_{crit} de la manière suivante :

$$\Delta G_{crit} = \frac{16\pi\gamma^3\nu^2}{3(kT \ln S)^2} \quad (\text{I.15})$$

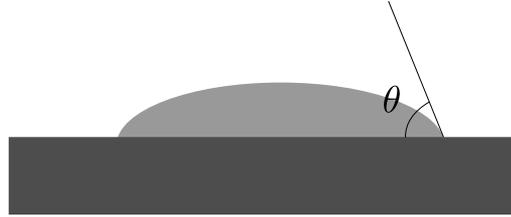


FIGURE I.6: Angle de contact pour la nucléation hétérogène.

On donne également la relation entre cette variation d'enthalpie libre et le taux de nucléation des nuclei (en nuclei par unité de volume par unité de temps) par une loi de type Arrhenius :

$$J = A \exp \left[-\frac{\Delta G}{kT} \right] = A \exp \left[-\frac{16\pi\gamma^3\nu^2}{3(kT)^3(\ln S)^2} \right] \quad (\text{I.16})$$

où k est la constante de Boltzmann et A un facteur de fréquence dépendant de la fréquence des collisions entre les molécules actives, de la tension interfaciale et de la barrière énergétique ΔG_a pour la diffusion au sein de la solution (Walton, 1969). J exprime donc la vitesse de nucléation primaire homogène.

1.3.2 La nucléation primaire hétérogène

Souvent, et particulièrement en milieu industriel, les solutions peuvent contenir des impuretés d'une autre phase. En présence de centres actifs (impuretés, parois, bulles, gouttes...), la barrière à franchir pour que la nucléation se produise s'en trouve globalement diminuée. Contrairement à la nucléation homogène, les premiers nucléi se forment en surface d'un corps étranger. Les germes qui se développent sur des surfaces support n'ont plus la forme sphérique (hypothèse de la théorie classique de nucléation), mais de calottes sphériques formant un angle de contact θ avec le support. Si $\theta > \pi$, les nucléi et les centres actifs ont une forte affinité. Le terme de surface, ΔG_S , est donc fortement diminué (voir figure I.6).

Pour prendre en compte ces phénomènes, un terme correctif est introduit dans la loi de nucléation primaire homogène (Volmer, 1939) :

$$\Delta G_{crit}^{hétéro} = \Phi \Delta G_{crit}^{homo} \quad (\text{I.17})$$

avec Φ un facteur dépendant de l'angle de contact θ ($\Phi = \frac{(2+\cos\theta)(1-\cos\theta)^2}{4} \leq 1$).

1.3.3 La nucléation secondaire

La nucléation se produit beaucoup plus aisément (pour des sursaturations plus faibles) lorsque des cristaux de soluté sont déjà présents en solution, ou sont volontairement introduits. Dans ce cas de figure, on parle alors de *nucléation secondaire*. La nouvelle phase solide qui se forme est alors exactement la même que celle déjà présente dans le mélange. Parmi les mécanismes de nucléation secondaire, on en remarque trois :

- la nucléation secondaire vraie ;
- la nucléation secondaire de contact ;
- la nucléation secondaire apparente.

La *nucléation secondaire vraie* correspond à une formation des nuclei à partir de la solution (à la manière de la nucléation primaire) due à une modification de l'état d'équilibre de la distribution des agrégats en solution par la présence de cristaux en solution. Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer ce mécanisme (Denk et Botsaris, 1972a; Jancic et Grootsholten, 1984).

Ensuite, la *nucléation secondaire de contact* se traduit par l'arrachement d'agrégats moléculaires de la surface des cristaux parents présents, provoqué par contact des cristaux entre eux ou à la surface du cristalliseur (Denk et Botsaris, 1972b; Jancic et Grootsholten, 1984).

Enfin, la *nucléation secondaire apparente* concerne les cristallisationsensemencées. Il n'y a dans ce cas pas de formation de germes. La croissance des cristaux de la semence est favorisée par rapport à la nucléation primaire. Les nucléi dits *apparents* sont des fragments cristallins qui proviennent de la surface des cristaux de semence et qui sont séparés de ceux-ci après leur mise en suspension (à cause de l'agitation).

1.3.4 Le temps d'induction

Le *temps d'induction* est défini comme le temps qui sépare la création de la sursaturation de l'apparition du premier nucleus stable en solution. Ce temps d'induction peut être influencé par de nombreux paramètres externes au mélange lui-même. Il n'est en aucun cas une donnée thermodynamique du système, mais est plutôt utilisé comme une mesure de la manifestation de la nucléation. Mullin (1993) propose comme hypothèse simple que le temps d'induction est inversement lié à la vitesse de nucléation J :

$$t_{ind} \propto J^{-1} \quad (\text{I.18})$$

soit, en combinant avec l'équation I.16 :

$$t_{ind}^{-1} \propto \exp \left[-\frac{16\pi\gamma^3\nu^2}{3(kT)^3(\ln S)^2} \right] \propto \exp \left[-\frac{\gamma^3}{T^3(\ln S)^2} \right] \quad (\text{I.19})$$

De nombreux travaux antérieurs ont établi qu'en observant la courbe représentant le logarithme du temps d'induction en fonction de l'inverse du carré du logarithme de la sursaturation ($t_{ind} = f^o([\ln S]^{-2})$), deux droites, pour deux tendances, apparaissent. À faible sursaturation la nucléation hétérogène est prédominante et, à forte sursaturation, c'est la nucléation homogène qui l'est. Dans ce dernier cas, la pente de la droite peut permettre d'estimer la valeur de la tension interfaciale (Söhnel et Mullin, 1978).

La mesure du temps d'induction est généralement difficile à mesurer. De plus, la sursaturation à laquelle le temps d'induction est mesuré doit être atteinte rapidement (instantanément dans l'idéal). Ensuite, le temps d'induction étant très fortement influencé par les conditions opératoires, sa valeur ne doit pas être séparée de celles-ci. Une approche plus approfondie du temps d'induction est proposée au chapitre VI.

2 Les modèles thermodynamiques

2.1 Généralités sur les modèles à enthalpie libre d'excès

Les modèles à enthalpie libre d'excès sont des méthodes de détermination du coefficient d'activité d'une molécule en solution. Ce sont des méthodes couramment répandues et tous les principaux modèles thermodynamiques qui expriment le coefficient d'activité en font partie.

Les fonctions d'excès sont des propriétés thermodynamiques des solutions qui sont en excès par rapport à une solution idéale dans les mêmes conditions (température, pression, composition). Pour une solution idéale, toutes les fonctions d'excès sont nulles.

Parmi ces grandeurs d'excès, la fonction principale dans ce manuscrit est l'*enthalpie libre d'excès* G^E défini par :

$$G^E \equiv G_{\text{solution réelle à } T, P \text{ et } x} - G_{\text{solution idéale aux mêmes } P, T \text{ et } x} \quad (\text{I.20})$$

Cette fonction peut être positive aussi bien que négative, et elle peut être écrite sous forme d'une grandeur molaire partielle de la même façon que les grandeurs thermodynamiques habituelles ($G_{m_i}^E = \left(\frac{\partial G^E}{\partial n_i} \right)_{T, P, n_j \neq n_i}$).

Comme elle représente directement l'écart à l'idéalité, l'enthalpie libre d'excès est reliée au coefficient d'activité de la manière suivante :

$$\frac{G_m^E}{RT} = \sum_i x_i \ln \gamma_i \quad (\text{I.21})$$

Afin de remonter à l'expression du coefficient d'activité dans le cas d'un mélange binaire, on peut retrouver, en appliquant l'équation de Gibbs-Duhem, l'équation suivante :

$$\frac{d(G_m^E/RT)}{dx_2} = \ln \frac{\gamma_2}{\gamma_1} \quad (\text{I.22})$$

Les équations I.21 et I.22 permettent donc, moyennant la connaissance de l'expression de l'enthalpie libre d'excès molaire G_m^E , la détermination du coefficient d'activité du soluté. L'étape indispensable est donc l'expression de G_m^E/RT qui est généralement détaillée par un modèle thermodynamique.

Dans la suite, les modèles à enthalpie libre d'excès "classiques" : Wilson, UNIQUAC, UNIFAC, NRTL, COSMO seront détaillés.

2.2 Les modèles semi-prédictifs

Les modèles semi-prédictifs sont des modèles nécessitant des données expérimentales. Généralement, des paramètres d'interaction sont établis à partir de celles-ci et permettent l'usage de la méthode de manière plus large (à toutes les températures désirées). Parmi les modèles empiriques, on trouve des équations classiques pour calculer l'enthalpie libre d'excès. L'équation de Van Laar s'écrit :

$$\frac{G_m^E}{RT} = \frac{ABx_1x_2}{Ax_1 + Bx_2} \quad (\text{I.23})$$

Ce qui donne au final : $\ln \gamma_2 = B \times \left(\frac{Ax_1}{Ax_1+Bx_2} \right)^2$ (où A et B sont des paramètres empiriques ajustables). De même, l'équation de Margules dans sa version à un paramètre s'écrit :

$$\frac{G_m^E}{RT} = Ax_2x_1 \quad (I.24)$$

qui donne au final : $\ln \gamma_2 = Ax_1^2$, ou $\ln \gamma_2 = Ax_1^2 + Bx_1^3$ dans la version à deux paramètres. Ces équations sont utiles dans le cas de solutions relativement simples, de préférence pour des liquides non polaires, bien que celles-ci puissent occasionnellement se montrer utiles dans des mélanges plus complexes.

Ensuite, on trouve des modèles plus complexes basés sur le concept de composition locale comme les modèles de Wilson, NRTL, UNIQUAC ou encore plus récemment NRTL-SAC.

2.2.1 Le modèle de Wilson

Le modèle de *Wilson* (Wilson, 1964), 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 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 par l'intermédiaire de facteurs de Boltzmann. Cependant, de tels modèles ne sont pas cohérents thermodynamiquement, cette hypothèse étant fautive comme l'ont montré Flemr ou McDermott (Flemr, 1976; McDermott et Ashton, 1977). 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 :

$$\frac{G_m^E}{RT} = - \sum_i x_i \ln \left(1 - \sum_j x_j A_{j/i} \right) \quad (I.25)$$

où x_i est la fraction molaire de l'espèce i et $A_{j/i}$ des paramètres ajustables tels que $A_{i/i} = 0$ et $A_{i/j} \neq A_{j/i} \neq 0$.

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 signes 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 $A_{i/j}$ 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 :

$$\frac{G_m^E}{RT} = -x_2 \ln(1 - A_{1/2}x_1) - x_1 \ln(1 - A_{2/1}x_2) \quad (\text{I.26})$$

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

$$\ln(\gamma_i) = -\ln\left(1 - \sum_j x_j A_{j/i}\right) + 1 - \sum_j \left[\frac{x_j(1 - A_{i/j})}{1 - \sum_k x_k A_{k/j}} \right] \quad (\text{I.27})$$

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

$$\ln(\gamma_2) = -\ln(1 - x_1 A_{1/2}) + x_1 \left[\frac{x_1 A_{2/1}}{1 - x_2 A_{2/1}} - \frac{x_2 A_{1/2}}{1 - x_1 A_{1/2}} \right] \quad (\text{I.28})$$

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 au paragraphe I.2.1, la combinaison de cette équation avec l'équation d'équilibre (eq I.10 ou I.11) 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 libre d'excès pour un grand nombre de mélanges liquides contenant des solvants miscibles. Elle se montre particulièrement efficace dans le cas de solutions polaires ou de composés associatifs (comme les acides carboxyliques) dans des solvants non polaires. Le modèle de Wilson souffre cependant de deux désavantages dans le cadre où il est le plus efficace (mélanges liquides ou équilibres liquide-vapeur) : il n'est pas intéressant pour les systèmes où les fonctions $\ln \gamma_i = f(x_i)$ montrent des minima (l'équation I.28 ne le permet pas), et il se montre inefficace dans le cas de mélanges de solvants dont la miscibilité est partielle (équilibres liquide-liquide par exemple).

2.2.2 Le modèle NRTL

NRTL, pour Non-Random Two Liquid, est un modèle thermodynamique publié pour la première fois en 1968 (Renon et Prausnitz, 1968). 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 causée 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 :

$$\frac{G_m^E}{RT} = x_1 x_2 \left(\frac{\tau_{21} G_{21}}{x_1 + x_2 G_{21}} + \frac{\tau_{12} G_{12}}{x_2 + x_1 G_{12}} \right) \quad (\text{I.29})$$

avec :

$$\tau_{12} = \frac{g_{12} - g_{22}}{RT} \quad \tau_{21} = \frac{g_{21} - g_{11}}{RT} \quad (\text{I.30})$$

$$G_{12} = \exp(-\alpha_{12} \tau_{12}) \quad G_{21} = \exp(-\alpha_{12} \tau_{21}) \quad (\text{I.31})$$

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 :

$$\ln \gamma_2 = x_1^2 \left[\tau_{12} \left(\frac{G_{12}}{x_2 + x_1 G_{12}} \right)^2 + \frac{\tau_{21} G_{21}}{(x_1 + x_2 G_{21})^2} \right] \quad (\text{I.32})$$

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 Laar ou Margules.

2.2.3 Le modèle UNIQUAC

Le modèle UNIQUAC (Abrams et Prausnitz, 1975), 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 enthalpique :

$$\ln \gamma_i = \ln \gamma_i^{\text{combinatoire}} + \ln \gamma_i^{\text{résiduel}} \quad (\text{I.33})$$

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 :

$$\ln \gamma_i^{\text{combinatoire}} = \ln \frac{\Phi_i}{x_i} + 5 \times q_i \ln \frac{\theta_i}{\Phi_i} + l_i - \frac{\Phi_i}{x_i} \sum_j x_j l_j \quad (\text{I.34})$$

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

Système	T(K)	Δu_{12} (K)	Δu_{21} (K)
Acétonitrile/Benzène	318	-40,70	299,79
Acétone/Chloroforme	323	-171,71	93,93
Acétone/Eau	331-368	530,99	-100,71
Méthanol/Benzène	528	-56,35	972,09

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 :

$$\ln \gamma_i^{résiduel} = q_i \left[1 - \ln \left(\sum_j \theta_j \tau_{ji} \right) - \sum_j \frac{\theta_j \tau_{ij}}{\sum_k \theta_k \tau_{kj}} \right] \quad (\text{I.35})$$

avec

$$\tau_{ij} = \exp \left[-\frac{\Delta u_{ij}}{T} \right] \quad (\text{I.36})$$

Les τ_{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 une à une. Dans le cas d'un système binaire solvant/soluté, ces paramètres sont au nombre de deux uniquement (Δu_{12} et Δu_{21}). Le tableau I.1 donne quelques exemples de ces valeurs.

Pour résumer l'utilisation de la méthode UNIQUAC, le modèle nécessite la connaissance des r_i , des q_i , des x_i , des τ_{ij} et des τ_{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 avec l'équation d'équilibre (I.10 ou I.11). Les surfaces et volumes de Van der Waals sont des paramètres structurels des molécules (exemple en tableau I.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'utilisant 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.

TABLE I.2: Quelques paramètres de structure à l'usage d'UNIQUAC.

Molécule	r	q
Acétonitrile	1,87	1,72
Chloroforme	2,70	2,34
Acétone	2,57	2,34
Eau	0,92	1,40

2.2.4 Le modèle NRTL-SAC

NRTL-SAC est un modèle développé plus récemment par Chen et Song (2004) sur la base de *polymer-NRTL* (Chen, 1993). Les équations et le principe de base du calcul restent les mêmes et empruntent à UNIQUAC la division du coefficient d'activité en une contribution entropique et enthalpique (équation I.33). La subtilité amenée par ce modèle est le principe de division en segments des molécules considérées (le "SAC" est pour "Segment Activity Coefficient"). À la manière des modèles de contribution de groupes (à voir au paragraphe I.2.3.1), la méthode NRTL-SAC opère une division conceptuelle de chaque molécule de la solution. Mais contrairement à ces modèles, les molécules sont divisées en différentes parties conceptuelles. Il faut comprendre par "conceptuelles" le fait que cette division n'est pas une représentation physique ou chimique, mais suggère une séparation des différents comportements que peuvent avoir les molécules. Ces comportements sont au nombre de quatre : hydrophobe, polaires attracteur et répulsif et hydrophile. Les segments auxquels on attribue ces comportements sont notés respectivement X , Y^- , Y^+ et Z .

L'idée principale de NRTL-SAC, est de considérer chaque molécule comme un quadruplet de valeurs qui correspondent à une pondération associée à chaque comportement (ou segment). Ainsi, l'eau, qui a un comportement purement hydrophile sera représentée par le quadruplet $[0 \ 0 \ 0 \ 1]$ (purement hydrophile). Ensuite, le calcul du coefficient d'activité d'une molécule prend en compte les différentes valeurs des segments en solution, leurs interactions étant quantifiées par des paramètres d'interaction (les τ_{ij}). En terme d'équation, la partie combinatoire du coefficient d'activité s'écrit :

$$\ln \gamma_i^C = \ln \frac{\Phi_I}{x_I} + 1 - r_I \sum_J \frac{\Phi_J}{r_J} \quad (\text{I.37})$$

où r_I et Φ_I sont respectivement la somme des valeurs des segments de la molécule I et la fraction molaire en segments de la molécule I :

$$r_I = \sum_i r_{i,I} \quad (\text{I.38})$$

$$\Phi_I = \frac{r_I x_I}{\sum_J r_J x_J} \quad (\text{I.39})$$

avec $r_{i,I}$ la pondération du segment i sur la molécule I .

TABLE I.3: Paramètres d'interaction binaire pour le modèle NRTL-SAC.

Type du segment 1	X	X	Y ⁻	Y ⁺	Z
Type du 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

La partie résiduelle s'écrit comme la somme des coefficients d'activité partiels des segments de la molécule considérée :

$$\ln \gamma_i^R = \ln \gamma_I^{lc} = \sum_k r_{k,I} \left[\ln \Gamma_k^{lc} - \ln \Gamma_k^{lc,i} \right] \quad (\text{I.40})$$

avec Γ_m^{lc} et $\Gamma_m^{lc,I}$ les coefficients d'activité respectifs du segment m dans la solution et dans une solution de composé I pur. Γ_m^{lc} s'exprime en fonction des fractions molaires des segments (x_j), et de deux quantités binaires G et τ :

$$\ln \Gamma_m^{lc} = \frac{\sum_j x_j G_{jm} \tau_{jm}}{\sum_k x_k G_{km}} + \sum_{m'} \frac{x_{m'} G_{mm'}}{\sum_k x_k G_{km'}} \left(\tau_{mm'} - \frac{\sum_j x_j G_{jm'} \tau_{jm'}}{\sum_k x_k G_{km'}} \right) \quad (\text{I.41})$$

La deuxième quantité $\Gamma_m^{lc,I}$ se calcule de la même manière en ne considérant qu'une solution pure en molécule m . Les paramètres G et τ sont des paramètres d'interaction binaire reliés entre eux par :

$$G_{ij} = \exp(-\alpha_{ij} \tau_{ij}) \quad \text{et} \quad G_{ji} = \exp(-\alpha_{ij} \tau_{ji}) \quad (\text{I.42})$$

τ_{ij} quantifie l'interaction entre le segment i et le segment j . α est le facteur de dispersion de NRTL et prend des valeurs différentes selon l'interaction examinée (en pratique 0,2 ou 0,3).

Au final, pour mettre en œuvre la méthode NRTL-SAC, il est nécessaire de connaître les valeurs des segments de chaque entité dans la solution (les quadruplets $[X \ Y^- \ Y^+ \ Z]$), les paramètres d'interaction τ , et la composition. En pratique, dans le cadre de la détermination de la solubilité, on cherche à déterminer la composition avec l'équation d'équilibre liquide-solide (équation I.10 ou I.11). Les paramètres d'interaction sont obtenues par régression à partir de données expérimentales. Ils correspondent aux coefficients de *polymer-NRTL* pour des mélanges liquide-liquide bien précis : hexane/eau pour l'interaction entre le segment hydrophobe et hydrophile, hexane/acétone pour les interactions entre les segments hydrophobes et polaires et acétonitrile/eau pour les interactions entre les segments polaires et hydrophiles. Les coefficients qui en ressortent sont listés dans le tableau I.3.

Les paramètres moléculaires qui pondèrent les segments dans le cas des composés liquides ou gazeux (plus généralement des solvants classiques) ont été déterminés par régression sur des données expérimentales d'équilibres liquide-liquide et liquide-vapeur à température ambiante. Les valeurs obtenues sont répertoriées par Chen et Song (2004) et

représentent les comportements de 62 solvants usuels de la chimie (voir aussi tableau H.1 en annexe).

Enfin, lorsque l'on veut employer la méthode pour d'autres molécules comme des principes actifs pharmaceutiques, les quatre "poids" des segments doivent être connus. S'ils ne sont pas connus, ils doivent être calculés. Pour cela, un algorithme de régression sur des valeurs expérimentales est nécessaire. Il faut un minimum de quatre données expérimentales pour déterminer les quatre inconnues (poids de $[X Y^- Y^+ Z]$). L'objectif de cette opération est de déterminer le comportement moyen de la molécule étudiée vis-à-vis de chaque segment. En conséquence, pour obtenir un quadruplet suffisamment représentatif de la molécule, les points expérimentaux considérés doivent être choisis soigneusement. En effet, prendre quatre points dans des solvants montrant des comportements fortement hydrophobes et polaires attracteurs induirait a priori des mauvaises prédictions dans des solvants ayant des comportements très différents (hydrophiles par exemple). Cette problématique est abordée au paragraphe III.3.

L'intérêt principal de cette méthode est la possibilité d'employer un quadruplet de paramètres moléculaires d'une molécule pour toute prédiction dans n'importe quelle solution. En effet, ce quadruplet représentant le comportement moyen de la molécule, il n'est pas nécessaire de le recalculer quand on souhaite appliquer le modèle dans d'autres conditions (nouveaux mélanges, nouvelles températures,...). Le défaut inhérent est la nécessité de connaître le quadruplet pour la molécule visée, ou de le calculer. Cependant, cet intérêt n'est que théorique. En principe, le quadruplet doit représenter précisément la molécule de soluté (pour les prédictions liquide-solide). Or en pratique, le calcul du quadruplet peut amener à différentes valeurs suivant les données expérimentales utilisées pour le déterminer. Par exemple, Chen et Crafts (2006) donne pour le paracétamol $[X Y^- Y^+ Z] = [0, 498 0, 487 0, 162 1, 270]$, et Mota et coll. (2009) $[0, 416 0, 016 0, 168 1, 86]$. Dès lors que plusieurs valeurs sont disponibles se pose la question du choix du meilleur quadruplet à utiliser.

2.3 Les modèles prédictifs

En Chimie ou en Génie des Procédés, il est souvent nécessaire d'obtenir des informations sur les coefficients d'activité de solutions pour lesquelles peu, voire pas, de données sont disponibles. Afin de permettre des estimations qui s'affranchissent au maximum de données expérimentales, des modèles dits prédictifs ont été mis au point. Les plus connus d'entre eux sont certainement des modèles de contribution de groupes comme UNIFAC et ses dérivés. Les modèles COSMO, basés sur des calculs de chimie quantique ont été récemment développés et se montrent généralement intéressants en liquide-liquide et liquide-vapeur. On s'intéressera dans cette partie principalement aux modèles UNIFAC, UNIFAC modifié (Dortmund) et COSMO-SAC, une déclinaison des modèles de type COSMO.

2.3.1 Le modèle UNIFAC et ses modifications

UNIFAC (Fredenslund et coll., 1975), pour UNiversal Functional 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'avan-

tage, particulièrement intéressant, de ne pas nécessiter de données expérimentales pour leur mise en oeuvre, 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 (C_2H_6O) devient un groupement CH_3 , un groupement CH_2 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).

UNIFAC Original

Comme dans le cas d'UNIQUAC, UNIFAC divise le coefficient d'activité en deux parties (combinatoire et résiduelle, voir équation I.33). La partie combinatoire s'écrit de la même manière mais se calcule un peu différemment. Les surfaces et volumes de Van der Waals des molécules deviennent les sommes des surfaces et volumes des groupements chimiques (R_k et Q_k avec $r_i = \sum_k \nu_k^{(i)} R_k$ et $q_i = \sum_k \nu_k^{(i)} Q_k$, ν_i étant le nombre de groupes k dans la molécule i). Ces paramètres de groupes sont obtenus à partir des volumes et surfaces de groupes de Van der Waals donnés par Bondi (1964). La partie résiduelle du coefficient d'activité s'écrit quant à elle comme la somme des coefficients d'activité de chaque groupement chimique en solution :

$$\ln \gamma_i^R = \sum_k \nu_k^{(i)} \left[\ln \Gamma_k - \ln \Gamma_k^{(i)} \right] \quad (I.43)$$

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

$$\ln \Gamma_k = Q_k \left[1 - \ln \left(\sum_m \Theta_m \Psi_{mk} \right) - \sum_m \Theta_m \Psi_{km} / \sum_n \Theta_n \Psi_{nm} \right] \quad (I.44)$$

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 $\Gamma_k^{(i)}$, elle se fait sur les groupes de la molécule i uniquement. Le paramètre d'interaction s'écrit :

$$\Psi_{mn} = \exp \left(- \frac{a_{mn}}{T} \right) \quad (I.45)$$

a_{mn} est appelé coefficient d'interaction binaire, et c'est ce nombre que l'on retrouve dans les tables répertoriées 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 de solubilité. Le défaut inhérent est la dépendance de celui-ci aux tables de coefficients d'interaction. D'une part, ces coefficients ne sont pas toujours disponibles dans leurs versions les plus à jour (car le consortium UNIFAC continue de travailler sur le modèle et publie régulièrement des nouveaux paramètres à destination des adhérents), mais aussi de l'absence de certains d'entre eux pour des groupements bien spécifiques (comme les atomes de Soufre ou d'Azote dans un cycle). 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 considérés de manière différente par le modèle.

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, même si la méthode donne généralement une bonne approximation des résultats en conditions réelles (évolution des équilibres en fonction de la température ou de la pression, données quantitatives proches), elle doit souvent être complétée par des mesures expérimentales plus précises pour la mise au point d'un process industriel.

UNIFAC modifié (Dortmund)

Avant de décrire les autres modèles prédictifs, il est important de noter que de nombreuses variations d'UNIFAC existent. La plus célèbre est probablement la version modifiée de Weidlich et Gmehling (1987) que l'on appelle généralement UNIFAC mod. (Dortmund). Il existe aussi UNIFAC mod. (Larsen) (Larsen et coll., 1987) ou encore d'autres. Dans certains cas, la nouvelle version n'est en fait 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} :

$$\Psi_{mn} = \exp\left(-\frac{a_{mn} + b_{mn}T + c_{mn}T^2}{T}\right) \quad (I.46)$$

Cette modification du modèle initial a été apportée 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.

Une autre modification à mentionner est une réécriture légèrement différente de la contribution entropique, les fractions molaires des surfaces et volumes des groupements prenant une forme modifiée.

2.3.2 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 Schuurmann (1993) ils connaissent depuis quelques variantes. La

première est COSMO-RS (Klamt, 1995; Klamt et coll., 1998), conçue à la base pour la prédiction de pression de vapeur saturante ou de LogP. Cette méthode a par la suite été reprise par Lin et Sandler (2002) pour apporter quelques modifications dans le schéma de principe. Dans ce chapitre, ce dernier modèle sera plus particulièrement développé.

COSMO-RS

COSMO-RS est un modèle entièrement prédictif pour les propriétés thermodynamiques des fluides et des solutions qui combine une approche de thermodynamique statistique et une approche de chimie quantique. Dans le modèle COSMO, une molécule X est considérée initialement dans un état idéal électrostatiquement. À la surface de cette molécule, à l'interface avec le conducteur, se trouve une densité de charge de polarisation σ . Afin de déterminer cette densité autour de la molécule, des calculs de chimie quantique sont exécutés afin d'établir la structure électronique de la molécules (structure et répartition des électrons), en prenant en compte les atomes qui la constituent et sa forme géométrique. Cette étape doit être reproduite pour chaque molécule que l'on considère. Ensuite, ces densités de charge sur les surfaces des molécules peuvent être stockées dans une base de données et servent pour les calculs de COSMO. Elles représentent une "carte" de la densité surfacique de charge électronique que l'on appelle σ -*profile*. Dans COSMO-RS, l'écart énergétique entre la position de la molécule dans un conducteur parfait et un solvant réel est exprimé. Pour ce faire, le modèle prend en compte des interactions "pair-à-pair" entre les surfaces moléculaires qui interagissent.

Dans la partie suivante, on ne décrira pas plus précisément le modèle COSMO-RS, mais plutôt le modèle COSMO-SAC qui dérive directement de ce premier. Notamment, on illustrera plus précisément la notion de σ -*profile*. À titre d'information, la différence principale entre les versions RS et SAC du modèle COSMO consiste en l'utilisation d'un terme spécifique pour la contribution entropique dans COSMO-SAC, absent de COSMO-RS, et l'utilisation dans cette méthode de paramètres d'interaction qui ne sont pas déterminés *ab initio*, mais calculés à partir de données expérimentales. La méthode COSMO-RS est donc une méthode totalement prédictive dans son approche, alors que COSMO-SAC nécessite des données expérimentales en amont.

COSMO-SAC

COSMO-SAC, pour CONductor-like Screening MOdel for Segment Activity Coefficient, est un modèle qui dérive directement de COSMO-RS imaginé par Lin et Sandler (2002). Même si le principe fondateur du modèle est le même que COSMO-RS, c'est-à-dire la description d'une molécule par la densité de charge surfacique à l'interface entre cette dernière et un conducteur parfait, le modèle COSMO-SAC décompose l'étape d'intégration de la molécule dans un solvant réel en deux. Le principe est illustré dans la figure I.7.

Dans une première phase, on supprime de manière conceptuelle les charges à la surface de la molécule. À ce stade, l'espèce n'est plus qu'une forme géométrique. Puis, on l'intègre dans un conducteur parfait. Il n'y a aucune interaction entre la molécule et son milieu. Enfin, le conducteur parfait devient un solvant réel, et on considère les interactions électrostatiques entre la molécule et son milieu.

Afin de retranscrire ce mécanisme dans le modèle, le principe de division du coefficient d'activité d'UNIQUAC et UNIFAC (équation I.33) est adopté. L'insertion de la molécule

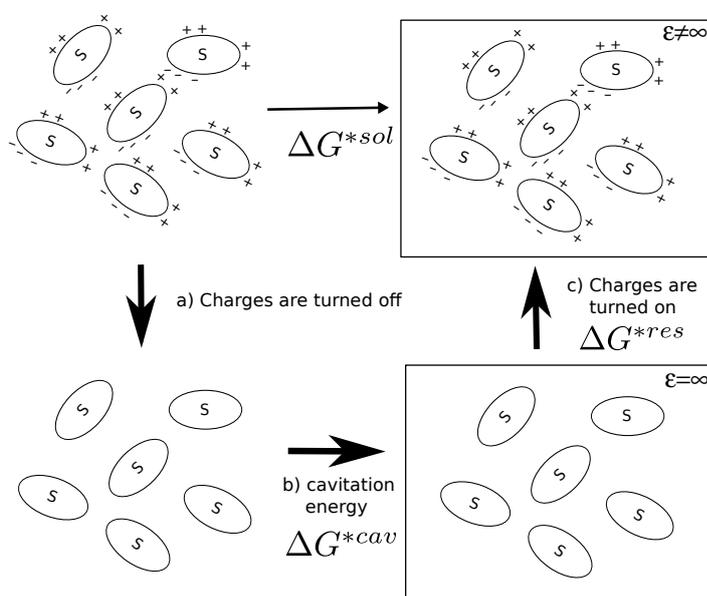


FIGURE I.7: Principe de base du modèle COSMO-SAC : a) les charges en surface de la molécule sont “éteintes”, b) La molécule est insérée dans un conducteur parfait, c) Les charges de surface de la molécule sont restituées.

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) est un des principaux apports de COSMO-SAC à COSMO-RS. Elle s'écrit $\ln \gamma_{i/S}^{SG}$ (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 soluté pur d'autre part. On exprime donc le coefficient d'activité de X de la manière suivante :

$$\ln \gamma_{i/S} = \ln \gamma_{i/S}^{SG} + \frac{\Delta G_{i/S}^{*rest} - \Delta G_{i/i}^{*rest}}{RT} \quad (I.47)$$

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 de charge 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 (en $e/\text{Å}^2$) à sa probabilité de présence. Dans la pratique, les calculs de

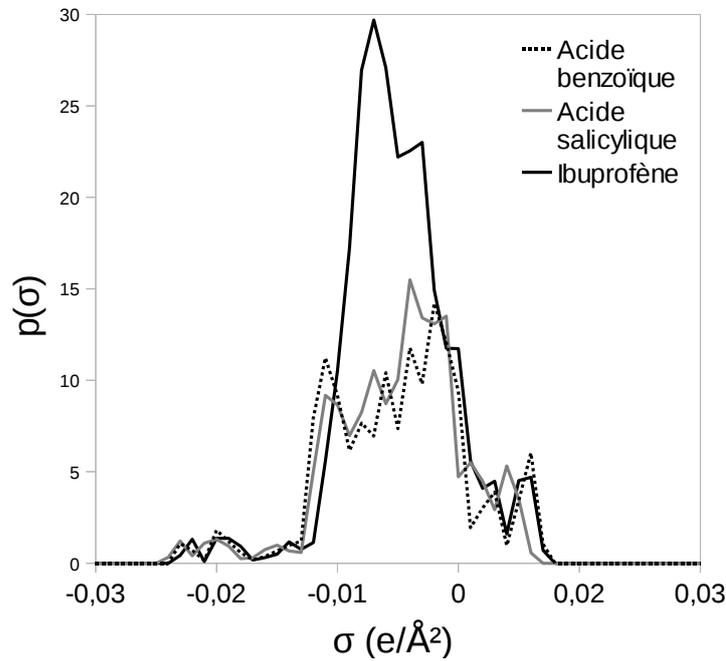


FIGURE I.8: σ - *profile* des molécules d'ibuprofène, d'acide benzoïque et d'acide salicylique.

chimie quantique conduisent à un inventaire des différentes surfaces A_i trouvées et à leurs densités surfaciques correspondantes σ_i (voir aussi en annexe F). Si on note A_{tot} la surface totale de la molécule, on a :

$$A_{tot} = \sum_i A_i \quad (I.48)$$

La probabilité de présence de A_i est :

$$p(\sigma) = A_i/A_{tot} \quad (I.49)$$

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 $e/\text{\AA}^2$ par palier de 0,001. La méthode pour calculer le σ - *profile* est décrite en annexe F, 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 :

$$\ln \gamma_{i/S}^{SG} = \ln \frac{\Phi_i}{x_i} + 5 \times q_i \ln \frac{\theta_i}{\Phi_i} + l_i - \frac{\Phi_i}{x_i} \sum_j x_j l_j \quad (I.50)$$

avec $\theta_i = (x_i q_i) / (\sum_j x_j q_j)$, $\Phi_i = (x_i r_i) / (\sum_j x_j r_j)$, $l_i = (z/2)[(r_i - q_i) - (r_i - 1)]$ 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, voir paragraphe I.2.2.3), et la quantité q_i peut se déduire du $\sigma - profile$. 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 :

$$\ln \gamma_i^{Res} = n_i \sum_{\sigma_m} p_i(\sigma_m) [\ln \Gamma_S(\sigma_s) - \ln \Gamma_i(\sigma_m)] \quad (I.51)$$

avec $\Gamma_S(\sigma_m)$ et $\Gamma_i(\sigma_m)$ les coefficients d'activité respectivement du segment de densité 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.

$$\ln \Gamma_S(\sigma_m) = - \ln \left\{ \sum_{\sigma_n} p_S(\sigma_n) \Gamma_S(\sigma_n) \exp \left[\frac{-\Delta W(\sigma_m, \sigma_n)}{kT} \right] \right\} \quad (I.52)$$

$\Delta W(\sigma_m, \sigma_n)$ 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 :

$$\Delta W(\sigma_m, \sigma_n) = \left(\frac{\alpha'}{2} \right) (\sigma_m + \sigma_n)^2 + c_{hb} \max[0, \sigma_{acc} - \sigma_{hb}] \min[0, \sigma_{don} + \sigma_{hb}] \quad (I.53)$$

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 $85\,580 \text{ kcal/mol } \text{Å}^4 / e^2$.

Il existe quelques variantes de l'expression du ΔW , comme celle de Mathias et coll. (2002), 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) 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 $\sigma - profile$ finaux et les résultats des calculs de chimie quantique qui permettent d'établir $p(\sigma)$.

2.4 Les modèles à équation d'état - PC-SAFT

Les Équations d'état

Les *équations d'état* ont toujours joué un grand rôle en Génie Chimique pour le dimensionnement des procédés et ont toujours été un élément privilégié dans l'étude des équilibres de phase (liquide, gazeux et mélanges). L'équation d'état la plus connue est probablement l'équation de Van der Waals (Van der Waals, 1873), qui permet la prédiction des équilibres liquide-vapeur d'une molécule. Depuis, de nombreuses équations d'état ont été proposées pour améliorer la précision de cette dernière, ou l'étendre à de nouvelles applications. On notera par exemple les célèbres équations de Redlich-Kwong (Redlich et Kwong, 1949) et Soave-Redlich-Kwong (Soave, 1972), qui apportent une meilleure prise en compte de la température, ou encore Peng-Robinson (Peng et Robinson, 1976), qui prédit plus précisément les pressions de vapeur, les masses volumiques des liquides et les équilibres, parmi de nombreuses autres. Les premières équations d'état proposées étaient initialement utilisées dans des mélanges de composés apolaires, ou assez peu polaires, et dans le cas de petites molécules. À la suite de ces derniers exemples, de nombreux travaux ont œuvré dans le sens d'une représentation de molécules de tailles plus importantes et polaires (Wei et Sadtus, 2000). Deux théories principales ont été développées dans cette direction. La première, basée sur les travaux de Prigogine (1957), s'appuie sur le concept de "molécule-chaîne". Celui-ci, au lieu de considérer les molécules comme des sphères, considère les molécules non-sphériques comme des chaînes de segments sphériques. La première équation basée sur ce schéma porte le nom de PHCT (pour Perturbed-Hard-Chain Theory) (Beret et Prausnitz, 1975; Donohue et Prausnitz, 1978). Cette équation a par la suite inspiré de nombreuses évolutions qui ne seront pas décrites ici. L'autre théorie importante provient de la physique statistique. Dans cette idée, les molécules sont organisées dans une structure en réseau (*lattice*). Elle a pour origine les travaux de Wertheim (Wertheim, 1984a,b,c,d), et a par la suite été développée sous forme d'équation d'état par Chapman et coll. (1989). Cette dernière équation d'état se nomme SAFT (pour Statistical Associating Fluid Theory).

Il y a de nombreux avantages à l'utilisation des équations d'état dans les calculs d'équilibre de phase : elles peuvent être généralement employées dans de larges gammes de température et pression, elles peuvent être appliquées à des mélanges de composants variés, depuis les gaz légers jusqu'aux liquides lourds, elles peuvent s'utiliser dans les équilibres avec une phase supercritique, et enfin elles sont plutôt simples à mettre en œuvre.

Le modèle PC-SAFT

Le modèle PC-SAFT, pour *Perturbed-Chain for Statistical Associating Fluid Theory*, est un modèle thermodynamique qui se base sur l'équation d'état SAFT (Gross et Sadowski, 2001, 2002). Une présentation de l'application de PC-SAFT pour la prédiction de solubilités d'acides aminés dans l'eau en utilisant l'approche de l'enthalpie libre résiduelle d'Helmoltz (Koshkbarchi et Vera, 1996) est publiée par Lee et Kim (2010). Dans l'approche de cette méthode, les molécules sont considérées comme des chaînes composées de segments sphériques. En fonction de la distance entre deux segments, le potentiel d'appariement est exprimé en fonction de la distance r entre deux segments. Cette fonction permet d'exprimer le diamètre de la sphère-segment qui dépend de la température, $d(T)$, qui s'écrit en fonction

du diamètre non dépendant de la température σ' , de la valeur du puit de potentiel ϵ , de la température T , et de k (constante de Boltzmann) :

$$d(T) = \sigma' \left[1 - 0,12 \exp \left(-\frac{3\epsilon_i}{kT} \right) \right] \quad (\text{I.54})$$

Ensuite, pour modéliser la solubilité, l'enthalpie libre d'Helmoltz dans le mélange de molécules-chaine peut être exprimée avec l'équation d'état PC-SAFT de la manière suivante :

$$A^{res} = A^{hc} + A^{disp} + A^{assoc} \quad (\text{I.55})$$

avec les exposants *res*, *hc*, *disp* et *assoc* qui désignent respectivement le terme résiduel, le terme "hard chain" de PC-SAFT, le terme de dispersion et le terme associatif. Les trois termes représentent les trois contributions.

A partir du terme A^{res} , le potentiel chimique du composé i peut être déduit :

$$\mu_i^{res}(T, V)/kT = \frac{1}{V} \left(\frac{\partial A^{res}/kT}{\partial N_i} \right)_{V, T, N_{i \neq k}} \quad (\text{I.56})$$

L'expression finale de μ^{res} ou A^{res} est plutôt complexe à écrire, c'est pourquoi elle ne sera pas développée plus complètement dans ces lignes. Le lecteur pourra se référer aux articles de Gross et Sadowski (2001, 2002); Lee et Kim (2010) cités précédemment.

Dans ce modèle, pour décrire les molécules et exprimer A^{hc} , A^{disp} et A^{assoc} , cinq paramètres sont nécessaires :

- m_i , le nombre de segments de la chaîne du composé i
- σ'_i , le diamètre du segment du composé i (indépendant de la température),
- ϵ_i , le paramètre d'énergie de dispersion du composé i (énergie d'interaction),
- deux termes associatifs ("cross-association") pour définir les interactions spécifiques entre les surfaces de contact : $\epsilon^{A_i B_i}/k$ (énergie d'association) et $k^{A_i B_i}$ (pour corriger les interactions segment-segment).

A^{hc} et A^{disp} s'écrivent en fonction de σ' , ϵ , m_i , k , et T . A^{assoc} dépend en plus des termes associatifs $\epsilon^{A_i B_i}/k$ et $k^{A_i B_i}$.

Ces cinq paramètres doivent être déterminés au préalable par une régression sur des données expérimentales de solubilité. On peut donc considérer PC-SAFT comme un modèle *semi-prédictif*. Cependant, à la manière de NRTL-SAC, l'étape de détermination des paramètres représentant les molécules est unique. Les paramètres obtenus sont *a priori* valables dans toutes les situations, car ils décrivent "objectivement" les composés. Il existe également un paramètre correcteur (k_{ij}) pour adapter le modèle à l'équilibre étudié plus spécifiquement. PC-SAFT est donc un modèle semi-prédictif qui ne comprend pas les contraintes classiques des modèles semi-empiriques qui nécessitent des données sur l'équilibre étudié.

3 Méthodologies expérimentales de détermination de solubilités et des propriétés thermodynamiques

3.1 Données des corps purs par DSC

Les données des corps purs que l'on cherche à déterminer dans le cadre de ce travail sont $\Delta H_{m fus}$, l'enthalpie de fusion de la forme solide du produit considéré, T_{fus} , sa température

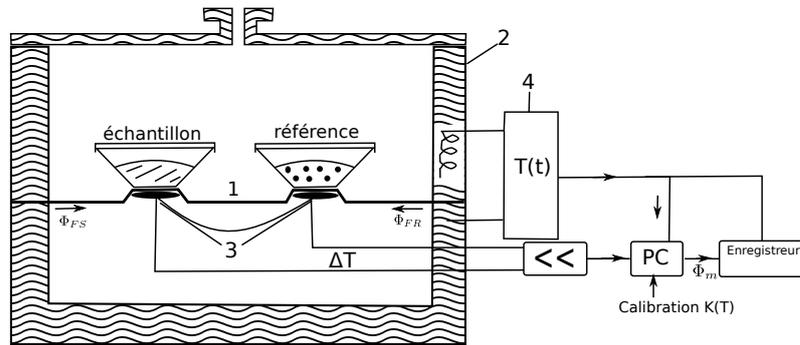


FIGURE I.9: DSC à flux de chaleur. 1) disques, 2) four, 3) thermocouples différentiels, 4) contrôleur/programmeur, Φ_m flux de chaleur mesuré, Φ_{FR} flux de chaleur du four à l'échantillon de référence, Φ_{FS} flux de chaleur du four à l'échantillon, K facteur de calibration.

de fusion, et ΔC_{Pm} , sa différence de capacité calorifique entre sa phase solide et sa phase liquide sous-refroidie ($c_{p(liquide)} - c_{p(solide)}$). On précise bien que l'on s'intéresse à la forme du solide, et non pas à la molécule de soluté, car celle-ci peut prendre plusieurs formes solides (dans le cas de polymorphes par exemple). Avant toute étude, il faut donc porter une attention toute particulière à la molécule et sa forme cristalline.

Afin d'étudier les propriétés thermodynamiques d'un solide, la méthode classiquement utilisée est la DSC (Differential Scanning Calorimetry). La DSC est une méthode d'analyse thermique calorimétrique qui permet de mesurer des propriétés physiques de matériaux en fonction de la température et/ou du temps. Cette méthode se base sur ce que l'on appelle une *méthode différentielle de mesure*, c'est à dire que la différence de propriétés physiques entre deux échantillons (un échantillon à analyser et un échantillon de référence) est mesurée et analysée. Pour ce faire, la DSC se compose de deux compartiments jumeaux qui subissent les mêmes conditions d'analyse. L'avantage de cette méthode est qu'en première approximation, les perturbations qui affectent le système mesuré (comme des variations de température dans l'environnement de l'échantillon) concernent les deux systèmes, échantillon et référence, de la même manière. Ainsi, comme il y a mesure par différence entre les deux systèmes, il y a compensation des effets. De plus, le signal différentiel qui sert la mesure peut être grandement amplifié alors que la compensation des effets perturbateurs reste la même.

Il existe deux types de DSC : la méthode par **flux de chaleur**, et la méthode par **compensation de chaleur** (Höhne et coll., 1996).

3.1.1 DSC par flux de chaleur

La DSC par flux, ou échange de chaleur est une méthode d'analyse calorimétrique qui est définie par la mesure d'un échange de chaleur dans un milieu fermé en contact avec une résistance thermique. Le signal mesuré est la différence de température (ΔT), qui décrit l'intensité de l'échange énergétique exprimée sous la forme d'un flux de chaleur (Φ , proportionnel à ΔT).

Le principe de cette méthode est illustré sur la figure I.9.

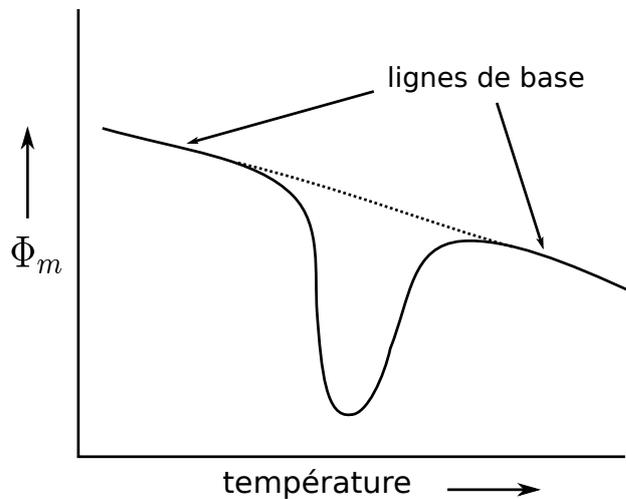


FIGURE I.10: Diagramme de DSC en flux de chaleur.

Un exemple de diagramme obtenu est représenté sur la figure I.10. Sur ce diagramme, on peut observer une expérience au cours de laquelle les échantillons ont été chauffés dans le temps. La ligne de base indique qu'aucune transition de phase ne se passe. La pente de cette ligne donne une indication sur la capacité calorifique de l'échantillon mesuré. L'écart à cette ligne de base dénote un changement d'état. Dans le cas illustré sur la figure I.10, le phénomène est endothermique, ce qui a de fortes chances de correspondre à une fusion. Si ce phénomène s'avère être une fusion, l'intégration de la surface en dessous de la ligne de base donne l'enthalpie de fusion ($\Delta H_{m\,fus}$).

3.1.2 DSC par compensation de chaleur

La DSC par énergie de compensation diverge légèrement de la DSC par échange de chaleur dans le dispositif mais est relativement proche dans le principe. Un tel dispositif est illustré sur la figure I.11. Dans ce type de DSC, l'échantillon à mesurer et l'échantillon de référence sont séparés. Ils ne sont donc pas entièrement liés pendant l'expérience, et la mesure n'est pas centrée sur la différence de température entre les deux. Dans ce cas, la différence de température, traduite en quantité de chaleur, est compensée par le dispositif en jouant sur l'effet Joule. Les deux échantillons sont chauffés initialement avec le même flux de chaleur, mais les deux moyens de chauffe et les deux mesures de température sont découplés. Afin de maintenir la même température dans les deux cas, le flux de chaleur est ajusté (compensé).

3.1.3 Facteurs influençants et limitations

Dans l'utilisation de la DSC, il y a plusieurs phénomènes auxquels il faut porter une attention particulière : l'influence de la calibration de l'appareil, l'influence des conditions opératoires, l'influence de l'échantillon de référence et l'influence de la masse et de la pureté des échantillons. En premier lieu, la ligne de base de l'appareil doit être déterminée. Puis,

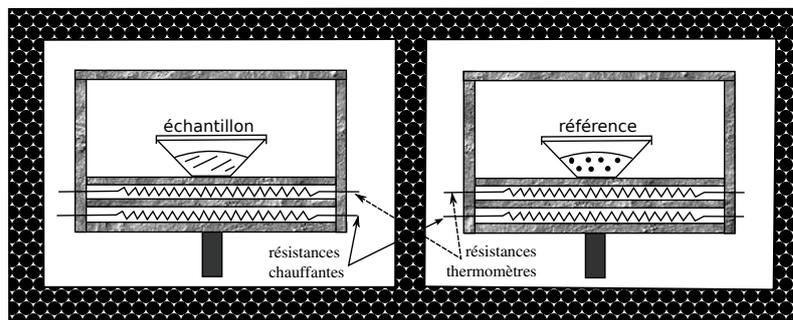


FIGURE I.11: DSC à compensation de chaleur.

une calibration de la température et de la chaleur doit être vérifiée et opérée au besoin à l'aide d'indium.

Dans les conditions opératoires, on note principalement la vitesse de chauffe qui influence directement sur la cinétique d'événements thermiques. Si l'on prend l'exemple d'une transition vitreuse, qui représente une transition d'une phase solide vers une autre, le point d'apparition de cette transition (T_g) sera fortement dépendant de la vitesse de chauffe. Par contre, un phénomène de fusion n'est pas sensible à la vitesse de chauffe. Ensuite, cette vitesse peut se montrer sensible dans l'observation de formes polymorphiques. Une vitesse de chauffe rapide pourra empêcher la transition polymorphique dont le point de fusion est plus faible. Au lieu d'avoir alors deux pics, un seul pic apparaîtra au point de fusion le plus faible.

La qualité de l'échantillon est aussi primordiale dans les mesures en DSC. Les impuretés, par exemple, ont tendance à modifier la forme des pics et à diminuer la température de fusion d'un cristal. La géométrie, la taille des particules ou encore la présence de nuclei polymorphes modifient également le diagramme attendu.

Parmi les limitations de la méthode, on peut noter que dans certains cas (Giron, 1990), la DSC n'est pas capable de distinguer une forme polymorphe parmi plusieurs, ou que la DSC ne convient pas aux composés qui se décomposent et ne font pas apparaître de points de fusion (Burger et Ratz, 1990). Les analyses DSC entre des produits obtenus en laboratoire et des produits obtenus industriellement après stockage peuvent également se révéler différentes à cause de paramètres cinétiques au niveau de la stabilité des formes solides.

3.2 Méthodes expérimentales classiques de détermination de solubilités

Il existe de nombreuses manières de mesurer la solubilité d'un produit, mais elles se basent toutes sur quelques méthodes classiques : la *méthode analytique*, la *méthode synthétique*, et la *méthode cinétique* (ces trois méthodes sont décrites par Mullin (1993)). Pour chacune de ces méthodes, il y a quelques points essentiels qui méritent toute l'attention de l'expérimentateur :

- le contrôle strict de la température : la variation admissible de la température dépend du système étudié et, en général, une précision minimale de $\pm 0,1^\circ\text{C}$ est recommandée ;

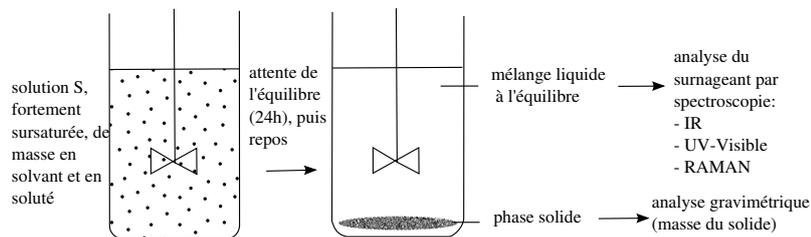


FIGURE I.12: Schéma d'un montage de mesure de la solubilité par méthode analytique (analyse du surnageant de la solution).

- l'agitation de la solution : elle facilite l'établissement de l'équilibre ;
- la prise d'échantillon : l'échantillon à analyser pour la mesure de la solubilité doit représenter l'intégralité de la solution, être vide de toute particule solide, et ne doit pas subir de modification de l'équilibre (conservation de la température) ;
- l'établissement de l'équilibre final qui doit être atteint avant toute mesure.

Certaines méthodes moins classiques existent cependant, comme la mesure par DSC, ou par l'intermédiaire de la microfluidique (voir paragraphe I.3.4.2).

3.2.1 Méthode analytique

La méthode dite *analytique* est une méthode qui consiste à prélever un échantillon de la solution à l'équilibre pour en déterminer la composition (figure I.12). Dans cette méthode, on insère dans le solvant pur un excès de solide. La phase liquide du mélange se trouve donc à la composition d'équilibre. Une fois celui-ci établi à la suite de l'insertion de la forme solide, après une longue attente (environ 24h), la mesure de la solubilité se fait par une analyse du surnageant de la solution (donc sans cristaux). Cette analyse peut se faire par l'intermédiaire de différentes méthodes comme la spectroscopie (IR, UV-Visible, ou encore RAMAN, voir paragraphe I.3.3), ou la méthode gravimétrique. Dans ce dernier cas, la solubilité est évaluée par mesure de la masse de solide formée, afin d'en déduire la masse restante en solution, et donc la composition du mélange à l'équilibre.

3.2.2 Méthode synthétique

La *méthode synthétique* est une méthode de détermination de la solubilité qui implique la préparation d'une solution de composition connue. Cette solution est rigoureusement contrôlée en température. Initialement, la solution est chauffée de sorte que seule la phase liquide subsiste. S'ensuit une série de cycles de chauffage-refroidissement. Ces cycles ont pour but de déterminer la température d'équilibre en affinant la précision au fur et à mesure. La solution est d'abord refroidie rapidement jusqu'à nucléation. Puis, la solution est réchauffée lentement jusqu'à dissolution complète. À ce moment, la température à saturation T_{sat} est atteinte. Ensuite, la recristallisation et la redissolution sont répétées afin de déterminer avec plus de précision T_{sat} ($\pm 0.1\%$). Le suivi de la dissolution peut être oculaire ou assisté (turbidimètre, spectroscopie en absorption ou transmission, ou éventuellement RAMAN). Le principe d'un tel montage est illustré sur la figure I.13.

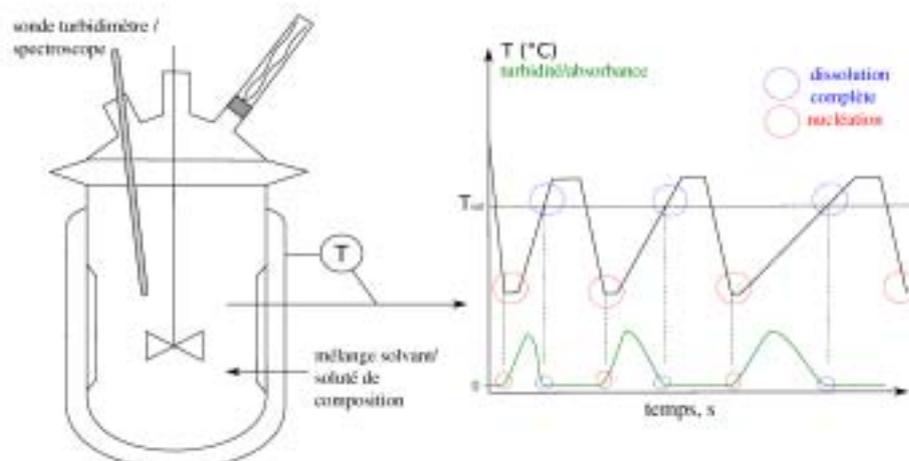


FIGURE I.13: Schéma d'un montage de mesure de la solubilité par méthode synthétique.

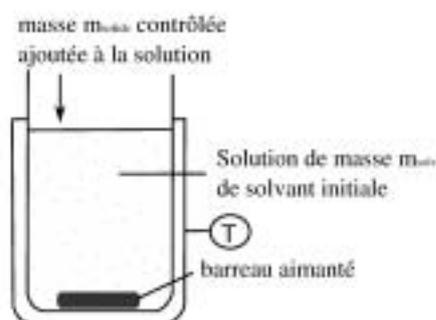


FIGURE I.14: Schéma d'un montage de mesure de la solubilité par méthode cinétique.

3.2.3 Méthode cinétique

La *méthode cinétique* ou *isotherme* a été décrite par Mullin (1993). Elle consiste en l'ajout de petite quantité contrôlée dans une solution de masse connue et maintenue à température constante. L'objectif est de déterminer la quantité maximale de solide qui peut être dissoute dans le solvant. La dissolution de la phase solide pouvant être visiblement observée (par l'œil ou par assistance technique comme un spectromètre ou turbidimètre, même si ce dernier peut manquer de précision), l'équilibre est constaté lorsque la phase cristalline ne se dissout plus. Bien entendu, les quantités ajoutées doivent être relativement faibles, de plus en plus à l'approche de l'équilibre, et, autant les masses que la température, doivent être dûment contrôlées. De plus, l'équilibre pouvant mettre une durée non négligeable à s'établir, la solution supposément à l'équilibre doit être laissée au repos pendant une certaine période (minimum quelques heures). Le principe de cette méthode est illustré sur la figure I.14. Lorsqu'elle est correctement appliquée, l'erreur de reproductibilité en précision sur la solubilité est de l'ordre de $\pm 0,5\%$.

À noter qu'il est également possible de procéder par l'ajout d'une quantité de solvant contrôlée.

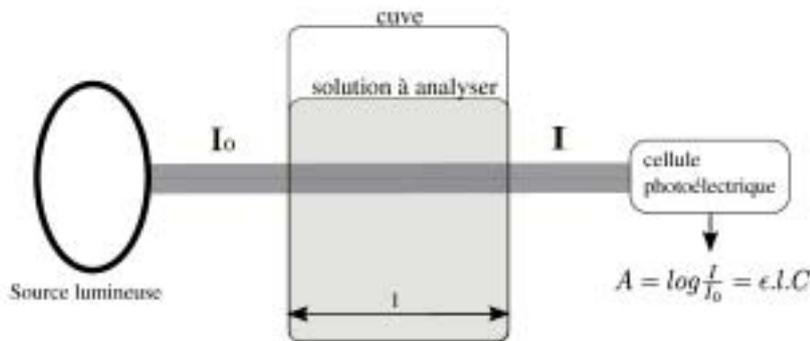


FIGURE I.15: Schéma d'un montage de mesure optique par spectrophotométrie.

3.3 Appareils de mesure

Les mesures de solubilité peuvent nécessiter un dosage précis du soluté dans la solution à l'équilibre (méthode analytique). Plusieurs méthodes physiques ou chimiques existent. Deux techniques particulières seront développées :

- la spectroscopie UV-Visible ;
- la spectrométrie RAMAN ;

3.3.1 Spectroscopie UV-Visible

La spectroscopie, de manière générale, est une méthode d'analyse optique qui s'intéresse aux radiations émises, diffusées ou encore absorbées par les molécules. Cette analyse peut s'opérer à diverses longueurs d'onde en fonction de l'information désirée (structure moléculaire, concentration,...) La *spectroscopie UV-visible* est une technique optique que l'on appelle également *spectrophotométrie*. Comme son nom l'indique, le domaine de longueurs d'onde utilisé dans cette méthode va de 100 nm (UV) à 765 nm (visible proche infra rouge). Le principe même de cette méthode repose sur le fait que dans cette région spectrale, les molécules subissent des transitions électroniques, absorbant les émissions électromagnétiques. La *loi de Beer-Lambert* permet de quantifier la relation entre l'absorbance de la solution et sa composition :

$$A = -\log \frac{I}{I_0} = \epsilon.l.C \quad (\text{I.57})$$

où A est l'absorbance (sans unité), I et I_0 sont respectivement les intensités émises et reçue par le spectromètre, ϵ est l'absorptivité molaire (en $L.mol^{-1}.cm^{-1}$) et dépend de l'entité chimique, de la longueur d'onde et de la température, l est le trajet optique (en cm), et C la concentration (en mol/L). Le principe de la spectrophotométrie utilise cette relation. Le dispositif est illustré sur la figure I.15.

Dans la pratique, les sources lumineuses utilisées dans le spectromètre sont une lampe au deutérium pour les émissions en UV, ou une lampe halogène pour le spectre visible. Les deux types de lampes peuvent être utilisés simultanément pour balayer un spectre plus large. Généralement, la source visible est plus utile pour les solutions colorées, et la source UV pour les solutions non-colorées qui absorbent la lumière dans ce spectre.

Afin de permettre la mesure de la concentration d'une espèce en solution, le spectromètre doit dans un premier temps être calibré. Pour ce faire, l'absorbance de solutions de diverses concentrations est mesurée, puis le terme linéaire ϵ est régressé.

Si la spectrophotométrie est pratique et simple d'utilisation, il y a cependant quelques phénomènes limitants auxquels il faut porter attention :

- le phénomène de fluorescence qui peut perturber la mesure,
- la réfraction du faisceau lumineux due à des fortes concentrations en soluté,
- les phénomènes de diffraction, diffusion ou réflexion en solution,
- la lumière ambiante et ses variations d'intensité si l'échantillon n'en est pas isolé.

3.3.2 Spectrométrie RAMAN

La *spectrométrie RAMAN* est une forme de spectroscopie dont le principe diffère de la spectroscopie UV-visible, même si elle reste un dispositif optique. Elle tient son nom de Sir C.V. Raman, qui obtint le prix Nobel en 1930 pour ses travaux sur la diffusion de la lumière, et qui découvrit la même année que Leonid Mandelstam ce que l'on appelle l'effet RAMAN. La diffusion RAMAN résulte d'un processus à deux photons, et peut être dans ce sens décrit comme un phénomène combinant absorption et émission.

De manière simplifiée, lorsque l'on considère une substance limpide éclairée par une lumière monochromatique, on peut observer autour de cette substance plusieurs effets radiatifs : la diffusion de Rayleigh, la diffusion RAMAN et la fluorescence. La diffusion de Rayleigh correspond à une absorption du rayonnement lumineux suivie d'une diffusion de la lumière à la même longueur d'onde ν_0 (les électrons excités au sein des molécules de la substance rendent la même énergie en se désexcitant). La diffusion RAMAN est, quant à elle, une diffusion de longueur d'onde indépendante de celle de l'onde excitatrice. Les raies RAMAN se situent de part et d'autre de cette dernière et sont observées à des fréquences $\nu = \nu_0 + \Delta\nu$. Enfin, la fluorescence de l'échantillon est une émission très rapide de l'énergie lumineuse absorbée. En terme d'intensité de signaux, la fluorescence a tendance à masquer le signal RAMAN lorsqu'elle a lieu, et est donc à éviter. Le signal RAMAN, quant à lui, a une intensité de l'ordre de 10^{-6} fois celle de l'onde excitatrice, et la diffusion de Rayleigh de l'ordre de 10^{-3} fois.

Si on prend la description quantique du phénomène RAMAN (Poilblanc et Crasnier, 2005), on comprend l'effet par un bilan de collision entre un photon incident et une molécule d'énergie vibrationnelle donnée. Lors d'une collision, on distingue trois situations (voir figure I.16) :

- une collision élastique, pour laquelle l'énergie absorbée est rendue sans perte, le photon réémis possède la même longueur d'onde (diffusion de Rayleigh),
- une collision inélastique pour laquelle il y a une perte de l'énergie du photon incident ($h\nu_R$), et donc une modification de la longueur d'onde,
- si une molécule est déjà dans un état vibrationnel excité, elle peut redescendre à l'état fondamental après excitation, et le photon gagne de l'énergie ($h\nu_R$).

L'utilisation de l'effet RAMAN provient de ce que les intensités des différentes fréquences $\Delta\nu$ émises par la solution, correspondant à une énergie $h\nu_R$, dépendent des espèces en solution et de leur concentration. C'est l'effet RAMAN. La spectrométrie RAMAN permet donc d'identifier les structures moléculaires de composés, mais aussi de quantifier les

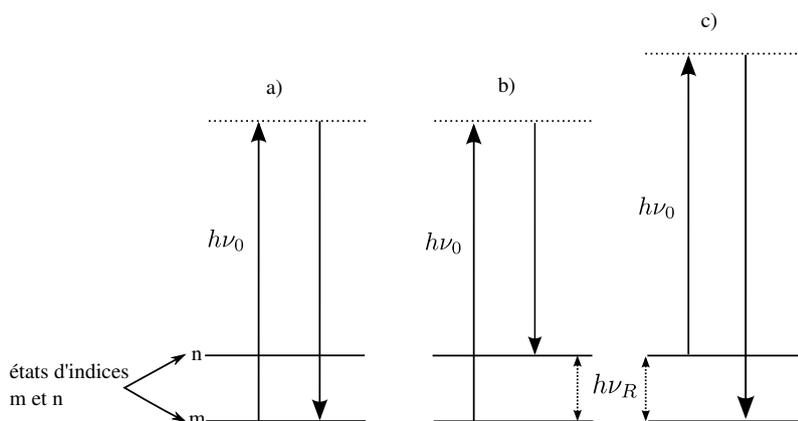


FIGURE I.16: Echanges d'énergie photon-molécule pour la description de la spectrométrie RAMAN.

concentrations des espèces en solution. En pratique, on retrouve la spectrométrie RAMAN dans de nombreuses applications (Barbillat et coll., 1999) :

- contrôle qualité des principes actifs pharmaceutiques,
- suivi de concentration de mélanges d'hydrocarbures afin d'optimiser le processus de séparation dans l'industrie pétrolière,
- suivi de réactions de fermentation en temps réel dans l'industrie agroalimentaire,
- suivi de production de matériaux (céramique, pigments, polymères,...),
- contrôle de l'épaisseur de la couche de dépôt de carbone ou de semi-conducteur en micro-électronique.

Le nombre d'utilisation de cette méthode est dû aux nombreux avantages qu'elle procure :

- technique non destructive pouvant être menée in situ,
- possibilité d'adaptation à l'étude de solide (microscope RAMAN) et à l'étude des formes cristallines (polymorphes),
- méthode ne nécessitant aucune préparation préalable des échantillons étudiés,
- aucune influence de l'eau en solution (contrairement à la spectroscopie IR).

Comme présenté plus tôt, l'un des désavantages de la méthode est le risque de fluorescence qui empêche son usage. On peut également noter une sensibilité moins performante qu'en infrarouge (qui implique une limite basse de la concentration) et une décomposition possible des échantillons par échauffement.

3.4 Mesures des solubilités à faibles volumes

3.4.1 Mesure par DSC

Parmi les nombreuses méthodes de détermination de solubilité, Mohan et coll. (2002) proposent l'utilisation de la DSC (Differential Scanning Calorimetry, voir aussi section I.3.1). Cette méthode s'applique également à la détermination de solubilité des polymorphes comme le montrent Park et coll. (2003) pour la carbamazépine. Pour ce faire, une masse connue de soluté est placée dans un creuset avec une quantité précise de solvant

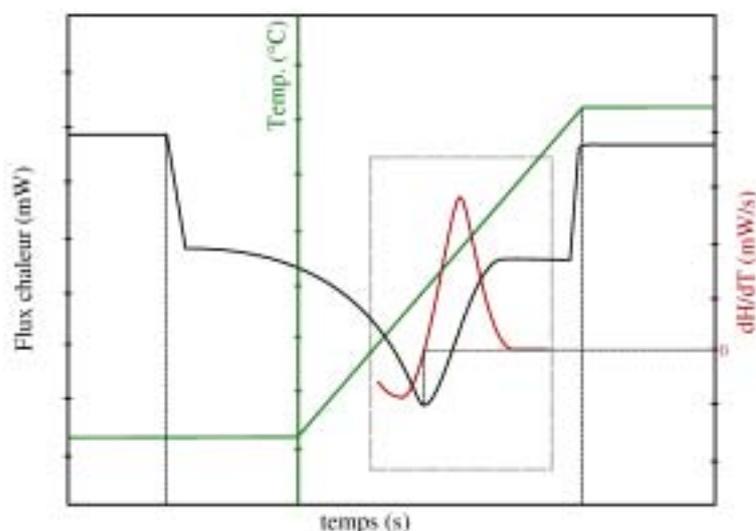


FIGURE I.17: Courbe de DSC classique pour la mesure de solubilités.

(à l'aide d'une micro-pipette). La même quantité de solvant est également versée dans le creuset de référence pour servir d'offset à la mesure de solubilité. Il est ensuite possible de préparer d'autres creusets de concentrations variables pour l'expérience en prenant garde à conserver la même quantité de solvant. La mesure se découpe en deux phases : une phase de pré-traitement et une phase de mesure proprement dite. En ce qui concerne la phase de pré-traitement, l'échantillon est refroidi en dessous de la température de saturation attendue dans un premier temps. La solution dans le creuset est donc saturée. Puis, dans un second temps, l'échantillon et la référence sont chauffés à vitesse constante jusqu'à 20°C au dessus de la température de saturation estimée. Les creusets restent ensuite à température jusqu'à l'établissement de l'équilibre. Enfin, ils sont refroidis à la même vitesse que précédemment pour atteindre la température initiale.

Une fois la phase de pré-traitement effectuée, l'échantillon est chauffé à une vitesse fixée jusqu'à une température finale bien supérieure que la température de saturation, puis est maintenu à température jusqu'à l'équilibre (environ 30 minutes). Pendant cette étape, la concentration dans le creuset échantillon évolue en augmentant (la phase solide se dissout). Cette évolution de la concentration s'accompagne d'un changement dans l'enthalpie mesurée. La phase solide se changeant en phase liquide, l'enthalpie mesurée doit évoluer de manière négative. Au moment où la dissolution est complète, le flux de chaleur se met à augmenter (voir figure I.17).

En étudiant la dérivée de la courbe du flux de chaleur (dH/dT), il est ensuite possible de remonter à la valeur de T_{sat} . Le point de solubilité se mesure comme étant la température observée à l'intersection de deux tangentes : la tangente de la courbe de flux de chaleur au point approchant de la solubilité (pour lequel la courbe dérivée, dH/dT , connaît un maximum), et la ligne de base après la dissolution totale (voir aussi figure I.18).

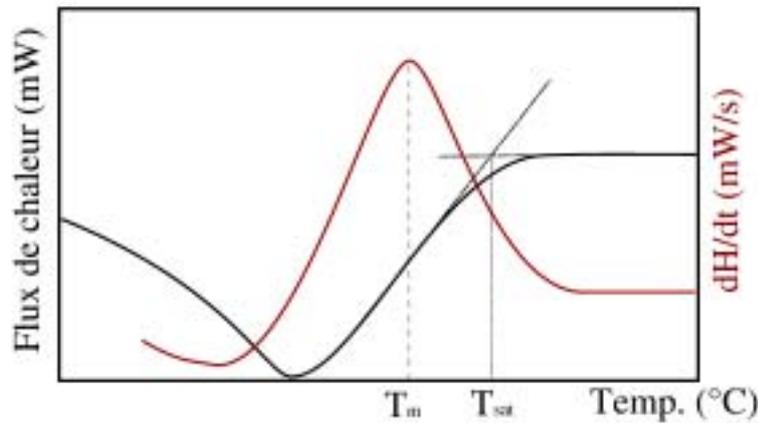


FIGURE I.18: Détermination de la solubilité à partir de la figure I.17.

3.4.2 Mesure en microfluidique

Généralités sur la microfluidique

Pour Whitesides (2006), la *microfluidique* est la “science et technologie des systèmes qui manipulent des petites quantités de fluide (10^{-9} à 10^{-18} litres) dans des canaux allant de quelques dizaines à quelques centaines de micromètres”. D’un point de vue plus ingénieur, Tabeling (2006) la définit comme la science “portant sur les écoulements de fluides simples ou complexes, mono ou multiphasiques, dans des microsystèmes artificiels”. Plus généralement, on peut dire que la *microfluidique* rassemble l’ensemble des techniques qui permettent la manipulation d’écoulements de fluides dans des réseaux de dimensions allant de $1\ \mu\text{m}$ à $1000\ \mu\text{m}$. Initialement, la microfluidique a trouvé son intérêt dans l’analyse (Manz et coll., 1990, 1992), puis peu après dans des systèmes de séparation (Weigl et Yager, 1999), de mélange (Knight et coll., 1998), ou encore en microréacteurs (Kamholz et coll., 1999). En effet, dans ce type d’application, la microfluidique présente de nombreux atouts parmi lesquels :

- l’utilisation de très petites quantités,
- coûts moindres (liés aux petites quantités en jeu),
- des temps d’analyse très courts,
- l’amélioration de la qualité de séparation,
- le contrôle de la concentration et des molécules dans l’espace.

De nos jours, même si on peut considérer la microfluidique comme une science encore émergente du point de vue des applications industrielles, les avantages et perspectives qu’elle apporte risquent fort d’en faire une science incontournable à l’avenir, que se soit en analyse moléculaire, microélectronique, biologie moléculaire ou bio-défense (Whitesides, 2006). Mais si la microfluidique est aujourd’hui particulièrement répandue, elle le doit en partie à deux contributions importantes : le développement de *lithographie douce* en PDMS (Polydiméthylsiloxane) pour la fabrication de circuits (McDonald et coll., 2000), et le développement d’une méthode de fabrication de microvannes et micropompes intégrées en PDMS (par lithographie douce) (Thorsen et coll., 2002). Ces deux nouvelles méthodes ont le grand avantage de permettre la fabrication rapide et aisée de dispositifs de microfluidique.

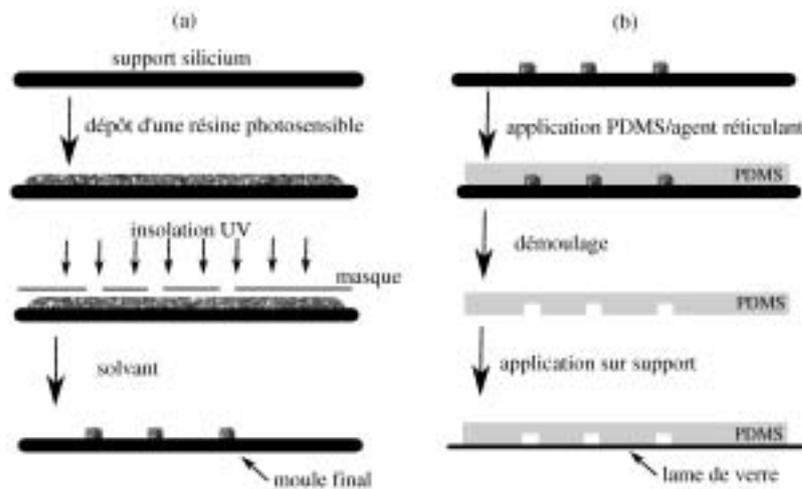


FIGURE I.19: Méthode de fabrication d'un microcircuit en PDMS par lithographie douce. (a) fabrication du moule. (b) fabrication du circuit à partir du moule.

L'utilisation du PDMS comme matériau de fabrication apporte de nombreux avantages : c'est un polymère transparent optiquement, élastique, facile à mettre en forme (un dispositif en PDMS met moins d'un jour à être fabriqué), et surtout économique (Duffy et coll., 1998).

Construction de micro-canaux en PDMS

Les dispositifs de PDMS sont fabriqués en lithographie douce. On appelle *lithographie douce* la reproduction d'un motif micro ou nanométrique dans une matière molle (résine) à la surface d'un matériau. Dans le cas présent, la matière molle est le PDMS (Polydiméthylsiloxane). La technique de base de fabrication est globalement la même que celle de la gravure des semi-conducteurs en microélectronique. La fabrication du moule est présentée sur la figure I.19.

Cette fabrication se déroule en trois étapes :

- la fabrication préalable du motif sous forme d'un masque,
- la fabrication du moule,
- la fabrication du dispositif de microfluidique à l'aide du moule.

La mise au point du masque se fait par l'impression d'un schéma de canaux sur un support imprimé imperméable aux rayons UV (excepté le motif). Une fois le masque prêt, le moule est mis au point sur un support de silicium ((a) sur la figure I.19). Pour ce faire, un fin dépôt de résine photosensible d'épaisseur contrôlée est déposé dessus (par technique de *spin-coating*). Puis, ce dernier est soumis à une insolation UV au travers du masque préparé préalablement. Enfin, un solvant est appliqué sur la résine pour faire disparaître les parties non-exposées aux rayons UV, les autres ayant été réticulées. Pour fabriquer le réseau en PDMS à partir du moule ((b) sur la figure I.19), un mélange de PDMS/agent réticulant à une concentration de 10g/1g y est apposé. Après avoir été débarrassé de ses bulles, le mélange est chauffé dans un four à 65°C pendant une heure. Une fois celui-ci cuit et devenu solide, le PDMS contenant le motif est découpé du moule. Puis, après avoir été percé aux endroits stratégiques (pour les entrées/sorties des canaux et les points de prise

de température), le réseau en PDMS est collé sur une plaque de verre à l'aide d'un four à plasma.

Bien que le PDMS soit pratique, rapide et peu coûteux à utiliser, il ne convient pas à toutes les utilisations. Le principal reproche que l'on peut lui faire est sa faible résistance aux solvants organiques comme les alcanes et les aromatiques. En leur présence, il se dégrade et se gonfle, ce qui déforme les canaux. Au final, le PDMS est souvent utilisé avec une phase aqueuse. Ensuite, il a également le défaut d'être poreux, et le liquide qui passe ou stagne dans les canaux a tendance à s'évaporer. Pour pallier à ce dernier problème, la possibilité est de fabriquer la plaque intégralement en verre ou en silicium.

Microfluidique et cristallisation

La cristallisation est un procédé qui permet la purification, la séparation, ou encore le contrôle de produits pharmaceutiques. L'application de la microfluidique dans ce type d'application peut avoir plusieurs objectifs :

- mesure de cinétiques de nucléation,
- mesure de solubilités,
- étude de formes polymorphes.

Comme précisé en introduction, l'un des grands enjeux de la cristallisation est la mesure de la solubilité. Cette mesure par l'intermédiaire de la microfluidique permet de combler certains des problèmes usuels comme la faible quantité de produits disponible, la forte valeur ajoutée de ceux-ci qui rend les mesures coûteuses et la durée plutôt longue de mise en oeuvre des expérimentations. Philippe Laval (Laval, 2007), dans ses travaux de thèse, a mis au point plusieurs dispositifs de mesure en cristallisation par l'utilisation de l'outil microfluidique, dont un de mesure de la solubilité dont le dispositif est détaillé ci-après.

Dispositifs de mesure

Laval et coll. (2007) ont présenté un dispositif en PDMS pour la mesure de solubilité. Ce système, dont le schéma de principe est présenté sur la figure I.20(a), permet de visualiser directement la courbe de solubilité. Pour ce faire, des gouttes sont déposées dans différents canaux du dispositif. Dans chaque canal, ces gouttes ont une concentration fixe, différente de celle des autres canaux parallèles, de sorte qu'un gradient de concentration apparaisse perpendiculairement à leur axe. Puis, un gradient de température est appliqué le long de ceux-ci. L'ensemble des gouttes quadrille donc les deux axes de la courbe de solubilité (température et concentration). En attendant un temps suffisamment long, la courbe de solubilité apparaît donc visuellement : dans la zone d'équilibre où seule la phase liquide peut exister, il n'y a pas de cristaux, et dans la zone où les phases solide et liquide peuvent coexister, il y a des cristaux.

Afin de permettre ces visualisations, des gouttes de mélange soluté/solvant sont stockées dans les canaux. À l'aide d'une phase continue constituée d'huile silicone (PDMS par exemple) insérée en 1 sur le schéma figure I.20(a), les gouttes créées en 4 sont acheminées vers les canaux. En 2 et 3 sont insérés le soluté et le solvant à l'aide de pousse-seringues. En réglant le rapport de débit entre la phase de solvant (en 2) et de solvant très concentrée en soluté (en 3), on crée en 4 des gouttes de concentrations connues en soluté. Puis, à l'aide d'un système de vannes en sortie des canaux, ceux-ci sont remplis les uns après les autres

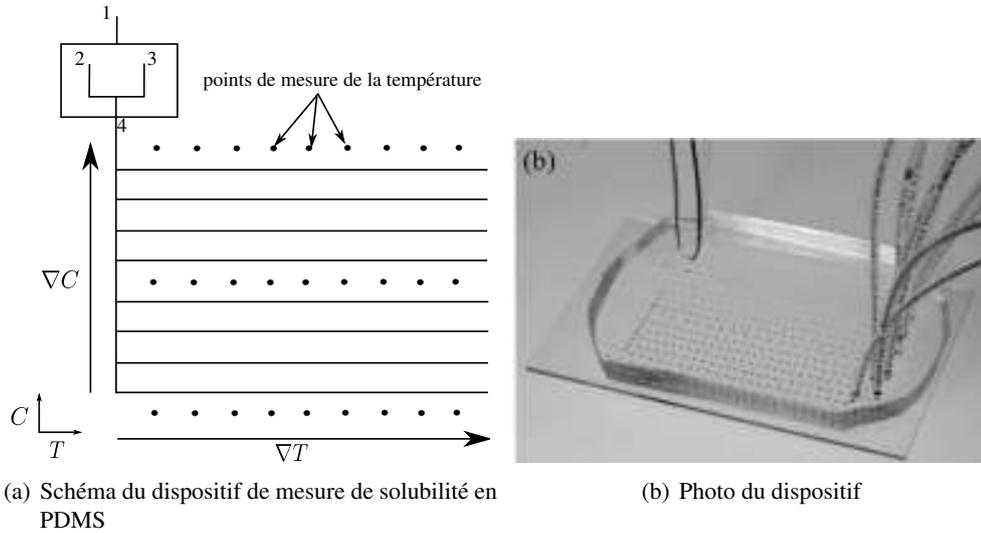


FIGURE I.20: Dispositif de mesure de solubilités en PDMS (Laval et coll., 2007).

en faisant varier la concentration à chaque fois. Enfin, à ce niveau d'échelle, l'agitation mécanique n'est pas nécessaire et le mélange se fait principalement par diffusion.

Limitations et considération d'échelle

Outre les limitations discutées en I.3.4.2 (impossibilité d'utiliser des solvants organiques, porosité du matériau), les considérations cinétiques doivent être mentionnées. Dans le cas d'un microdispositif, la cinétique et la thermodynamique sont potentiellement fortement affectées. La première hypothèse lorsque l'on considère la nucléation selon la théorie classique est la taille infinie du système. Dans le cas de la cristallisation dans des gouttes, le volume de solution est limité et l'environnement est donc fortement modifié par l'apparition d'une phase solide. Pour pouvoir considérer la loi de nucléation *classique*, il faut donc étudier précisément le volume des gouttes dans lequel la cristallisation doit se produire et le mélange solvant/soluté au sein de ces gouttes.

L'équation I.14 vu dans le paragraphe I.1.3.1 donne la variation de l'enthalpie de formation d'un nucleus en fonction de r , le rayon de l'agrégat de molécules. Cette variation d'énergie décrit la nucléation classique pour laquelle le système est infini. Lorsque tel n'est pas le cas, cette équation doit être modifiée. Plusieurs auteurs ont travaillé sur le sujet (Wasai et coll., 2007; Reguera et coll., 2003; Grossier et Veessler, 2009; Teychené et Biscans, 2011) et ont réécrit cette enthalpie libre sous la forme :

$$\Delta G_{nucl}^{conf} = G - G_{ini} = \sum_{i=1}^c n_i^n (\mu_i^n - \mu_i^{sol}) + \sum_{i=1}^c n_i^{ini} (\mu_i^{sol} - \mu_i^{ini}) + \sum_{i=1}^c n_i^{int} (\mu_i^{int} - \mu_i^{sol}) \quad (I.58)$$

où μ_i et n_i sont respectivement les potentiels chimiques et le nombre de moles du composé i , et les indices *sol*, *n*, *int* et *ini* désignent respectivement la solution, le nucléus, l'interface entre les deux phases et la solution à l'état initial. L'évolution de l'enthalpie libre

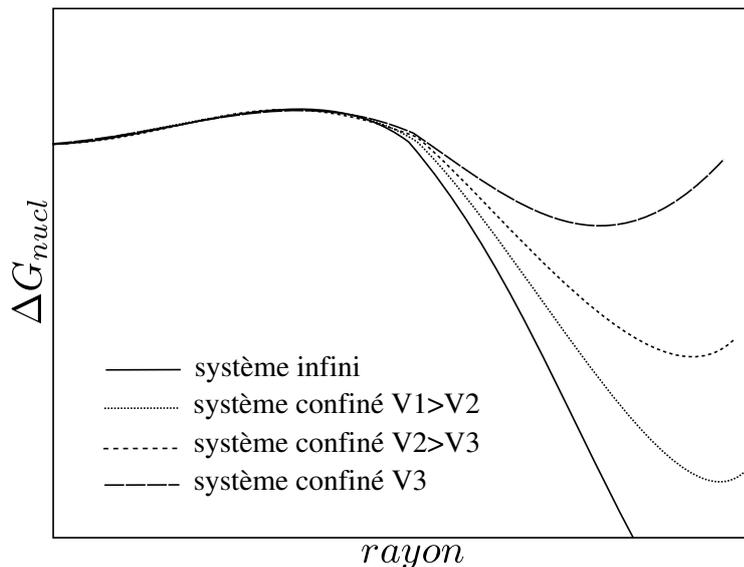


FIGURE I.21: Évolution de l'enthalpie libre de Gibbs pendant la nucléation d'un système infini et confiné.

de Gibbs durant la nucléation d'un système confiné est représentée sur la figure I.21 (voir aussi Teychené et Biscans (2011)).

D'après les travaux de Sébastien Teychené sur l'étude de la cristallisation de l'éflucimibe dans l'éthanol, il se trouve que la limite de confinement n'apparaît que pour de très faibles volumes ($< 1 - 2fL$).

En plus de l'influence sur l'enthalpie libre de nucléation, la cristallisation dans de faibles volumes a un impact d'ordre cinétique. En effet, le temps d'induction, comme indiqué en I.1.3.4, est proportionnel à l'inverse du taux de nucléation J , mais aussi au volume de la solution. En effet, en considérant le phénomène d'un point de vue statistique : un événement aura bien plus de chance de se produire que le nombre d'essais pour parvenir à sa réalisation est important. Au sein d'une solution de cristallisation, plus le volume est important, plus la possibilité d'obtenir un amas de molécules qui atteint la taille critique, et donc que la nucléation se produise, est importante. À titre d'exemple, Teychené et Biscans (2011) ont noté, pour l'éflucimibe dans l'éthanol, un temps d'induction de 10 s pour une solution de 10 mL et un temps d'un jour pour une goutte de 100 μL .

4 Conclusion sur les éléments bibliographiques

Dans les divers paragraphes précédents, l'état de l'art sur les équilibres liquide-solide a été présenté. Deux volets importants constituent ce chapitre : l'aspect modélisation et l'aspect expérimental. Les deux sont bien sûr étroitement liés. Dans la mise au point d'un process industriel, la modélisation peut permettre de s'affranchir d'un certain nombre d'expériences coûteuses en temps et en produits (et donc en argent). Cependant, la finalité de

ce type de recherche est la mise au point d'un procédé de production réel, et donc l'aspect expérimental ne peut être négligé.

Dans le cas des équilibres de phases, la modélisation par des modèles thermodynamiques est plus ou moins utilisée. Notamment, les équilibres liquide-vapeur ou liquide-liquide ont été particulièrement étudiés dans les décennies passées, et de nombreux modèles thermodynamiques existent pour leur simulation.

Cependant, bien que l'emploi des modèles thermodynamiques soit très répandu dans le dimensionnement des opérations unitaires traitant des phases liquide et vapeur (notamment la distillation), leur utilisation dans la prédiction des équilibres liquide-solide (cristallisation) est beaucoup moins systématique. La première raison peut être imputée à la construction même de ces modèles, qui se destinent, pour la quasi-intégralité, à des usages de mélange de fluides. La seconde, liée à la première raison, est la demande historiquement plus faible dans ce type d'utilisation. Enfin, on peut noter les difficultés qu'imposent la prédiction des équilibres liquide-solide.

Dans la littérature, on retrouve de nombreuses tentatives d'utilisation des modèles existants, bien qu'assez tardives par rapport à leur existence, pour la prédiction d'équilibre liquide-solide. Gmehling et coll. (1978) ont montré qu'UNIFAC peut s'employer pour la mesure de solubilité, mais notent que cette méthode n'est efficace que pour un nombre restreint de composés. Par la suite Gracin et coll. (2002) ont discuté des limites d'UNIFAC dans la prédiction de solubilité de produits organiques et de l'utilisation de l'équation I.10, Mullins et coll. (2008) a présenté l'utilisation de COSMO-SAC dans la prédiction de solubilité en pointant son imprécision, Mota et coll. (2009) ont utilisé NRTL-SAC dans ce sens et l'ont trouvé prometteur, Lee et Kim (2010) ont utilisé PC-SAFT pour la mesure de solubilité d'acides aminés dans l'eau uniquement, et enfin Hahnenkamp et coll. (2010) ont comparé UNIFAC et COSMO-SAC.

Ces études ont toutes tenté une approche des équilibres liquide-solide par des modèles thermodynamiques classiques. Mais dans ces études, on ne retrouve pas de comparaison réelle des modèles en prenant en compte leurs erreurs, les incertitudes sur les propriétés thermodynamiques des solides considérés, une étude approfondie et systématique de l'influence de la température sur la solubilité, et une réflexion sur l'utilisation de l'équation d'équilibre simplifiée ou rigoureuse. Elles représentent surtout un travail d'utilisation des modèles dans de nouvelles conditions (liquide-solide) et une réflexion sur les échecs des méthodes dans cette utilisation.

Dans le chapitre suivant, un intérêt particulier sera porté sur les points pré-cités concernant divers modèles thermodynamiques : UNIFAC et UNIFAC modifié, COSMO-SAC, NRTL-SAC et PC-SAFT.

Molécules organiques étudiées, données expérimentales et critères d'évaluation



L'objectif de ce chapitre est dans un premier temps de présenter les molécules choisies comme produits de référence dans cette étude. Notamment, on explique dans ces lignes pourquoi elles ont été retenues et dans quel intérêt.

Dans un deuxième temps, l'importance particulière du coefficient d'activité pour la prédiction des équilibres liquide-solide est soulignée. Cette explication est appuyée par l'étude du cas idéal ($\gamma = 1$).

Enfin, on décrit la méthodologie suivie pour évaluer les performances des modèles thermodynamiques, principalement en termes d'incertitudes.

Ce chapitre représente donc un support indispensable pour l'évaluation des modèles thermodynamiques qui est abordée dans le chapitre suivant.

1 Choix des principes actifs de référence

Afin d'obtenir des informations sur les modèles qui puissent être extrapolées aux principes actifs pharmaceutiques classiques, les molécules de référence sont choisies en considérant la variété de leurs groupements fonctionnels et la quantité de données de solubilité expérimentales disponibles dans la littérature.

Les molécules retenues pour cette étude sont :

- l'ibuprofène,
- le paracétamol,
- l'acide salicylique,
- l'acide benzoïque,
- l'acide 4-aminobenzoïque,
- l'anthracène.

Les structures de ces composés sont illustrées sur la figure II.1.

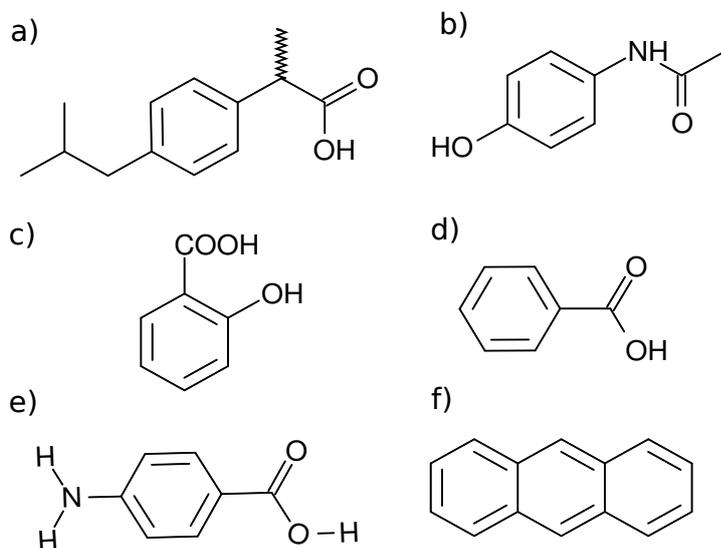


FIGURE II.1: a) Ibuprofène, b) Paracétamol, c) Acide salicylique, d) Acide benzoïque, e) Acide 4-aminobenzoïque, f) Anthracène.

Ibuprofène

L'*ibuprofène*, ou *acide alpha-méthyl-4-(2-méthylpropyl)benzèneéthaneïque*, est un principe actif bien connu de l'industrie pharmaceutique. C'est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé pour soulager les symptômes d'arthrite, de dysménorée primaire, de pyrexie, et souvent comme analgésique. Du point de vue de sa structure chimique, l'*ibuprofène* est un énantiomère (configuration S ou R), et il est à noter que seule la forme S possède des propriétés médicamenteuses. Par ailleurs, comme la bioconversion de l'énantiomère S en énantiomère R (conversion par l'action de micro-organismes ou enzymes) peut être coûteuse, le médicament est souvent commercialisé sous la forme d'un mélange des deux énantiomères. Les groupements fonctionnels présents dans la molécule sont un groupement acide carboxylique, un cycle aromatique et des groupements CH_2/CH_3 . La décomposition UNIFAC est donc la suivante : 3(CH₃), 1(CH₂), 6(ACH) et 1(COOH).

Paracétamol

Tout comme l'*ibuprofène*, le *paracétamol* (para-acétyl-amino-phénol), ou *acétaminophène* (N-acétyl-para-aminophénol), fait partie des célèbres molécules analgésiques rencontrées dans l'industrie pharmaceutique. Cette substance active appartient à la classe des analgésiques antipyrétiques non salicylés et est indiquée dans le traitement de la fièvre ou aussi de douleurs. En France, il s'agit du médicament le plus prescrit. Du point de vue structurel, le paracétamol possède un groupement aromatique, un groupement hydroxyle, et un groupement amide. Sa décomposition UNIFAC est : 4(ACH), 1(ACOH), 1(ACNH₂), (1CH₃CO). Il ne possède pas de carbone assymétrique, et ne présente pas de stéréoisomère.

Sa forme cristalline connaît au moins deux formes polymorphes clairement identifiées (Sacchetti, 2001). La forme I, la forme commerciale, est un cristal monoclinique, tandis que la forme II est orthorhombique. La forme I est la plus stable à température ambiante.

Acide salicylique

L'*acide salicylique* (ou acide 2-hydroxybenzoïque) est un composé largement utilisé en synthèse organique, mais il est aussi utilisé dans le traitement de la fièvre. Pour cette dernière utilisation, on lui préfère son dérivé, l'acide acétylsalicylique, ou aspirine, qui se révèle plus efficace. Sa structure chimique présente des groupements hydroxyle, benzénique, et acide carboxylique. Sa décomposition UNIFAC est 4(ACH), 1(AC), 1(ACOH) et 1(COOH).

Acide benzoïque

L'*acide benzoïque*, ou *carboxybenzène*, présent naturellement dans certaines plantes, est généralement utilisé comme conservateur dans les aliments (sous la nomenclature E210), notamment dans les sodas. Il peut être également utilisé en médecine pour certains soins dermatologiques, comme les dermatophytoses ou des mycoses. L'acide benzoïque est également un précurseur dans de nombreuses réactions chimiques (production de chlorure de benzoyle, ou de phénol). De part son importance, il est produit dans de grandes quantités (estimées à 126 000 tonnes par an rien qu'aux États-Unis). Sa structure chimique présente un groupement aromatique (benzène) et un groupement acide carboxylique, d'où sa décomposition UNIFAC : 5(ACH), 1(AC) et 1(COOH).

Acide 4-aminobenzoïque

L'*acide 4-aminobenzoïque*, aussi appelé vitamine B10, est une vitamine hydrosoluble. C'est un intermédiaire réactionnel de la vitamine B9 et intervient dans le processus de production de la mélanine, molécule responsable de la pigmentation de la peau et des cheveux. D'un point de vue médicamenteux, cet acide est utilisé, entre autre, comme remède au syndrome du côlon irritable et est également vendu comme complément nutritionnel. Sa structure chimique se compose d'un cycle aromatique, d'un groupement amine et acide carboxylique. La décomposition UNIFAC de ce produit est : 4(ACH), 1(AC), 1(ACNH₂) et 1(COOH).

Anthracène

L'*anthracène* est un hydrocarbure aromatique polycyclique. Il est composé de trois cycles aromatiques fusionnés et peut se décomposer de la manière suivante : 10(ACH) et 4(AC). Il est produit à partir du goudron et sert à la fabrication de l'alizarine, un pigment rouge naturel d'origine végétale. Il est choisi pour sa relative simplicité structurelle, qui ne présente que des groupements de type carbone cyclique (ACH). La molécule se compose uniquement d'atomes de carbone et d'hydrogène, ce qui en fait une parfaite molécule de référence pour comparer les modèles du point de vue des interactions moléculaires. En effet, dans le cas de l'anthracène, seules des interactions faibles de type Van der Waals seront à considérer.

1.1 Données des corps purs

Les molécules étudiées dans cette partie sont uniquement l'ibuprofène, le paracétamol, l'acide salicylique et l'acide benzoïque. L'objectif est d'obtenir des valeurs supplémentaires à celles de la littérature, et d'évaluer les erreurs de mesure afin, par la suite, d'en estimer l'impact sur les modèles.

1.1.1 Matériel et méthode

L'enthalpie de fusion ($\Delta H_{m, fus}$), la température de fusion (T_{fus}) et la différence entre la capacité calorifique du solide et du liquide sous-refroidi ($\Delta C_{p,m}$) ont été mesurées par DSC à flux de chaleur au sein du laboratoire (*DSC Q2000, Thermal Analysis*).

Pour ces mesures, l'ibuprofène a été acheté à BASF (ibuprofène 25 > 98,5%), le paracétamol à SIGMA-ALDRICH (> 98%), et les acides salicylique et benzoïque chez AnalAR NORMAPUR (> 99%).

Le protocole suivi pour les mesures par DSC est une rampe de température à 1°C par minute depuis la température ambiante jusqu'à 110°C pour l'ibuprofène, 220°C pour le paracétamol, 210°C pour l'acide salicylique, et 165°C pour l'acide benzoïque. Ce protocole a été répété trois fois pour l'ibuprofène, quatre fois pour le paracétamol et l'acide salicylique, et cinq fois pour l'acide benzoïque.

L'intégration des pics, pour déterminer les enthalpies de fusion, a été effectuée par interpolation des lignes de base.

Afin de remonter à la valeur du terme $\Delta C_{p,m}$, une mesure de l'écart entre les deux lignes de base (avant et après fusion) est effectuée. La difficulté de cette mesure provient principalement de l'estimation de ces deux lignes de base, l'analyse de la DSC ne présentant pas exactement deux droites, mais plutôt deux courbes qui fluctuent fortement avec l'évolution de la température. Il est donc plus difficile d'estimer le niveau de la ligne de base au niveau de la température de fusion. Par exemple, la figure II.2 illustre la variation de la ligne de base pour le cas de l'acide salicylique en fonction de la température.

1.1.2 Résultats

Comme expliqué au paragraphe I.3.1, la rampe de température choisie n'influence pas les événements thermiques tels que la fusion. Les différences observées relèvent plus de la pureté du produit. Quelques exemples de thermogrammes de DSC obtenus sont présentés sur la figure II.3. Les autres thermogrammes sont disponibles en annexe A. Les résultats expérimentaux sont répertoriés dans le tableau II.1.

Le tableau II.1 montre clairement que l'incertitude de mesure est comprise entre 3% et 10% pour l'enthalpie de fusion, d'environ de 0,02% pour la température de fusion, et comprise entre 18% et 67% pour la différence de capacité calorifique entre le solide et le liquide sous-refroidi ($\Delta C_{p,m}$). La mesure de ce ΔC_p est, comme prévu, plutôt sensible et se révèle difficile à déterminer avec précision. Comme expliqué précédemment, la ligne de base des thermogrammes peut varier fortement et de manière non linéaire, comme dans le cas de l'acide salicylique (voir figure II.2).

En dehors de ces mesures, de nombreuses données sur les produits étudiés ont été publiées dans la littérature (voir tableau II.2) et sont reportées sur la figure II.4. On aperçoit sur cette figure des résultats expérimentaux relativement proches des valeurs issues de la

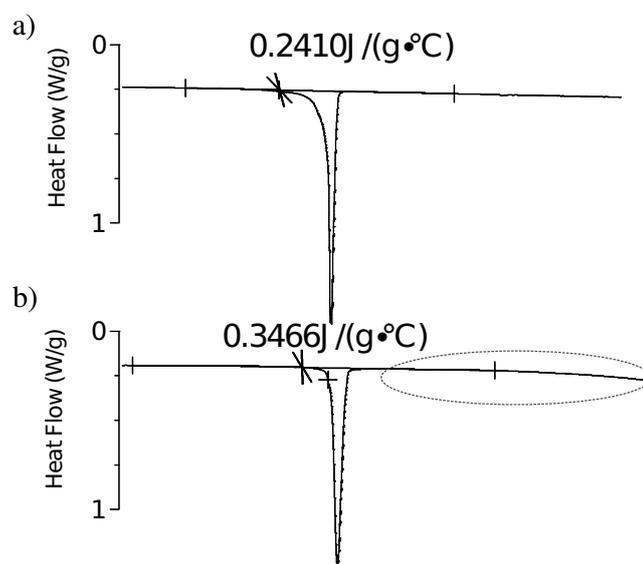


FIGURE II.2: Evaluation par DSC de la différence de capacité calorifique entre le solide et le liquide sous-refroidi de a) l'acide benzoïque, et b) l'acide salicylique.

TABLE II.1: Mesures expérimentales (valeurs et écarts types) obtenues par DSC des propriétés thermodynamiques des formes solides de l'ibuprofène, du paracétamol (forme I), de l'acide salicylique, et de l'acide benzoïque.

Produit	$\Delta H_{m\,fus}$ (J/mol)	T_{fus} (K)	ΔC_{pm} (J/mol/K)
Ibuprofène	25692, 3(1146)	347, 54(0, 1)	54, 3(18, 4)
Paracétamol	27350(2722)	441, 9(0, 09)	94, 3(16, 7)
Acide salicylique	25269, 2(834, 6)	431, 4(0, 02)	157, 4(98, 2)
Acide benzoïque	17060(1082)	395.0(0.07)	47, 3(11, 8)

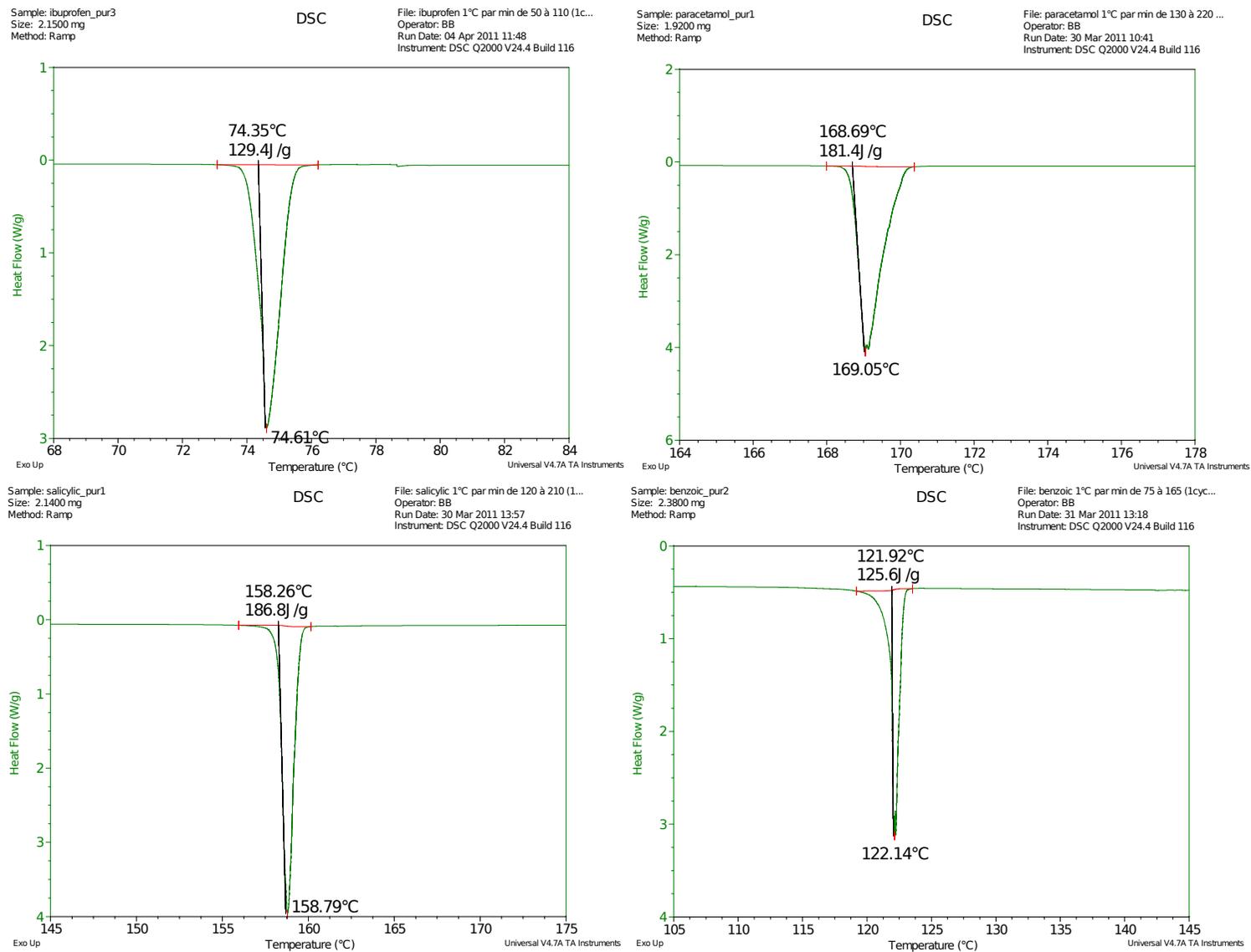


FIGURE II.3: Exemples de thermogrammes de DSC pour l'ibuprofène, le paracétamol, l'acide salicylique, et l'acide benzoïque.

TABLE II.2: Données expérimentales issues de la littérature des propriétés thermodynamiques des formes solides de l'ibuprofène, du paracétamol (forme I), de l'acide salicylique, de l'acide benzoïque, de l'acide 4-aminobenzoïque et de l'antracène. * Wu et Yalkowsky (2009).

Produit	$\Delta H_{m\,fus}$ (J/mol)	T_{fus} (K)	ΔC_{p_m} (J/mol/K)	source
Ibuprofène	21900	349,15	47,3*	Nielsen et coll. (2001)
	25500	348,15	50,3	Gracin et Rasmuson (2002)
	26422	348,25		Hahnenkamp et coll. (2010)
	25040	348,35		Xu et coll. (2004)
Paracétamol	28100	441,75	75	Sacchetti (2001)
	27000	441,7	99,8	Neau et coll. (1997)
	26250	442,28		Romero et coll. (1996)
	27700	443,15		Nielsen et coll. (2001)
	27405	442,18		Hahnenkamp et coll. (2010)
	30200			Grant et coll. (1984)
	26000			Manzo et Ahumada (1990)
Acide salicylique	27090	431,35		Nordstrom et Rasmuson (2006)
	19590	431,15		Nielsen et coll. (2001)
Acide benzoïque	18006	395,52	57,86	Ginnings et Furukawa (1953)
	17400	395	59*	David (1964)
	17320	395		Andrews et coll. (1926)
	17317	395,6		Weast et Astle (1985)
	17489	395,5		Li et coll. (2002)
	18020	395,5		Qingzhu et coll. (2008)
Anthracène	29370	488,15	6,26*	Nielsen et coll. (2001)
	28800	489,7		Goldfarb et Külaots (2010)
	28200	489,7		Hildebrand et coll. (1917)
Acide 4-aminobenzoïque	24030	461,65		Nielsen et coll. (2001)

littérature. Une exception existe cependant pour l'acide salicylique pour lequel il y a une forte dispersion générale.

L'ensemble des moyennes et écarts types obtenus en combinant les valeurs issues de la littérature et déterminées expérimentalement, en plus des données des ΔC_{p_m} , sont répertoriés dans le tableau II.3.

Parmi ces résultats, il apparaît clairement que les données sur l'acide salicylique fluctuent beaucoup, avec un écart type sur l'enthalpie de fusion de 2652,4 J/mol, soit une erreur de 10%. Par ailleurs, les valeurs obtenues au laboratoire varient également alors que le protocole et les produits restent les mêmes (voir figure II.4). Cette dernière observation peut s'expliquer par le caractère hygroscopique de la molécule (tendance à absorber l'humidité de l'air).

De manière générale, on peut constater, comme précédemment, que les valeurs d'enthalpies de fusion des solides peuvent varier d'une mesure à l'autre, de 5% à 10% environ, que ce soit pour plusieurs analyses effectuées sur différents produits avec des protocoles dif-

TABLE II.3: Données expérimentales (valeurs et écarts types) des propriétés thermodynamiques des formes solides de l'ibuprofène, du paracétamol (forme I), de l'acide salicylique, de l'acide benzoïque, de l'anthracène et de l'acide 4-aminobenzoïque.

Produit	ΔH_m (J/mol)	T_m (K)	ΔC_{p_m} (J/mol/K)
Ibuprofène	25203.9(1577)	347.88(0.65)	50.6(3.5)
Paracétamol	27470.6(1720.3)	442.1(0.47)	89.7(13)
Acide salicylique	24626.12(2652.4)	431.37(0.12)	157(98)
Acide benzoïque	17350.34(774.7)	395.17(0.29)	54.7(6.5)
Anthracène	28790(585.1)	489.18(0.89)	6.28(-)
Acide 4-aminobenzoïque	24030	461.65	-

férents, ou pour un même produit avec un même protocole. Les mesures de températures de fusion, quant à elles, se montrent fiables, quelles que soient les procédures employées pour les déterminer. Enfin, les valeurs de ΔC_{p_m} fluctuent de manière significative. Ce qui est souligné ici est donc le caractère *imprécis* des mesures des enthalpies de fusion et du terme Δc_p , et par ce biais le risque d'engendrer des erreurs lors de l'utilisation des équations I.10 ou I.11.

1.1.3 Influence des propriétés thermodynamiques et de l'équation d'équilibre

Comme précisé au paragraphe I.1.1.2, l'équation d'équilibre que l'on considère comme "rigoureuse" est l'équation I.10, bien que l'équation I.11 soit couramment utilisée. Gracin et coll. (2002) ont montré qu'avec UNIFAC original, dans plusieurs cas particuliers de prédiction d'équilibres liquide-solide, l'utilisation de la forme la plus rigoureuse n'implique pas une plus grande précision du modèle. Dans le paragraphe précédent, on a montré que les données des propriétés thermodynamiques sont touchées par une imprécision *a priori* non négligeable lorsque l'on veut faire des prédictions quantitatives. Ces imprécisions peuvent être imputées à la pureté du produit analysé, à sa cristallinité, ou encore à la méthode utilisée. La figure II.5 montre, dans un cas précis d'utilisation des deux équations d'équilibre, et pour diverses valeurs d'enthalpie de fusion et de température de fusion, qu'à la fois le choix de l'équation d'équilibre, mais aussi le choix des données thermodynamiques, peuvent influencer les résultats obtenus par les modèles. Dans cet exemple, en utilisant l'équation I.10, la solubilité idéale varie entre 0,05 et 0,077 (fraction molaire). Avec l'équation I.11, cette même valeur est comprise entre 0,020 et 0,026. Si l'on observe à nouveau la figure II.5, on remarque qu'une valeur plus importante du terme ΔC_{p_m} implique une solubilité prédite plus importante, et qu'une augmentation de la valeur de l'enthalpie de fusion $\Delta H_{m, fus}$ a la conséquence opposée. Cette dernière observation peut s'expliquer par des liaisons intermoléculaires plus fortes dans le cas où l'enthalpie de fusion est plus importante. Si les liaisons intermoléculaires sont plus fortes, il est plus difficile de les "briser", d'où une dissolution moins aisée dans les solvants.

Si on observe plus spécifiquement l'influence du terme ΔC_{p_m} , on peut justifier l'évolution de la solubilité par l'approximation de Hildebrand et Scott (1970) (voir paragraphe I.1.1.3). Cette approximation suggère l'égalité entre Δc_p et l'entropie de fusion à la température de fusion $\Delta S_{m, fus}$. Si Δc_p augmente, alors $\Delta S_{m, fus}$ augmente également.

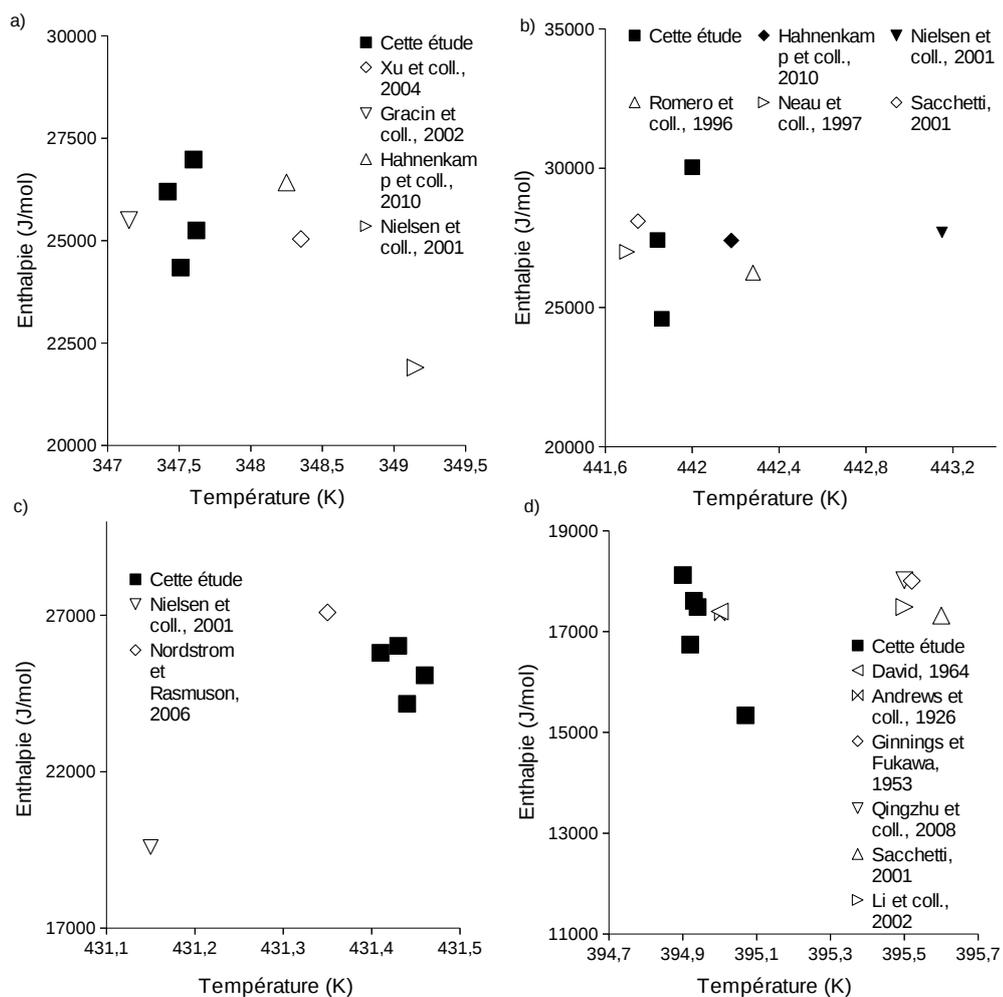


FIGURE II.4: Enthalpies de fusion ($\Delta H_{m\text{ fus}}$) a) de l'ibuprofène, b) du paracetamol, c) de l'acide salicylique, et d) de l'acide benzoïque en fonction de la température de fusion (T_{fus}).

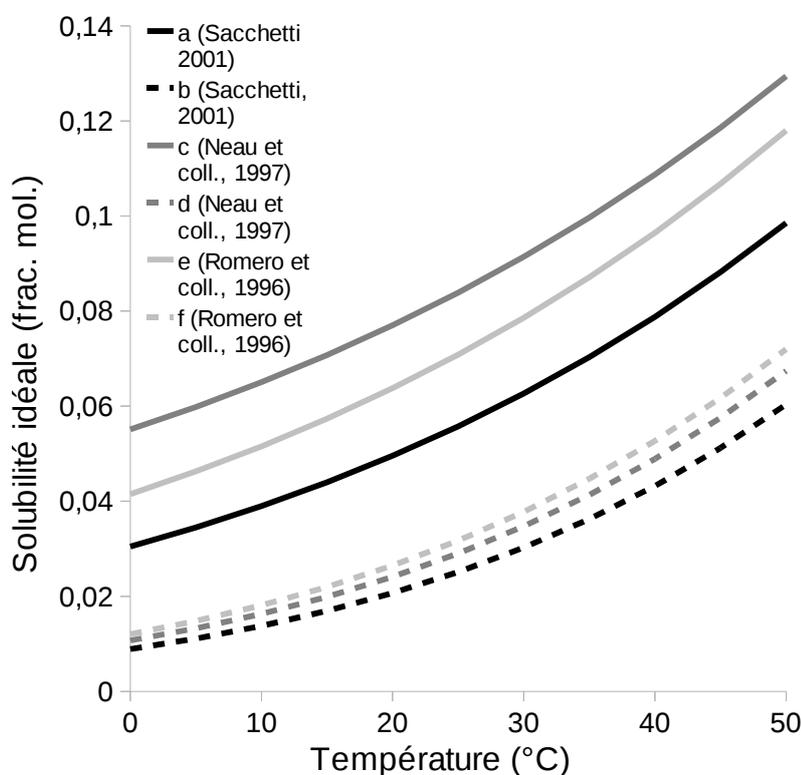


FIGURE II.5: Solubilité idéale ($\gamma = 1$) du paracétamol pour : a) $\Delta H_{m\text{fus}} = 28100 \text{ J/mol}$, $T_{\text{fus}} = 168, 6^\circ\text{C}$ et $\Delta C_{p_m} = 75 \text{ J/mol/K}$, b) même que (a) pour $\Delta c_p = 0$, c) $\Delta H_{m\text{fus}} = 27000 \text{ J/mol}$, $T_{\text{fus}} = 168, 1^\circ\text{C}$ et $\Delta c_p = 99, 8 \text{ J/mol/K}$, d) même que (c) pour $\Delta c_p = 0$, e) $\Delta H_{m\text{fus}} = 26250 \text{ J/mol}$, $T_{\text{fus}} = 169, 13^\circ\text{C}$ et $\Delta c_p = 75 \text{ J/mol/K}$, et f) même que (e) pour $\Delta c_p = 0$.

Or un gain d'entropie du système est naturel et favorise la réaction, soit une dissolution du produit.

Enfin, dans le cas de polymorphes, les valeurs d'enthalpies et températures de fusion ne sont pas les mêmes suivant la forme de la maille cristalline, ce qui apporte encore une difficulté dans la modélisation des équilibres. Les propriétés thermodynamiques de chaque forme polymorphe doivent alors être l'objet d'un soin tout particulier pour éviter toute mauvaise interprétation.

1.1.4 Critère de sélection de l'équation d'équilibre

Afin d'établir un critère de choix entre les deux équations d'équilibre (I.10 et I.11), et d'évaluer l'impact du terme ΔC_{p_m} , une comparaison entre les deux parties de l'équation I.10 est proposée. Pour ce faire, le rapport entre les deux termes de l'équation I.10 est

considéré :

$$\frac{\Delta h_{fus}(T_{fus}) \left(\frac{1}{T_{fus}} - \frac{1}{T} \right)}{\Delta C_{pm}(T_{fus}) \left(\ln\left(\frac{T_{fus}}{T}\right) - \frac{T_{fus}}{T} + 1 \right)} \quad (\text{II.1})$$

Ce rapport est scindé en deux parties A et B, l'une indépendante de la température (=A), et la seconde qui ne dépend que de T_{fus}/T (=B) :

$$\frac{\Delta H_{mfus}}{\Delta C_{pm} T_{fus}} \times \frac{1 - \frac{T_{fus}}{T}}{\left[\ln\left(\frac{T_{fus}}{T}\right) - \frac{T_{fus}}{T} + 1 \right]} = A \times B \quad (\text{II.2})$$

On considère ici que lorsque $|AB| \ll 1$, la seconde partie de l'équation I.10 ne peut pas être négligée. Le premier terme est constant et ne dépend que des propriétés thermodynamiques du solide. Le terme B est une fonction de T_{fus}/T . La figure II.6 illustre l'évolution de B en fonction de T_{fus}/T . Elle montre que pour des valeurs faibles de T , le terme $1 - \frac{T_{fus}}{T}$ est comparable au terme $\ln\left(\frac{T_{fus}}{T}\right) - \frac{T_{fus}}{T} + 1$, c'est à dire que les deux parties de l'équation I.10 ont des ordres de grandeur relativement proches. À l'inverse, pour des grandes valeurs de T , le premier terme est très supérieur au second, et donc que la seconde partie de l'équation I.10 est vraisemblablement négligeable devant la première.

Au final, lorsque $T \approx T_{fus}$, l'effet du terme ΔC_{pm} est relativement faible, donc plus on se rapproche de la température de fusion, moins on a besoin du terme ΔC_{pm} . En effet, ce terme sert à extrapoler les valeurs des enthalpies et entropies de fusion lorsqu'on s'éloigne de la température de fusion.

Pour le vérifier quantitativement, on considère maintenant qu'une opération standard de cristallisation s'effectue à une température moyenne se situant vers 290 K. Si l'on prend l'exemple de l'ibuprofène et du paracétamol, en prenant pour données du solide les valeurs répertoriées dans le tableau II.3, on obtient à 290 K : $B = -11,33$ et $A = 1,48$ pour l'ibuprofène, et $B = -5,10$ et $A = 0,71$ pour le paracétamol. Afin de se donner un indicateur quantitatif pour évaluer l'importance du terme ΔC_{pm} , on écrit l'erreur relative entre les deux parties :

$$erreur\ relative\ (\%) = \frac{1}{AB - 1} \quad (\text{II.3})$$

Ce qui donne une erreur d'environ 6% pour l'ibuprofène, et 22% dans le cas du paracétamol. On peut conclure de ce raisonnement que le terme en ΔC_{pm} est négligeable dans le cas de l'ibuprofène, mais pas dans le cas du paracétamol à cette température, ce qui n'est pas surprenant car $T_{fus} - T$ est beaucoup plus grand pour le paracétamol à 290 K.

1.2 Données de solubilité dans des solvants purs

L'essentiel des données de solubilité utilisées dans ces travaux proviennent de la littérature (voir tableau II.4).

Afin de compléter ces données, des mesures de solubilité à différentes températures pour l'ibuprofène dans l'heptane, l'octanol, le tétrahydrofurane (THF), et le diméthylsulfoxyde (DMSO), du paracétamol dans l'éthanol, et de l'acide salicylique dans l'heptane ont été effectuées.

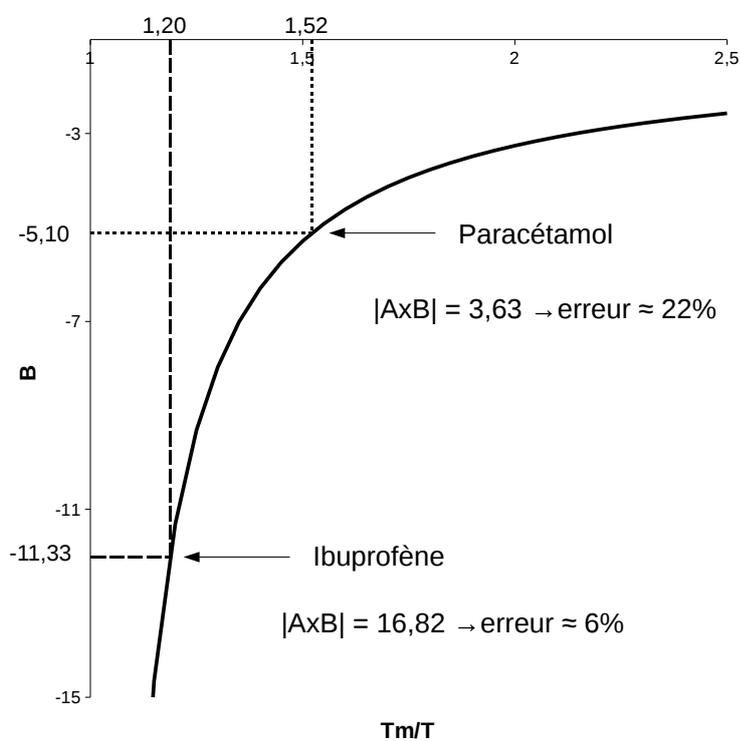
FIGURE II.6: Valeurs du coefficient B en fonction de T_{fus}/T .

TABLE II.4: Sources des données expérimentales des solubilités de l'ibuprofène, du paracétamol (forme I), de l'acide salicylique, de l'acide benzoïque, de l'antracène et de l'acide 4-aminobenzoïque.

Soluté	Solvants	Source
Ibuprofène	acétate d'éthyle, chloroforme, éthanol, acétone, isopropanol, toluène	Gracin et coll. (2002)
	octanol, cyclohexane, chloroforme	Garzon et Martinez (2004) Garzon et Martinez (2004)
Paracétamol	acétonitrile, acétate d'éthyle, propanol, éthanol, méthanol, acétone, butanol, dioxane, eau, dichlorométhane, chloroforme dmso, MKE, heptanol	Granberg et Rasmuson (1999, 2000)
Acide salicylique	glycerol, chloroforme	Paruta et coll. (1964)
	cyclohexane, hexane	Fung et Higuchi (1971)
	éthanol, acétate d'éthyle, eau, tétrachlorure de carbone, xylène	Shalmashi et Eliassi (2008b)
	1-octanol, MKE	De Fina et coll. (1999)
Acide benzoïque	acétate d'éthyle, acétone, acide acétique, acétonitrile	Nordstrom et Rasmuson (2006)
	1-octanol	Yalkowski et coll. (1983)
	acétone, isopropanol	Long et coll. (2010)
Acide 4-aminobenzoïque	cyclohexane, acide acétique	
	N-méthylpyrrolidone	Li et coll. (2001)
	1-octanol	Qingzhu et coll. (2007, 2008)
	dioxane, butanol, heptanol, hexanol	Beerbower et coll. (1984)
	benzène, DMSO	
	Hexane, heptane, tétrachlorure de carbone	Acree et Bertrand (1981)
Anthracène	Dioxane, DMF	Cepeda et Gomez (1989)
	MKE, acétonitrile, isopropanol	Cepeda et Diaz (1996)
	toluène, heptane, isopropanol	Al-Sharrah et coll. (2002)
	1-octanol	Powell et Acree (1995)
Acide 4-aminobenzoïque	acétate d'éthyle	Zvaigzne et Acree (1991)
	THF, 1,2-diméthoxyéthane, acétate d'éthyle, hexane	Lin et Nash (1993)
Acide 4-aminobenzoïque	benzène, cyclohexane	Hancock et coll. (1966)
	isopropanol	Daniels et coll. (2004)
	1-octanol	Yalkowski et coll. (1983)

1.2.1 Matériel et méthode

Les produits solides utilisés sont les mêmes que ceux décrits en section II.1.1.1. Les solvants ont été achetés à AnalaR NORMAPUR (> 99%). La méthode de mesure des solubilités est la méthode cinétique (voir paragraphe I.3.2.3). La dissolution a été détectée visuellement et la solution a été laissée quelques heures pour vérifier l'équilibre. Les solubilités ont été mesurées dans un réacteur double enveloppe maintenue à température constante ($\pm 0, 1^\circ\text{C}$) par un cryothermostat programmable (VWR 1197P) d'une capacité de 13L.

1.2.2 Ibuprofène

Les valeurs de solubilités mesurées dans l'heptane, l'octanol, le THF et le DMSO sont répertoriées dans le tableau II.5.

TABLE II.5: Solubilité moyenne de l'ibuprofène (et écart type sur une ou deux séries de mesures entre parenthèses) dans l'heptane, l'octanol, le THF et le DMSO en mg de soluté par g de solvant et en fraction molaire.

Solvant	Température ($\pm 0, 1^\circ\text{C}$)	Solubilité (mg/g)	Solubilité (frac. mol.)
Heptane	3	-	$1, 12 \cdot 10^{-2} (-)$
	15	36, 7(2)	$1, 75 \cdot 10^{-2} (9 \cdot 10^{-4})$
	22	-	$3, 82 \cdot 10^{-2} (-)$
	25	99, 3(19)	$4, 59 \cdot 10^{-2} (8, 4 \cdot 10^{-3})$
	30	139, 7(24, 7)	$6, 34 \cdot 10^{-2} (1, 1 \cdot 10^{-2})$
	40	323, 9(38, 9)	$1, 35 \cdot 10^{-1} (1, 4 \cdot 10^{-2})$
	50	-	$2, 67 \cdot 10^{-1} (-)$
Octanol	20	367,4 (2,9)	$1, 88 \cdot 10^{-1} (1, 22 \cdot 10^{-3})$
	30	569,7 (6,8)	$2, 64 \cdot 10^{-1} (2, 31 \cdot 10^{-3})$
	40	853,5 (17,7)	$3, 50 \cdot 10^{-1} (4, 71 \cdot 10^{-3})$
THF	20	1506 (-)	$3, 45 \cdot 10^{-1} (-)$
	25	1722 (-)	$3, 76 \cdot 10^{-1} (-)$
	30	1853 (-)	$3, 93 \cdot 10^{-1} (-)$
	35	2065 (-)	$4, 19 \cdot 10^{-1} (-)$
DMSO	20	2729 (-)	$5, 61 \cdot 10^{-1} (-)$

1.2.3 Paracétamol

Les différentes données de solubilité du paracétamol mesurées sont répertoriées dans le tableau II.6.

1.2.4 Acide salicylique

Les valeurs de solubilités de l'acide salicylique mesurées dans l'heptane sont répertoriées dans le tableau II.7.

TABLE II.6: Solubilité moyenne du paracétamol (et écart type entre parenthèses) dans l'éthanol en mg de soluté par g de solvant et en fraction molaire.

Solvant	Température ($\pm 0, 1^\circ\text{C}$)	Solubilité (mg/g)	Solubilité (frac. mol.)
Éthanol	30	211,1	$6, 03 \cdot 10^{-2}$

TABLE II.7: Solubilité moyenne (et écart type entre parenthèses) de l'acide salicylique dans l'heptane en mg de soluté par g de solvant et en fraction molaire.

Solvant	Température ($\pm 0, 1^\circ\text{C}$)	Solubilité (mg/g)	Solubilité (frac. mol.)
heptane	10	1,75	$1, 26 \cdot 10^{-3}$
	20	2,19	$1, 58 \cdot 10^{-3}$
	30	2,33	$1, 68 \cdot 10^{-3}$
	40	2,52	$1, 85 \cdot 10^{-3}$

1.2.5 Autres données de solubilité

Comme précisé en II.1.2, une grande part des données de solubilité utilisées dans ces travaux sont issues de la littérature. L'ensemble de ces données est regroupé dans la figure II.7 (et en annexe B). Sur ces diagrammes ne figurent pas les barres d'erreurs expérimentales, car elles sont de l'ordre de la taille des symboles utilisés (de 1 à 4% environ). La représentation choisie pour cette figure est l'expression des logarithmes des solubilités en fonction de $1/T$ (représentation de Van't Hoff, $\ln(x) = f^\circ(1/T)$). Cette représentation permet d'évaluer plus aisément la cohérence des mesures expérimentales. Parmi les valeurs listées ici, la mesure de la solubilité de l'ibuprofène dans l'octanol à plusieurs températures (issue de Garzon et Martinez (2004)) semble étonnante. En effet, l'augmentation de la solubilité semble particulièrement importante et atteint des valeurs très grandes ($x = 0, 7$ en fraction molaire). Afin de s'en convaincre, de nouvelles mesures expérimentales ont été effectuées dans cette thèse. De même, les valeurs de solubilité de l'antracène dans l'heptane (Al-Sharrah et coll., 2002) ne semble pas validées sur la figure II.7 (par comparaison avec les équations d'équilibre).

Afin d'évaluer la qualité des modèles sur leur aptitude à préserver les ordres de grandeur des solubilités et la relation d'ordre entre les solvants (les échelles de solubilité en fonction des solvants), le tableau II.8 regroupe les valeurs logarithmiques des solubilités de l'ibuprofène, du paracétamol et des acides salicylique et benzoïque dans les solvants organiques étudiés à 30°C . Ce tableau sert de référence par la suite pour l'étude qualitative des modèles.

2 Étude du cas idéal

On détermine la solubilité idéale à partir des équations d'équilibre (I.10 et I.11) pour une valeur du coefficient d'activité égale à 1 ($\gamma = 1$). On résout donc les deux équations

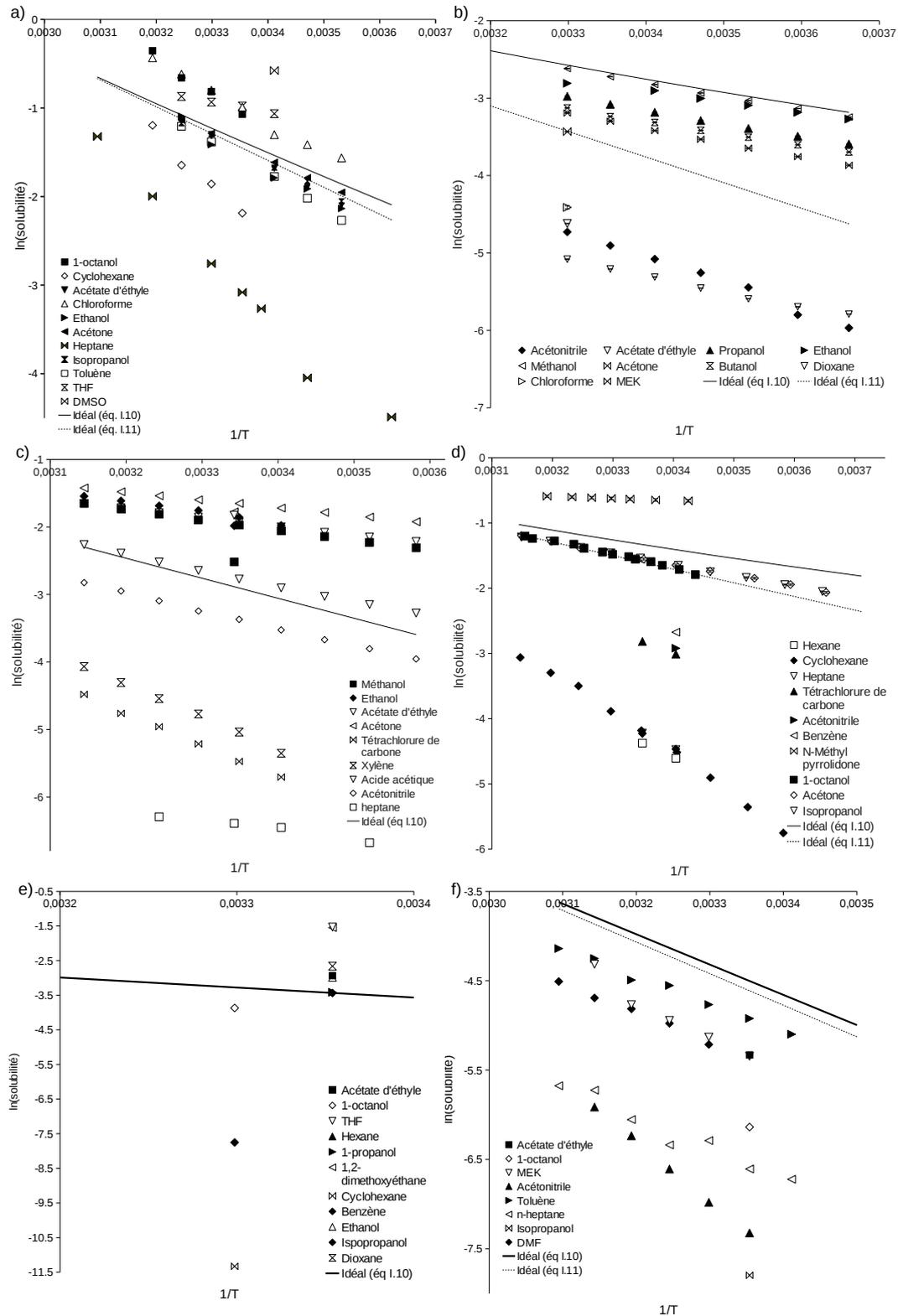


FIGURE II.7: Solubilités expérimentales en fraction molaire dans des solvants organiques a) de l'ibuprofène, b) du paracétamol, c) de l'acide salicylique, d) de l'acide benzoïque, e) de l'acide 4-aminobenzoïque, et f) de l'anthracène.

TABLE II.8: Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités expérimentales à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques.

Ibuprofène		Paracétamol	
Solvant	ordre de grandeur	Solvant	ordre de grandeur
Heptane	[-3; -2]	Dichlorométhane	[-9; -8]
Cyclohexane	[-2; -1, 5]	Acétate d'éthyle	[-6; -5]
Éthanol	[-1, 5; -1]	Acétonitrile	[-5; -4]
Toluène		Dioxane	
Acétate d'éthyle		Chloroforme	
Isopropanol		Heptanol	[-4; -3]
Acétone		MEK	
1-octanol	[-1; -0, 5]	Acétone	
Chloroforme		Butanol	
		Propanol	[-3; -2]
		Éthanol	
		Méthanol	
		DMSO	[-1]
Acide benzoïque		Acide salicylique	
Solvant	ordre de grandeur	Solvant	ordre de grandeur
Hexane	[-5; -4]	Cyclohexane	[-8; -7]
Cyclohexane		Hexane	
Heptane		Chloroforme	[-7; -6]
Acétonitrile	[-3; -2]	Tétrachlorure de carbone	[-6; -5]
Tétrachlorure de carbone		Xylène	
Benzène		Acétonitrile	[-4; -3]
Acétone	[-2; -1, 5]	Acide acétique	[-3; -2]
1-octanol		Méthanol	[-2; -1, 5]
Isopropanol		Acétate d'éthyle	
Butanol		Éthanol	
N-méthyl pyrrolidone	[-1, 5; -1]	1-octanol	
Dioxane		Acétone	
DMSO	[> -1]	MEK	

suivantes :

$$\ln x = \frac{\Delta h_{fus}}{RT_{fus}} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) - \frac{\Delta C_{pm}}{R} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) + \frac{\Delta c_p}{R} \ln \frac{T_{fus}}{T} \quad (\text{II.4})$$

ou

$$\ln x = \frac{\Delta h_{fus}}{RT_{fus}} \left(\frac{T_{fus}}{T} - 1 \right) \quad (\text{II.5})$$

Dans la deuxième équation, $\ln(x)$ varie de manière inversement proportionnelle avec la température. Dans la première équation, cette relation n'est pas linéaire. Cependant, dans les conditions usuelles de cristallisation (en terme de température notamment), on peut la considérer également comme linéaire. Pour justifier cette dernière remarque, on peut noter que :

- on observe souvent $\Delta H_{mfus}/RT_{fus} > \Delta C_{pm}/R$ et donc le premier terme de l'équation II.4 prédomine généralement ;
- lorsque la température se rapproche de T_{fus} , on peut écrire un développement limité du logarithme népérien :

$$\left[\ln \frac{T_{fus}}{T} - \frac{T_{fus}}{T} + 1 \right] = \left[\ln \left(1 + \frac{T_{fus}-T}{T} \right) - \frac{T_{fus}}{T} + 1 \right]$$
 peut s'exprimer $= \frac{T_{fus}-T}{T} - \frac{T_{fus}}{T} + 1 + o\left(\frac{T_{fus}}{T}\right) = o\left(\frac{T_{fus}}{T}\right)$, d'où le terme en ΔC_{pm} se révèle négligeable pour $T \approx T_{fus}$.

Ce deuxième point est en accord avec le critère développé dans le paragraphe II.1.1.4, ce dernier étant un moyen de quantifier la température limite au delà de laquelle on peut faire cette simplification.

En raisonnant sur la position des points de solubilité par rapport aux équations d'équilibre, on peut mettre en évidence quelques indices sur les valeurs que prend le coefficient d'activité. La figure II.8 présente l'évolution de la solubilité idéale de l'ibuprofène en fonction de la température ainsi que les données expérimentales obtenues dans divers solvants. Deux zones peuvent être identifiées : la zone supérieure, pour laquelle la solubilité idéale sous-évalue la solubilité réelle, et la zone inférieure pour laquelle la solubilité idéale la sur-évalue. La première zone correspond donc aux valeurs *négatives* ($\ln \gamma < 0$) du coefficient d'activité, et la seconde aux valeurs *positives* ($\ln \gamma > 0$). On rappelle que dans le cas idéal, la solubilité ne dépend que du soluté. La nature du solvant n'intervient pas. Dans le cas réel, le coefficient d'activité γ sert à mesurer l'écart à l'idéalité. C'est donc ce paramètre qui rend compte de la nature du solvant. Pour interpréter les valeurs de γ , il faut appréhender la différence entre les molécules de solvant et de soluté, à la fois en termes d'interactions intermoléculaires, mais aussi en termes de géométrie. On constate généralement que la solubilité est sous-estimée par le modèle idéal lorsque des interactions (soluté-soluté ou soluté-solvant) fortes de type hydrogènes ou dipôle-dipôle sont possibles. Dans l'exemple de l'ibuprofène, qui dispose d'un groupement acide carboxylique, la solubilité est plus grande dans les solvants avec lesquels il peut créer des liaisons fortes (DMSO, octanol, THF,...). Dans cette situation, illustrée notamment sur la figure II.8, son coefficient d'activité est inférieur à l'unité. À l'opposé, dans des solvants aprotiques apolaires, comme l'heptane ou le cyclohexane, la solubilité est plutôt faible et le coefficient d'activité est supérieur à 1.

Cependant, cette dernière interprétation ne prend en compte que les interactions soluté-solvant et soluté-soluté (contribution enthalpique discutée dans le paragraphe I.2.2.3) et laisse de côté la contribution entropique. Cette contribution n'est pas toujours négligeable

dans des solvants très organisés comme l'eau. La plupart des solutés ont un coefficient d'activité supérieur à 1 dans l'eau (et donc une faible solubilité), bien que cette molécule soit protique et polaire.

Enfin, on remarque que dans certains cas, le modèle idéal se montre "correct" (acétone, acétate d'éthyle), mais il semble difficile de faire des généralités à partir de cette observation.

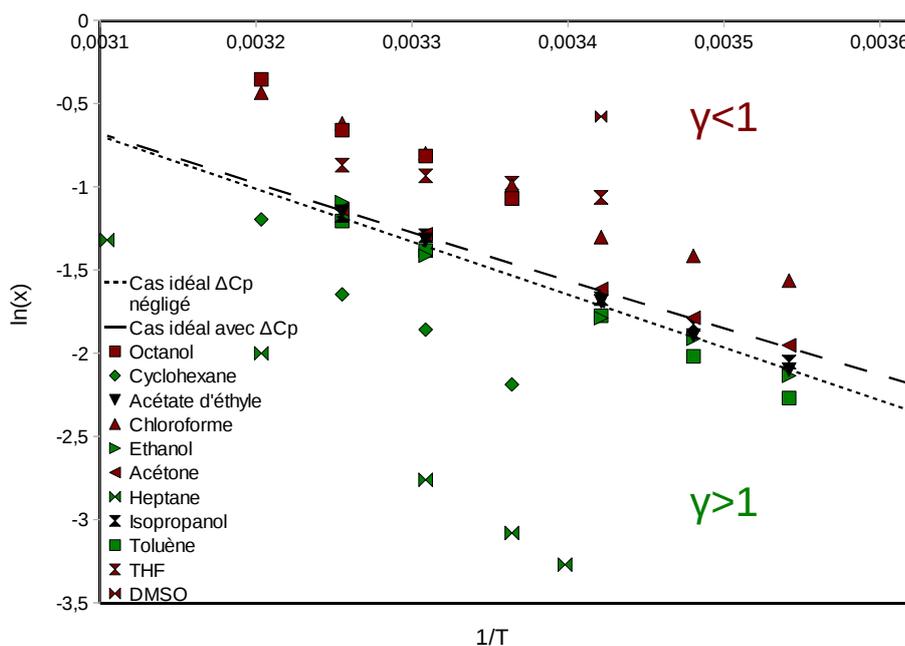


FIGURE II.8: Logarithme de la solubilité idéale et expérimentale de l'ibuprofène dans des solvants organiques en fonction de $1/T$.

Pour conclure, bien que le modèle idéal ne permette pas de représenter correctement les mélanges, il donne un certain nombre d'informations sur le comportement des molécules en solution. Pour corriger l'inexactitude de cette approche, il convient de prendre en compte la présence du solvant en intégrant à l'équation le coefficient d'activité. Dans les parties suivantes on évaluera ce dernier par l'usage de modèles thermodynamiques : UNIFAC, UNIFAC modifié (Dortmund), COSMO-SAC, NRTL-SAC et PC-SAFT.

3 Mode d'évaluation des modèles

3.1 Critère d'évaluation des modèles

Lorsque l'on cherche à évaluer la qualité des modèles, il est nécessaire de se fixer des critères bien précis. Dans cette étude, trois principaux critères sont retenus :

- l'erreur quadratique moyenne des modèles,
- les échelles et ordres de grandeur des solubilités,

– la dépendance en température des résultats.

Le premier, l'erreur quadratique moyenne, ou *MSE*, est défini par :

$$\text{erreur quadratique moyenne (mse)} = \frac{1}{n} \sum_i \left(\frac{(x_i \text{ prédit} - x_i \text{ expérimental})}{x_i \text{ expérimental}} \right)^2 \quad (\text{II.6})$$

où n est le nombre de points d'équilibre considérés. Le chiffre obtenu permet de donner une idée de la capacité des modèles à prédire quantitativement les solubilités, et donc, quand on parlera de performances quantitatives par la suite, c'est à cette valeur que l'on fera référence. La MSE ne permet cependant pas seul de conclure sur la qualité des modèles au regard de la dépendance en température de la solubilité, ou de la représentation des échelles de solubilité.

Ensuite, les échelles et ordres de grandeur des solubilités sont illustrés par un classement des logarithmes des solubilités prédites en fonction des solvants, comme dans le tableau II.8. Par la suite, on se référera toujours à ce tableau pour discuter de la performance des modèles d'un point de vue plus qualitatif.

Enfin, afin de pouvoir juger de la prise en compte de la température dans les modèles, l'évolution de la solubilité avec la température sera également observée. L'un des intérêts principaux de ce point est la possibilité de prédire quantitativement des sursaturations.

Afin d'être exhaustif dans l'évaluation des modèles, il est important de prendre en compte un autre type d'erreur au niveau des modèles : les erreurs provenant des incertitudes sur les propriétés thermodynamiques des solides étudiés. Ces erreurs correspondent aux erreurs induites sur le modèle par les incertitudes précitées, et ne prennent en aucun cas compte des données de solubilités expérimentales (comme dans la cas des erreurs moyennes quadratiques). La méthode mise en place pour ce calcul est décrite dans le paragraphe suivant.

3.2 Méthode d'évaluation des erreurs des modèles

Avant de présenter les résultats des modèles thermodynamiques, il est important de décrire la méthode suivie pour déterminer l'influence des incertitudes sur les propriétés thermodynamiques des solides ($\Delta H_{m, fus}$, T_{fus} et $\Delta C_{p,m}$). Comme expliqué au paragraphe II.1.1.2, les mesures des propriétés thermodynamiques des solides étudiés sont fortement sujettes aux erreurs. Dès lors que ces mesures risquent de ne pas être exactes, la prédiction de la solubilité par les modèles s'en trouve aussi affectée. La question qui se pose alors est celle de l'évaluation de l'impact de cette imprécision sur les prédictions. Comme deux ou trois paramètres sont pris en compte pour la modélisation, et que leur influence est différente sur la solubilité (la hausse de la température entraîne une hausse de la solubilité, et une hausse de l'enthalpie de fusion une diminution de la solubilité), un des moyens pour évaluer leur impact sur la prédiction des solubilités est d'utiliser une méthode statistique de type *Monte Carlo*.

La méthode de *Monte Carlo* consiste en la répétition d'un grand nombre de prédictions, en prenant des valeurs différentes pour les paramètres sujets à l'imprécision, et de calculer l'écart type de la distribution de solubilités obtenues. Cependant, le choix des nombreuses valeurs que l'on rentre dans le modèle n'est pas anodin, car il doit être associé à la même loi de probabilité que celle que suivent les paramètres d'entrée. Afin de clarifier cette dernière

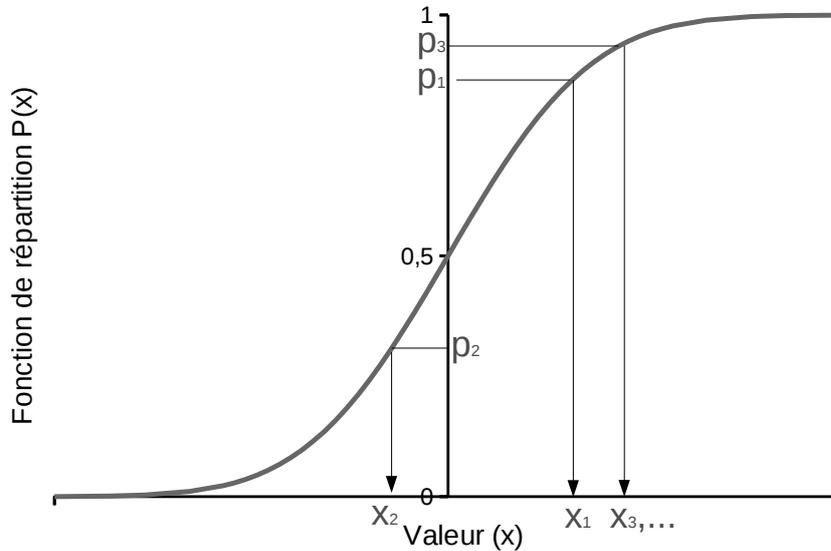


FIGURE II.9: Fonction de répartition de la loi normale centrée en 0 et d'écart type 1.

phrase, il faut comprendre que la distribution de chaque paramètre d'entrée doit suivre la même loi de probabilité que les mesures expérimentales. Par exemple, si la loi de probabilité autour de la valeur moyenne mesurée pour la valeur de la température de fusion suit une loi Normale, le tirage aléatoire de la température de fusion pour la méthode de Monte Carlo devra suivre la même loi.

Dans le cas de cette étude, on considère précisément que la mesure de chaque propriété thermodynamique par DSC suit une *loi Normale*. Cette loi s'écrit de la manière suivante en notant μ la moyenne mesurée et σ l'écart type autour de cette moyenne :

$$p(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{(x - \mu)}{\sigma} \right)^2 \right] \quad (\text{II.7})$$

Les valeurs moyennes des propriétés thermodynamiques sont déterminées expérimentalement et sont égales aux valeurs répertoriées dans le tableau II.3, de même que les écarts types.

Pour mettre en œuvre la méthode de Monte Carlo, on effectue un tirage aléatoire d'un grand nombre de valeurs comprises entre 0 et 1. Ce tirage aléatoire doit suivre une loi équiprobable afin de n'en favoriser aucune. On utilise ensuite ces valeurs comprises entre 0 et 1 pour déterminer les paramètres aléatoires d'entrée. Pour ce faire, on passe par une fonction de répartition normale inverse. La fonction de répartition de la loi normale correspond à la probabilité d'obtenir une valeur comprise entre $-\infty$ et la variable aléatoire x (voir figure II.9). Cette fonction s'écrit :

$$P(x) = \int_{-\infty}^x \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \times \exp \left[-\frac{1}{2} \left(\frac{(y - \mu)}{\sigma} \right)^2 \right] dy \quad (\text{II.8})$$

On l'appelle aussi *fonction de répartition* de la loi normale de moyenne μ et d'écart type σ . L'inverse de cette fonction représente donc une bijection entre l'intervalle $[0, 1]$ et l'ensemble des valeurs que peuvent prendre $\Delta H_{m, fus}$, T_{fus} et $\Delta C_{p, m}$. Avec cette fonction, on peut donc obtenir, à partir des nombres aléatoires tirés entre 0 et 1, des valeurs qui joueront le rôle des propriétés thermodynamiques des molécules, de sorte que l'ensemble de celles-ci suivent une loi normale de moyenne μ et d'écart type σ déterminés expérimentalement.

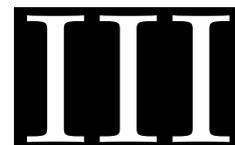
A priori, la distribution obtenue de la sorte après utilisation du modèle étudié devrait ressembler également à une loi normale, et les résultats obtenus abondent dans ce sens. L'étude de la moyenne de la distribution donne la solubilité prédite estimée, et l'écart type autour de cette moyenne correspond à l'incertitude sur la solubilité prédite. Afin que cette distribution soit suffisamment représentative, le nombre de valeurs qu'elle contient doit être suffisamment important. Dans ces travaux, un millier de valeurs ont été calculées.

Une remarque importante à ajouter à cette théorie est que la signification des valeurs obtenues (erreur et moyenne) ne vaut uniquement que pour un point particulier, c'est-à-dire pour un couple soluté/solvant à une unique température. En effet, il n'y a pas de raison apparente pour que les incertitudes des modèles restent constantes pour chaque température et solvant, alors qu'il y a une incidence directe sur les équations des différentes méthodes. Les erreurs des modèles vont donc être dépendantes des mélanges et de la température, et doivent donc être recalculées à chaque fois.

4 Conclusion

Dans cette partie, un choix de six molécules a été proposé pour l'étude de modèles thermodynamiques. Les données thermodynamiques de leur forme solide, la plus stable, provenant de la littérature ou de mesures effectuées par DSC ont été présentées, puis discutées, au regard des deux équations d'équilibre couramment utilisées (l'équation rigoureuse I.10 et l'équation simplifiée I.11). Leur influence sur la solubilité a ensuite été expliquée. Puis, on a montré que ces équations, dans le cadre du cas idéal, ne peuvent suffire à décrire l'influence des interactions complexes, solvant-soluté ou soluté-soluté, sur la solubilité d'un composé organique dans un solvant organique. Enfin, afin d'étudier l'importance des propriétés thermodynamiques des solides sur les modèles, une méthode de type Monte Carlo, pour l'estimation des incertitudes des modèles, a été exposée. Dans la partie suivante, les résultats des modèles pour les mélanges dans des solvants purs sont présentés, comparés entre eux et comparés aux données expérimentales.

Prédiction de la solubilité de principes actifs pharmaceutiques dans des solvants purs



Dans le chapitre précédent, les différentes molécules étudiées ont été présentées, et leur 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 (UNIFAC, UNIFAC mod., COSMO-SAC, NRTL-SAC et PC-SAFT) 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, solvata-tion, 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. Dans le cas de tous les points présentés, à l'ex-ception du modèle PC-SAFT, l'incertitude du modèle due aux incertitudes sur les proprié-tés thermodynamiques des solides est calculée par la méthode de Monte Carlo présentée dans le chapitre précédent. Ces incertitudes apparaissent sous forme de barres d'erreur sur les figures (solubilités prédites en fonction des solubilités expérimentales). Pour comparer quantitativement tous les modèles, le tableau III.9 en fin de chapitre rassemble les diverses erreurs quadratiques moyennes (MSE) constatées. Enfin, une comparaison des modèles est proposée en conclusion.

1 UNIFAC et ses modifications

1.1 Méthode de calcul

Les modèles UNIFAC et UNIFAC modifié (Dortmund) ont été utilisés par l'intermé-diaire du composant logiciel *Simulis®Thermodynamics* du logiciel *ProSim*, dont la société du même nom a autorisé l'accès dans le cadre de ce travail.

Quelle que soit la méthode utilisée dans l'application du modèle UNIFAC, il y a nécessité d'une division préalable des molécules en groupements fonctionnels. Cette division, pour toutes les molécules concernées par cette étude, se trouve dans le tableau G.1 en annexe G.

1.2 Détermination des solubilités

La détermination des solubilités se fait par l'usage de la fonction *stCALSGamma* de Simulis Thermodynamics. Cette fonction renvoie le coefficient d'activité d'une des molécules en solution pour une composition donnée. Ce coefficient d'activité est ensuite réutilisé pour le calcul de la fraction molaire en soluté à l'aide de l'équation d'équilibre (I.10 ou I.11). La différence entre la composition initiale et la nouvelle composition, issue de l'équation d'équilibre, est ensuite estimée. Puis, à l'aide d'un solveur (méthode de Newton), la composition à l'équilibre est déterminée de sorte que cette différence soit négligeable. La fraction molaire optimale est alors la solubilité, l'équation d'UNIFAC et l'équation d'équilibre étant toutes deux satisfaites.

1.2.1 Résultats par UNIFAC original et modifié

Les solubilités prédites avec les équations I.11 et I.10 en fonction des solubilités expérimentales sont tracées respectivement sur les figure III.1 et III.2. Ces solubilités prédites dans le cas d'UNIFAC modifié ne sont pas tracées car les tendances observées sont les mêmes.

De manière à comparer les ordres de grandeur des solubilités prédites aux ordres de grandeur expérimentaux, les tableaux III.1 et III.2 sont l'équivalent du tableau II.8 pour UNIFAC et UNIFAC modifié (Dortmund).

1.3 Interprétations

Interprétations quantitatives du modèle

Dans le cas d'UNIFAC original, les erreurs quadratiques moyennes (*MSE*) en utilisant l'équation I.11 se chiffrent de 0,07 à 26,62, et de 0,091 à 322 dans le cas d'UNIFAC modifié (Dort.) (voir tableau III.9). L'utilisation de l'équation I.10 n'entraîne pas une précision plus accrue du modèle. Si certaines erreurs sont plutôt importantes, comme celles d'UNIFAC modifié pour l'acide salicylique, elles peuvent être imputées à un mélange particulier qui induit une erreur importante. Il existe deux situations qui mènent à ce résultat :

- soit la solubilité du produit est très faible dans le solvant,
- soit la solubilité expérimentale est bien plus faible que la solubilité prédite.

Dans le premier cas, on remarque que les modèles peuvent le plus souvent présenter un ordre de grandeur erroné pour la solubilité lorsque celle-ci est déjà très faible. Dans ce cas, l'erreur quadratique est nécessairement plus grande que 1. Par exemple, la solubilité du paracétamol dans le dichlorométhane est mesurée à $1,8 \cdot 10^{-4}$ et est prédite à $1,1 \cdot 10^{-3}$ par UNIFAC modifié, ce qui aboutit à une erreur quadratique de $(1,8 \cdot 10^{-4} - 1,1 \cdot 10^{-3})^2 / (1,8 \cdot 10^{-4})^2 \approx (10^{-3} / 1,8 \cdot 10^{-4})^2 \approx 30$. En effet, l'erreur est bien plus grande que la solubilité expérimentale, et donc la quantité ne peut être inférieure à 1.

Dans le cas où la solubilité expérimentale est bien plus importante que la valeur prédite, l'erreur quadratique moyenne ne peut être qu'inférieure à 1. Par exemple, si $x_{exp} = 10^{-3}$

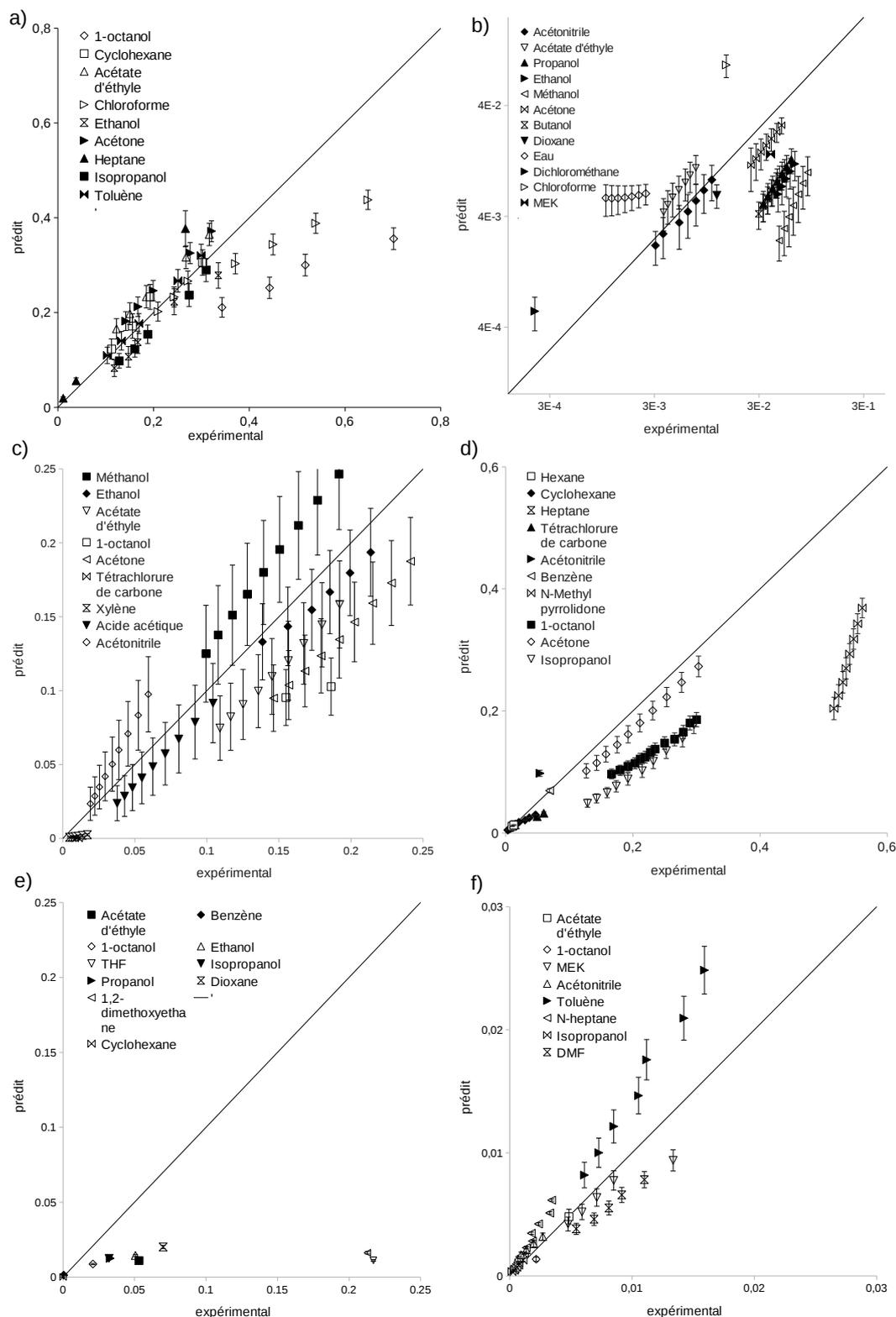


FIGURE III.1: Prédications d'UNIFAC original pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide Salicylique, d) l'acide benzoïque, e) l'acide 4-aminobenzoïque, et f) l'anthrène par l'équation I.11 en fonction des solubilités expérimentales.

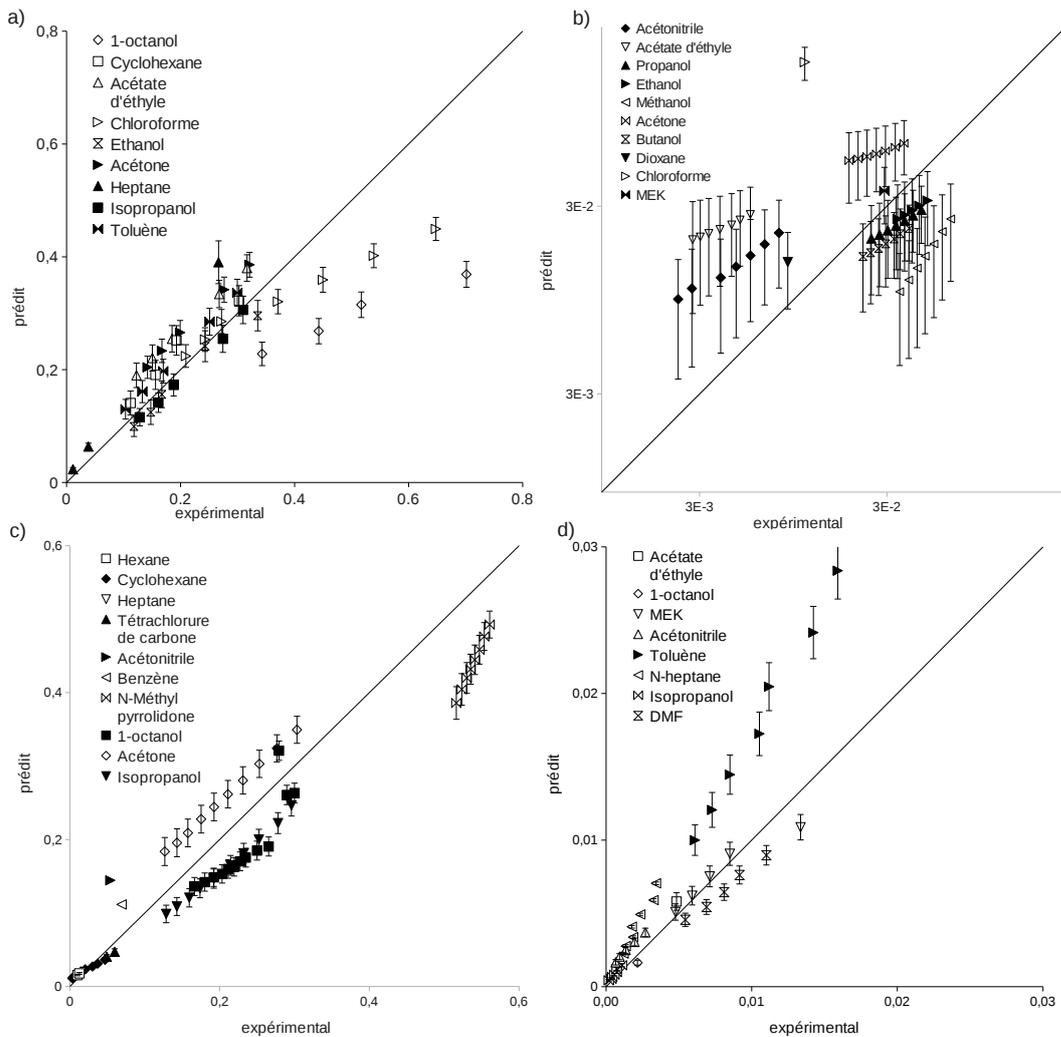


FIGURE III.2: Prédications d'UNIFAC original pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide benzoïque, d) l'anthracène par l'équation I.10 en fonction des solubilités expérimentales.

TABLE III.1: Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par UNIFAC Original et l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques.

Ibuprofène		Paracétamol	
Solvant	ordre de grandeur	Solvant	ordre de grandeur
Heptane	[-3; -2]	Dichloromethane	[-8; -7]
Cyclohexane	[-2; -1, 5]	Dioxane	[-5]
Éthanol		Heptanol	
Isopropanol	[-1, 5; -1]	Acétonitrile	[-5; -4]
Octanol		DMSO	
Toluène		Méthanol	
Acétate d'éthyle		Butanol	
Acétone		Acétate d'éthyle	
Chloroforme		Propanol	
		MEK	
		Éthanol	
		Acétone	[-4; -3]
		Chloroforme	[-3; -2]
Acide benzoïque		Acide salicylique	
Solvant	ordre de grandeur	Solvant	ordre de grandeur
Hexane	[-5; -4]	Hexane	[-9; -8]
Heptane		Cyclohexane	
Cyclohexane		Carbon tetrachloride	
Carbon tetrachloride	[-4; -3]	Xylène	[-7; -6]
Benzène	[-2, 5; -2]	Chloroforme	[-3]
Octanol		Acetic Acid	
Isopropanol		Acetonitril	
Acétonitrile		Octanol	[-3; -2]
Butanol		Acétate d'éthyle	
Dioxane	[-2; -1, 5]	MEK	
Acétone	[-2; -1]	Acétone	[-2; -1, 5]
N-méthyl pyrrolidone	[-1, 5; -1]	Éthanol	
DMSO	[< 1]	Méthanol	

TABLE III.2: Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par UNIFAC modifié (Dortmund) et l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques.

Ibuprofène		Paracétamol	
Solvant	ordre de grandeur	Solvant	ordre de grandeur
Heptane	[-3; -2]	Heptanol	[-9; -8]
Cyclohexane	[-2; -1, 5]	Méthanol	[-8]
Éthanol		Butanol	[-8; -7, 5]
Isopropanol	[-1, 5; -1]	Propanol	[-7, 5; -7]
Octanol		Acétate d'éthyle	
Toluène		Éthanol	[-7; -6, 5]
Acétate d'éthyle		Dichlorométhane	
Acétone		MEK	[-5, 5; -5]
Chloroforme		Acétonitrile	
		Dioxane	
		Chloroforme	[-5; -4, 5]
		Acétone	[-4, 5; -4]
		DMSO	[-4; -3, 5]
Acide benzoïque		Acide salicylique	
Solvant	ordre de grandeur	Solvant	ordre de grandeur
Hexane	[-5; -4]	Hexane	[-10; -9]
Heptane		Tétrachlorure de carbone	
Cyclohexane		Cyclohexane	[-9; -8]
Carbon tetrachloride	[-4; -3]	Xylène	[-7; -6]
Isopropanol	[-3; -2, 5]	Acetic Acid	[-5; -4]
Octanol	[-2, 5; -2]	Octanol	[-3]
Butanol		Éthanol	[-3; -2]
N-méthyl pyrrolidone		Acétate d'éthyle	
Benzène		Chloroforme	[-2; -1, 5]
Acétone	[-2; -1, 5]	Méthanol	
DMSO		Acétonitrile	
Acétonitrile	[-1, 5; -1]	MEK	
Dioxane		Acétone	[-1, 5; -1]

et $x_{pred} = 10^{-4}$, alors l'erreur quadratique passe à 0,81. Pourtant, il y a toujours environ un facteur 10 entre les deux valeurs. Il y a donc une asymétrie induite par l'aspect relatif de l'erreur (ramenée à la valeur expérimentale). C'est pourquoi il faut prendre les erreurs quadratiques moyennes avec précaution. Dans le tableau III.9, si un mélange influe particulièrement sur la MSE obtenu, on précise la nouvelle valeur de la MSE s'il n'est pas pris en compte pour le calcul. En pratique, ce sont principalement les prédictions dans le chloroforme ou le dichlorométhane qui sont en cause. Par exemple, sans les équilibres incluant ces deux solvants, l'erreur quadratique moyenne maximale pour UNIFAC passe de 26,62 à 6,79.

Comme illustré sur la figure III.1, les modèles UNIFAC peuvent se montrer relativement précis dans certains cas, comme imprécis dans d'autres. De manière générale, le modèle a tendance à sous-estimer la solubilité (excepté pour le paracétamol dans le 1,4-dioxane, l'acide salicylique dans le méthanol et l'acétonitrile, ou encore l'anthracène dans le toluène). Globalement, ces modèles se révèlent intéressants quantitativement pour des solubilités supérieures à 0,05. Ensuite, la prédiction de la dépendance en température est plutôt bonne tant que cette dernière n'est pas trop élevée. Au delà de 30-40°C, UNIFAC, tout comme sa version modifiée, a tendance à sous-estimer son évolution. L'effort d'UNIFAC modifié pour améliorer la description de la dépendance en température de la contribution enthalpique, sous forme d'un polynôme du second degré, ne semble pas suffisant pour représenter toute la complexité de l'évolution des interactions intermoléculaires et des propriétés volumétriques avec la température.

Les résultats d'UNIFAC pour les solvants aprotiques apolaires, moins sujets à des interactions complexes (plus fortes), sont proches des valeurs expérimentales. On peut prendre pour exemple les molécules ne comportant que des groupes CH_n (hexane, cyclohexane, benzène, toluène,...) pour le constater. De même, les ordres de grandeur prédits pour l'anthracène, molécule qui ne comporte que des groupements de type CH , se montrent relativement fidèles aux ordres de grandeur expérimentaux. On retrouve, comme annoncé dans le paragraphe I.1.1 du chapitre I, des valeurs de solubilité relativement faibles pour ce type de soluté.

Les équilibres dans des solvants aprotiques polaires (acétone, acétonitrile, acétate d'éthyle, THF,...) sont globalement bien restitués, voire légèrement sous-estimés, par UNIFAC et UNIFAC modifié.

Dans le cas des solubilités dans des solvants protiques, la sous-estimation observée est encore plus importante, ce qui est particulièrement visible pour l'acide benzoïque ou le paracétamol. On peut noter que le paracétamol est un composé peu soluble dans les solvants organiques. La prédiction de sa solubilité dans ces solvants est donc plus difficile. Cependant, en général, les deux modèles UNIFAC considérés sous-estiment les solubilités du paracétamol avec l'équation I.11, notamment dans le cas où les interactions soluté-solvant peuvent se montrer les plus riches (hydrogène, dipôle-dipôle). Cette observation peut sembler surprenante. De manière plus générale, plus les interactions peuvent être variées et fortes entre le soluté et le solvant, plus les modèles UNIFAC tendent à sous-estimer la solubilité. C'est notamment le cas pour les solvants protiques et/ou polaires, même si cette observation est moins vraie avec l'utilisation de l'équation I.10, voir figure III.2).

Comme remarqué dans le paragraphe II.1.1.4 du chapitre II, l'équation la plus rigoureuse (équation I.10) devrait être utilisée préférentiellement pour la prédiction de la solubi-

lité du paracétamol. Cependant, étant donné les erreurs induites par les modèles, l'utilisation de l'équation I.10 ne permet pas d'améliorer significativement les prédictions de solubilité.

Une explication de la sous-estimation de la solubilité dans les solvants organiques polaires peut être la suivante : comme le modèle ne prend pas en compte la structure spatiale des molécules, celui-ci a tendance à privilégier les interactions soluté-soluté aux interactions soluté-solvant et donc par ce biais à diminuer la solubilité prédite (l'état solide est donc favorisée par rapport à l'état liquide). En réalité, on peut s'attendre à ce que les diverses molécules de paracétamol ne puissent pas aussi aisément interagir entre elles, ou encore que des fortes interactions entre les principes actifs n'aboutissent pas à une cristallisation. La cause est sa structure complexe comparée aux molécules de solvants. Le paracétamol est une "grosse" molécule, elle est flexible et ses sites d'interaction peuvent être "cachés".

On peut chercher à rationaliser ce phénomène par les équations. En effet, la contribution enthalpique d'UNIFAC (équation I.43) s'exprime comme une comparaison entre l'état du mélange soluté/solvant et celui d'une solution de soluté pur. Plus Γ_k , coefficient d'activité du groupement fonctionnel k en solution, est important par rapport au Γ_k^i , coefficient d'activité de k dans le soluté i pur, plus le coefficient d'activité résiduel du groupement k sera grand. Si tel est le cas, la solubilité prédite est plus faible.

Cette situation se comprend en observant la partie $\ln \sum_m \Theta_m \Phi_{mk}$ de l'équation I.44. Cette partie est la seule qui peut prendre des valeurs négatives. Pour que le $|\Gamma_k|$ soit grand et l'emporte sur $|\Gamma_k^i|$, elle doit être très faiblement négative. Ce cas se produit principalement lorsque les interactions entre les groupements du soluté avec tous les autres en solution sont faibles en moyenne. C'est une situation fréquente en présence des solvants aprotiques apolaires. Par exemple, une interaction CH₃/COOH est très faible par rapport à une interaction COOH/CH₃. Or, on retrouve majoritairement des interactions CH₃/COOH entre un soluté et un solvant aprotique apolaire. C'est pourquoi on retrouve des interactions soluté-soluté plus fortes au niveau des groupements dans le terme $\Gamma_k^{(i)}$. Au final, cela aboutit à une relation $|\Gamma_k| > |\Gamma_k^i|$. La contribution enthalpique du coefficient d'activité ($\ln \gamma^R$) prend donc des valeurs positives, ce qui tend vers des solubilités plus faibles qu'idéalement.

Cette remarque semble pouvoir aussi s'adapter au cas de l'acide benzoïque. Cette molécule, qui comporte un groupement acide carboxylique et un groupement hydroxyle, est globalement plus soluble que le paracétamol. Cependant, sa solubilité dans les solvants organiques est à chaque fois sous-estimée par UNIFAC et (un peu moins) par UNIFAC modifié. Il semble donc que les interactions soluté-soluté soit surestimées et favorisées par rapport aux interactions soluté-solvant. Il manquerait donc à UNIFAC une prise en compte de la géométrie des molécules.

Si on observe enfin spécifiquement le comportement des deux modèles pour les solvants protiques polaires, l'explication précédente semble bien s'appliquer, notamment lorsque la température augmente. Ce phénomène peut se comprendre par l'aspect purement additif du modèle qui a pour conséquence de pouvoir difficilement décrire l'évolution des interactions (principalement les liaisons hydrogène) en fonction de la température. Cependant, pour des températures relativement faibles (autour de 20°C), les modèles présentent des résultats honorables, notamment du point de vue des ordres de grandeur. Cet aspect plus qualitatif est traité peu après.

Concernant la prédiction dans les alcools, les solubilités prédites ont des ordres de grandeur très proches (par exemple les solubilités du paracétamol dans le méthanol, l'éthanol,

le propanol et le butanol sont presque identiques). On peut supposer dans ce cas la prédominance des groupements hydroxyles (OH) sur les chaînes aliphatiques.

Enfin, les incertitudes sur les propriétés thermodynamiques des solides induisent des erreurs de 10% à 36% en fonction de l'écart type initial sur les paramètres d'entrée.

Interprétations qualitatives

D'un point de vue qualitatif, le modèle UNIFAC et sa version modifiée se montrent globalement fidèles aux valeurs expérimentales (voir les tableaux III.1 et III.2 au regard du tableau II.8). Les ordres de grandeur des solubilités et l'échelle de solubilité entre les solvants sont à peu près conservés. Dans le cas de l'ibuprofène, on retrouve presque à l'identique l'échelle de solubilité expérimentale. Dans le cas du paracétamol, certaines molécules posent problèmes, notamment le dichlorométhane, le chloroforme, ou encore les alcools. On remarque également des différences entre UNIFAC et UNIFAC modifié. Ce dernier tend à sous-estimer un peu plus les solubilités par rapport à la version originale. De manière générale, le cas du paracétamol, qui est relativement peu soluble, est difficile à modéliser par UNIFAC. Dans le cas des acides benzoïque et salicylique, les ordres de grandeur sont légèrement sous-estimés, mais les échelles de solubilité sont globalement conservées.

1.4 Conclusion

L'un des principaux défauts d'UNIFAC provient de son principe même. Cette méthode repose sur une estimation des interactions pair-à-pair purement additive. Dans cette configuration, il semble difficile de rendre compte de la dépendance en température des liaisons hydrogène. La géométrie des molécules n'étant pas prise en considération, la disposition des sites donneurs ou accepteurs d'électrons n'est pas représentée. Cette remarque est de première importance et justifie la qualité du modèle pour les molécules les plus simples, comme celles rencontrées en liquide-liquide ou liquide-vapeur. Dans ce cas, la géométrie des molécules importe moins ou peu. Pour des molécules de grande taille avec de nombreux et différents groupes fonctionnels, les sites susceptibles de former des liaisons fortes (hydrogène, voire dipôle-dipôle) peuvent être masqués par la structure du composé. UNIFAC semble donc avoir tendance à surestimer les interactions soluté-soluté (plus que les interactions soluté-solvant), et donc à sous-estimer les solubilités.

D'une certaine manière, les coefficients d'interaction binaire d'UNIFAC prennent en compte la température (équation I.45), mais cette relation n'est pas suffisante pour corriger les problèmes mentionnés précédemment.

Enfin, les modèles UNIFAC semblent bien modéliser les équilibres des principes actifs dans des solvants aprotiques apolaires, et sous-estimer la solubilité dans les solvants polaires. Les ordres de grandeur sont dans l'ensemble conservés et la dépendance en température est plutôt bonne en-dessous de 30°C.

Toutes ces observations font d'UNIFAC et UNIFAC modifié des modèles intéressants pour effectuer des évaluations rapides de solubilités de principes actifs dans des solvants organiques, à condition que tous les groupements fonctionnels des molécules soient présents dans la banque de données UNIFAC, et que les paramètres d'interaction binaire nécessaires existent également.

2 COSMO-SAC

Dans cette partie, COSMO-SAC est appliqué aux mêmes mélanges que dans le cas précédent. Dans un premier temps, la méthode utilisée pour appliquer cette méthode est brièvement présentée, puis les résultats sont montrés et analysés.

2.1 Méthode de calcul

Le modèle COSMO-SAC possède l'avantage de pouvoir être utilisé sans aucune donnée expérimentale, à l'exception d'un paramètre d'interaction (modèle prédictif, comme UNIFAC). Les seuls paramètres d'entrée de la méthode, outre les propriétés thermodynamiques, sont les profils σ des molécules. Ces derniers doivent être évalués préalablement suivant la méthode explicitée peu après.

Cependant, malgré le caractère prédictif du modèle, il existe, à l'image d'UNIFAC, un paramètre d'interaction issu de données expérimentales. Ce terme, le paramètre c_{hb} vu en paragraphe I.2.3.2, est déterminé par l'intermédiaire d'une régression sur des données d'équilibres liquide-vapeur et liquide-liquide. Sa valeur, donnée par Lin et Sandler (2002), est fixée pour l'utilisation du modèle et ne change plus. Son influence sur les résultats sera explicitée plus tard dans l'étude de COSMO-SAC.

Base de donnée VT

Comme expliqué au paragraphe I.2.3.2, les données principales qui permettent l'utilisation de ce modèle sont les profils σ . Pour les obtenir, les travaux de Mullins et coll. (2006, 2008) ont été repris. Ceux-ci sont regroupés au sein de deux bases de données : une base de données pour les solvants ou les molécules relativement simples (*VT-2005 Sigma Profile Database*), puis une deuxième base de données qui concerne plus principalement des produits solides reliés à l'industrie pharmaceutique et une trentaine de solvants (*VT-2006 Sigma Profile Database*). Celles-ci peuvent être trouvées sur le site de l'université polytechnique de Virginie (Virginia Polytechnic Institute and State University : <http://www.design.che.vt.edu/VT-Databases.html>). Elles rassemblent l'ensemble des profils σ des produits concernés, mais aussi les fichiers ".cosmo" issus des calculs de chimie quantique qui servent à l'établissement des profils (voir aussi annexe F). Ces fichiers correspondent à l'optimisation énergétique des molécules et présentent de nombreuses informations (nombre et valeurs des surfaces autour des molécules, densités surfaciques de charge,...) qui permettent de remonter à l'allure des profils σ . Cette possibilité sera notamment exploitée au chapitre V.

Écriture de l'algorithme

L'algorithme de calcul des équilibres liquide-solide par COSMO-SAC a été écrit en langage Fortran 90 et en Matlab (les programmes sont donnés en annexe 2). Les surfaces de Van der Waals nécessaires à l'évaluation du coefficient d'activité, étant la somme des surfaces de chaque segment, sont calculées à partir des σ - *profile*.

2.2 Résultats par COSMO-SAC

Les solubilités prédites par COSMO-SAC avec l'équation I.11 en fonction des solubilités expérimentales sont tracées sur la figure III.3.

De manière à comparer les ordres de grandeur des solubilités prédites aux ordres de grandeur expérimentaux, le tableau III.3 répertorie les logarithmes des solubilités prédites par COSMO-SAC avec l'équation I.11 :

TABLE III.3: Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par COSMO-SAC et l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques.

Ibuprofène		Paracétamol	
Solvant	ordre de grandeur	Solvant	ordre de grandeur
Heptane	[-3; -2, 5]	Dichlorométhane	[-6; -5]
Cyclohexane	[-2]	Chloroforme	[-5; -4]
Toluène	[-1, 5; -1]	Acétonitrile	[-3; -2, 5]
Chloroforme		Acétate d'éthyle	
Acétate d'éthyle	[-1; -0, 5]	Heptanol	
Octanol		Butanol	[-2, 5; -2]
Éthanol		Méthanol	
Isopropanol		Propanol	
Acétone		Dioxane	[-2; -1, 5]
		Éthanol	
		MEK	
		Acétone	
		DMSO	[> -1]
Acide benzoïque		Acide salicylique	
Solvant	ordre de grandeur	Solvant	ordre de grandeur
Heptane	[-5, 5; -5]	Hexane	[-6; -5]
Cyclohexane		Cyclohexane	
Hexane		Tétrachlorure de carbone	
Isopropanol	[-5; -4]	Xylène	[-4]
Tétrachlorure de carbone	[-4; -3]	Chloroforme	[-4; -3]
Benzène	[-3; -2]	Acide acétique	[-3; -2]
Acétonitrile	[-2; -1]	Acétonitrile	[-2; -1, 5]
Octanol	[-1; -0, 5]	Acétate d'éthyle	[-1, 5; -1]
Butanol		Méthanol	
Dioxane		Octanol	
Acétone		Éthanol	[> -1]
N-méthylpyrrolidone	[> -0, 5]	Acétone	
DMSO		MEK	

2.3 Interprétations

Interprétations quantitatives du modèle

Les résultats obtenus par le modèle COSMO-SAC sont globalement moins bons que pour les méthodes précédentes (UNIFAC et UNIFAC modifié). L'application de cette méthode mène, dans le cadre de cette étude, à des erreurs quadratiques moyennes (MSE) variant entre 1,14 et 25 avec l'équation I.11 en fonction de la molécule et des propriétés

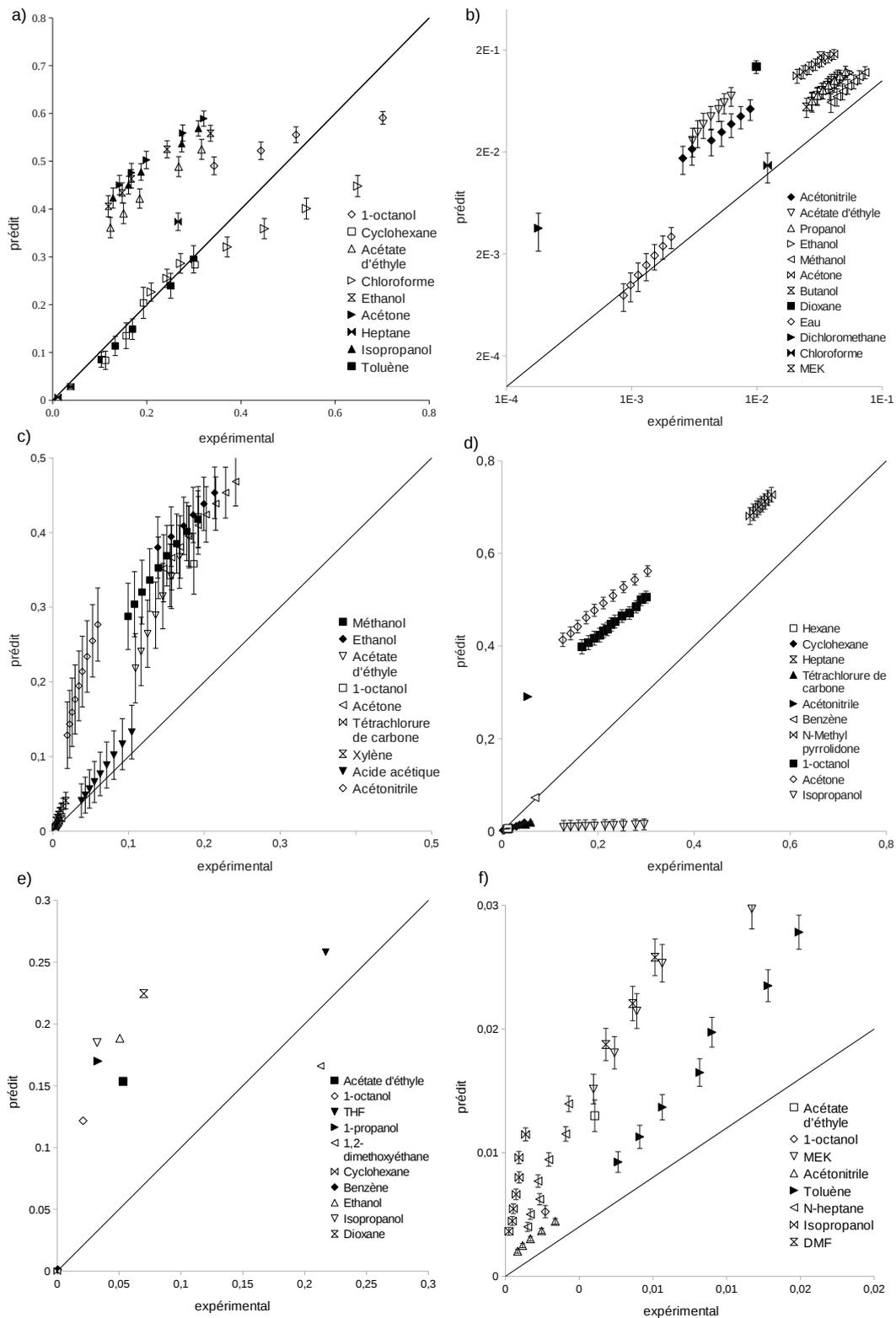


FIGURE III.3: Prédiction de COSMO-SAC pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide salicylique, d) l'acide benzoïque, e) l'acide 4-aminobenzoïque, et f) l'anthracène par l'équation I.11 en fonction des solubilités expérimentales.

thermodynamiques choisies (voir tableau III.9). Avec l'utilisation de l'équation I.10, l'erreur quadratique moyenne est comprise entre 1,31 et 309. De manière générale, le modèle COSMO-SAC ne donne pas des résultats quantitatifs probants pour la prédiction de solubilités. Comme précédemment, plus les solubilités sont faibles, moins le modèle est précis. Cependant, les ordres de grandeur les plus faibles observés correspondent bien aux cas de faibles solubilités expérimentales (ibuprofène dans l'heptane à faible température, paracétamol dans l'acétonitrile, acide salicylique dans le xylène ou le tétrachlorométhane, acide benzoïque dans l'hexane,... voir figure III.3 ou tableau III.3).

En revanche, COSMO-SAC se montre relativement précis pour prédire les solubilités dans des solvants apolaires aprotiques. Les prédictions dans l'heptane, le cyclohexane, l'hexane ou encore le benzène en attestent. À titre d'exemple, l'erreur quadratique moyenne dans le cas de l'ibuprofène dans le cyclohexane, le toluène et l'heptane est de 0,061.

Le modèle se révèle cependant assez peu précis dans le cas des solvants polaires, protiques/aprotiques, spécifiquement lorsque les solvants sont capables de former des liaisons hydrogène avec le soluté (alcools, esters, cétones...).

Plus généralement, deux problèmes d'importance sont perceptibles : la nette surestimation du modèle dans ses prédictions, et la dépendance en température au-delà de 30°C. L'ensemble des prédictions de COSMO-SAC présentent une solubilité entre 50% et 100% supérieure à celle observée expérimentalement. Même en prenant en compte l'incertitude de la méthode due aux imprécisions de mesure sur les propriétés thermodynamiques, la surestimation reste très nette. Il existe cependant des exceptions, comme les solubilités du paracétamol dans les alcools, l'acide benzoïque dans le tétrachlorométhane ou l'isopropanol. Celles-ci peuvent probablement s'expliquer par la prise en compte des liaisons hydrogène au sein du modèle.

Une interprétation peut rejoindre la réflexion menée sur UNIFAC. Dans le cas du modèle COSMO-SAC, il n'y a plus d'interactions "pair à pair", mais des interactions "segment à segment". Cependant, le modèle n'est pas bâti pour prédire spécifiquement des équilibres liquide-solide, et la forme que prennent les interactions entre les segments n'est pas optimisée. En effet, le terme empirique c_{hb} a été établi à partir de régressions des équilibres liquide-vapeur qui mettent en jeu des petites molécules organiques. La prédiction des équilibres liquide-solide pose le problème de la flexibilité des molécules et de l'accessibilité des sites d'interaction, notamment de la disponibilité pour la formation de liaisons H. En conséquence, les interactions solvant-soluté et soluté-soluté auront tendance à diminuer, de même que la solubilité. Ces observations permettent d'expliquer les surestimations du modèle. L'importance des liaisons hydrogène dans les prédictions n'est pas négligeable, et une étude plus approfondie sur leurs effets est proposée au paragraphe III.2.4.

Concernant la dépendance en température, le comportement observé est plutôt bon. Dans le cas de l'acide salicylique, un principe actif au comportement très spécifique posant un problème d'interactions intramoléculaires, l'influence de la température sur la solubilité est sous-estimée. Ensuite, de manière plus générale, la dépendance en température des solubilités dans les alcools ou le chloroforme montrent quelques signes de surestimation (alcools) ou de sous-estimation (chloroforme). Cependant, le modèle peut se montrer intéressant dans l'évaluation de la sursaturation, la force motrice de la cristallisation ($S = C/C^*$, lorsque l'on assimile l'activité à la concentration). Par exemple, pour le paracétamol dans le méthanol entre 30°C et 0°C, la sursaturation S expérimentale est d'environ 1,54, et la

sursaturation prédite de 1,50.

On notera dans cette étude que les prédictions utilisant l'équation I.10 n'ont pas été tracées, car l'apparition du terme ΔC_{pm} creuse encore plus l'écart de la surestimation du modèle.

Enfin, les incertitudes sur les propriétés thermodynamiques des solides induisent sur le modèle COSMO-SAC des écarts de 8% à 66% en fonction de l'importance de ces incertitudes (ici l'acide salicylique subit beaucoup d'imprécisions qui causent des erreurs relativement importantes).

Interprétations qualitatives

Du point de vue qualitatif, la comparaison entre le tableau II.8 et le tableau III.3, indique que les échelles de solubilité dans les différents types de solvants sont plutôt bien retranscrites. Les solvants apolaires aprotiques se retrouvent dans les minima de solubilité, contrairement aux composés polaires et/ou protiques. Les alcools apparaissent également parmi les solvants dans lesquels les principes actifs sont les plus solubles. Parmi les produits étudiés, le solvant présentant le plus d'incertitudes est indéniablement le chloroforme. Cependant, malgré la relative bonne représentation des échelles de solubilité pour les produits (notamment l'acide salicylique), les ordres de grandeur obtenus sont généralement deux fois supérieurs à ceux observés expérimentalement. Ils ne peuvent donc être utilisés comme référence pour des évaluations de solubilité.

2.4 Importance des liaisons H dans COSMO-SAC

Les paragraphes précédents ont pointé les problèmes de surestimation de la solubilité du modèle COSMO-SAC. Ce phénomène a été principalement imputé à l'importance des liaisons hydrogène au sein du modèle. Afin de rendre compte de cette interprétation, la méthode de calcul a été modifiée afin de faire disparaître la prise en compte des liaisons H dans les prédictions. Cette nouvelle condition dans le modèle se traduit par $c_{hb} = 0$. Les résultats obtenus de cette manière peuvent être observés sur la figure III.4. Celle-ci présente les prédictions du modèle pour le paracétamol dans le méthanol, l'éthanol et le propanol, en fonction de la température, avec et sans liaisons H. Les courbes prédites rejoignent les ordres de grandeur expérimentaux lorsque $c_{hb} = 0$. Ces résultats tendent donc à confirmer l'hypothèse précédente : c_{hb} étant régressé sur des équilibres liquide-vapeur, sa valeur est surestimée et ne peut être représentative des équilibres liquide-solide. Dans ce dernier cas, une partie des liaisons qui sont considérées en liquide-vapeur doit être ignorée, car ces liaisons ne se créent pas nécessairement (molécules complexes et flexibles, sites inaccessibles...).

2.5 Conclusion

Le modèle COSMO-SAC présente dans son fonctionnement même des avantages indéniables. Le modèle prend en compte la géométrie des molécules, les isomères, et est, à l'exception de quelques paramètres, totalement prédictif. Cependant, bien que la représentation des molécules dans cette méthode apparaisse comme un atout, les résultats obtenus ne sont pas assez précis pour le rendre utilisable dans la pratique pour le dimensionnement de procédés de cristallisation, voire pour réaliser un "screening" de solvants. Même pour

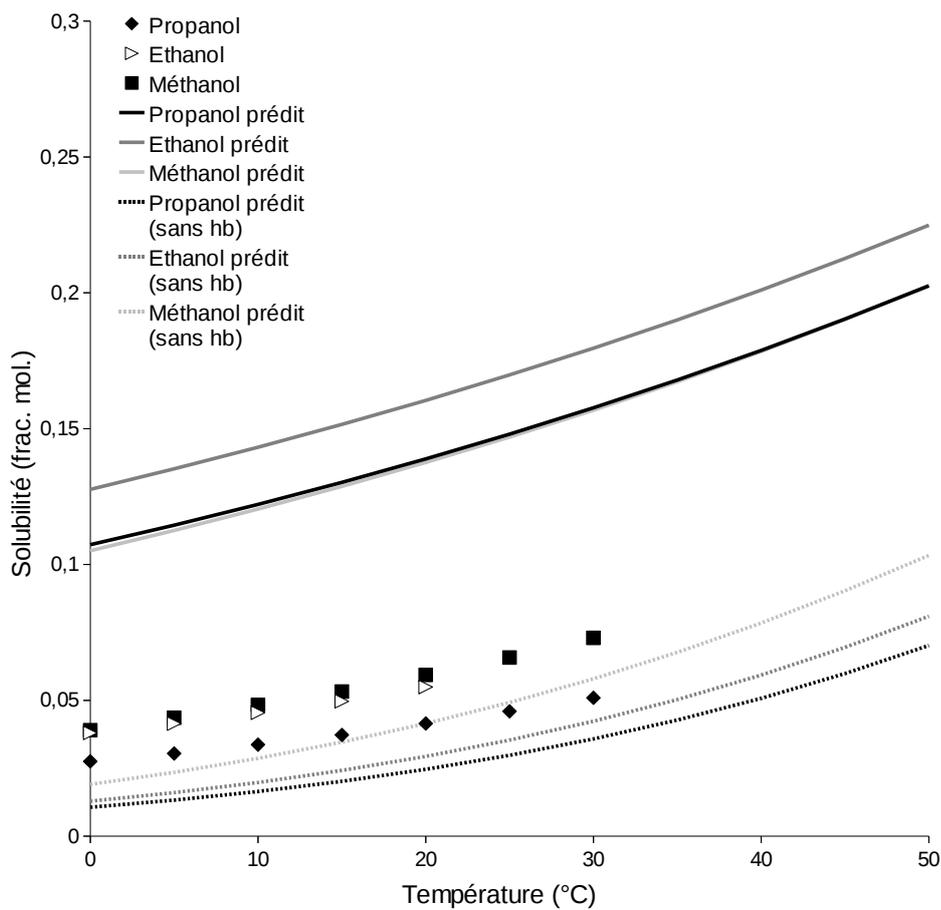


FIGURE III.4: Solubilités prédites par COSMO-SAC du paracétamol dans l'éthanol, le propanol et le méthanol avec l'équation I.11 en prenant en compte les liaisons hydrogène (lignes remplies), et sans cette prise en compte (lignes pointillées) en fonction de la température.

évaluer rapidement des équilibres, son usage est limité aux composés les plus simples. Les solubilités prédites sont très généralement surestimées, parfois de manière importante (environ deux fois supérieures).

Malgré tout, la dépendance en température du modèle reste convenable pour l'évaluation de sursaturations, et le modèle permet d'identifier les solvants dans lesquels les solutés ne sont presque pas solubles (à défaut de pouvoir donner un ordre de grandeur correct dans ces cas là).

3 NRTL-SAC

3.1 Méthode de calcul

La méthode NRTL-SAC a été codée en langage Matlab (code donné en annexe 5). Ce langage a été choisi pour ses nombreuses fonctions, notamment les fonctions de régressions non linéaires. Ces dernières ne sont pas utiles pour le calcul des solubilités à proprement dit, mais pour l'établissement des segments qui décrivent les molécules dans le modèle. Dans le paragraphe suivant est décrite l'estimation des valeurs prises par les segments.

3.1.1 Choix et calcul des paramètres NRTL-SAC (segments)

On retrouve dans la littérature diverses valeurs de pondération pour les caractères hydrophile, polaire attracteur et répulsif, et hydrophobe des molécules étudiées. Le tableau III.4 présente les valeurs des segments de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque évaluées par Chen et Song (2004, 2005); Chen et Crafts (2006) et Mota et coll. (2009). Ces nombres sont issus de régressions sur des mesures expérimentales et dépendent directement de ces valeurs, de l'équation d'équilibre choisie et des propriétés thermodynamiques utilisées.

En théorie, les quadruplets utilisés dans les prédictions devraient être employés dans les mêmes conditions que celles qui ont permis leur détermination (équation d'équilibre et propriétés thermodynamiques). Cependant, on utilisera, entre autres, dans cette étude des quadruplets issus de la littérature. Cela permet de juger la qualité du modèle dans ce type d'utilisation (propriétés thermodynamiques éventuellement différentes, équation d'équilibre...). En plus de cette utilisation, et afin d'utiliser le modèle plus rigoureusement et d'étudier la sensibilité de NRTL-SAC vis-à-vis des quadruplets, de nouvelles valeurs ont été calculées. On a donc effectué une, voire plusieurs, nouvelles régressions sur des données expérimentales. Ces données sont issues des valeurs de solubilités présentées en II.1.2.

L'ensemble des pondérations calculées pour les segments est illustré dans le tableau III.4. La méthode employée pour le calcul est une régression par la fonction *lsqnonlin*, pour *least square non linear*, de Matlab. C'est une méthode de régression par minimisation des moindres carrés. Si on appelle f la fonction :

$$f(X) = \frac{\ln(x_{exp}) - \ln(x_{pred})}{\sqrt{n}} \quad (\text{III.1})$$

avec n le nombre de points sur lesquels on opère la régression, et X le vecteur contenant les valeurs des segments à optimiser. La minimisation s'écrit :

$$\min_X \|f(X)\|_2^2 = \min_X (f_1(X)^2 + f_2(X)^2 + \dots + f_n(X)^2) \quad (\text{III.2})$$

Les erreurs de régression obtenues, les $\min_X \|f(X)\|_2^2$ trouvées, appelées *rms* (pour *root mean square error*), sont également notées dans le tableau III.4.

Le tableau III.4 répertorie à la fois les valeurs obtenues des segments, mais aussi, pour ceux calculés dans ces travaux, les solvants considérés pour la régression. En plus de ces valeurs figurent aussi la racine de l'erreur quadratique moyenne (*rms*) et le nombre de solvants utilisés. On précise qu'un seul point de solubilité par solvant, à température ambiante, est pris en compte.

Dans le cas de l'ibuprofène, deux régressions ont été effectuées : une régression sur 6 solvants classiques qui représentent tous les comportements (voir aussi tableau H.1 dans l'annexe H). La seconde régression des segments de l'ibuprofène a été effectuée sur tous les solvants considérés pour l'ibuprofène sur la figure III.1.

Pour le paracétamol, il y a trois régressions proposées dans le tableau III.4. Une première en prenant en compte un point d'équilibre dans une grande partie des solvants considérés dans cette étude. Les deux autres ont été effectuées en prenant en compte des points de solubilité dans six solvants. Ces six solvants sont les mêmes dans les deux situations, à l'exception du chloroforme dans un cas et du MEK dans l'autre. Ce choix s'est porté sur le problème que peut représenter le chloroforme dans l'optimisation des valeurs des segments. En effet, ce dernier a un comportement particulier qui peut induire des erreurs de régression plus importantes, notamment sur les cinq autres équilibres de l'optimisation. Par ailleurs, plus il y a de points d'équilibre dans l'optimisation, plus les risques d'erreur sont importants (voir les *rms* dans le tableau III.4).

Enfin, pour les quatre molécules restantes, des régressions sur cinq ou six solvants ont été réalisées.

Le choix des points de solubilité pour établir les pondérations des segments des solutés est une tâche délicate. Le nombre de possibilités est très important, tout comme les résultats qui les accompagnent. Comme ce sera vu dans le paragraphe suivant, les valeurs en X , Y^- , Y^+ et Z ont une réelle influence sur les prédictions du modèle, et il est nécessaire de choisir les points expérimentaux à leur origine avec beaucoup de précautions. Une réflexion sur la méthode de calcul des valeurs des segments sera développée au paragraphe III.3.4.

3.1.2 Influence des segments sur les prédictions du modèle

Le point sensible de l'utilisation de NRTL-SAC provient des segments qui représentent les molécules. Ce sont les seules données d'entrée du modèle, outre les propriétés thermodynamiques. Or, en fonction du choix des données expérimentales qui servent à établir les valeurs des segments, le quadruplet (X , Y^- , Y^+ et Z) sera lui-même différent. Afin d'illustrer l'influence de ce dernier sur les prédictions du modèle, la figure III.5 présente la solubilité prédite du paracétamol dans l'éthanol en fonction de la température pour divers quadruplets. Dans cet exemple, à 25°C, la solubilité varie de 0,037 à 0,057 (en fraction molaire), soit une variation d'environ 50%. Bien entendu, il est nécessaire de prendre en compte l'erreur du modèle elle-même due aux incertitudes sur les propriétés thermodynamiques, mais ce simple exemple démontre toute l'importance à accorder à la phase de choix des solvants pour la régression des paramètres du modèle.

Ce phénomène peut poser le problème de la pertinence des valeurs des segments issus de la littérature. En effet, il est important de connaître en détail la méthode et les données qui ont servi à leur calcul (données de solubilité expérimentales, équation d'équilibre uti-

TABLE III.4: Segments NRTL-SAC pour ΔC_{pm} négligé (équation I.11).

Produit	X	Y-	Y+	Z	rms	nombre de solvants
Ibuprofène Chen et Song (2005)	1,038	0,051	0,028	0,318	1,055	19
Ibuprofène (1)*	0,507	0,297	0,350	0	0,005	6
Ibuprofène (2)†	0,484	0	0,267	0,210	0,0188	9
Paracétamol Chen et Crafts (2006)	0,498	0,487	0,162	1,270	-	8
Paracétamol Mota et coll. (2009)	0,416	0,016	0,168	1,86	-	5
Paracétamol (1)*	0,265	0,576	0,668	0,717	0,029	6
Paracétamol (2)°	0,369	0,618	0,521	1,095	0,859	14
Paracétamol (3)•	0,275	1,036	1,159	0,777	0,033	6
Acide salicylique Chen et Song (2005)	0,726	0,176	0	0,749	0,774	18
Acide salicylique (1)°	0,911	1,762	0,129	0,329	0,182	6
Acide salicylique (2)⊗	1,006	2,29	0	0,451	0,0617	6
Acide benzoïque Chen et Song (2004)	0,524	0,089	0,45	0,405	0,160	7
Acide benzoïque Chen et Song (2005)	0,494	0	0,336	0,468	0,292	26
Acide benzoïque (1)‡	0,576	0	0,121	0,543	0,144	6
Acide 4-aminobenzoïque (1)**	0	0	4,229	2,321	0,222	5
Anthracène (1)††	1,486	0	0	0,564	0,180	5

* dans : acétone, cyclohexane, chloroforme, éthanol, octanol et acétate d'éthyle à 30°C
† dans tous les solvants considérés sur la figure II.7 à 30°C
* dans : acétone, acétate d'éthyle, chloroforme, toluène, éthanol et eau à 30°C
° dans tous les solvants considérés sur la figure II.7 à 30°C
• dans : éthanol, propanol, acétone, MEK, eau et toluène à 30°C
◊ dans : éthanol, acétate d'éthyle, cyclohexane, acétone, acétonitrile et xylene à 30°C
⊗ dans : éthanol, acétate d'éthyle, acétone, xylene, acétonitrile et eau à 30°C
‡ dans : cyclohexane, acétonitrile, 1-butanol, benzène, n-méthyl pyrrolidone et eau, à 30°C
** dans : acétate d'éthyle, éthanol, diméthoxyéthane, thf et dioxane, à 30°C
†† dans : heptane, acétonitrile, 1-octanol, MEK, acétate d'éthyle, toluène et dmf à 30°C

lisée, propriétés thermodynamiques,...). Notamment, les données de solubilité expérimentales utilisées doivent être fiables. Si la méthode d'obtention des quadruplets n'est pas claire, l'utilisation du modèle peut rapidement devenir délicate.

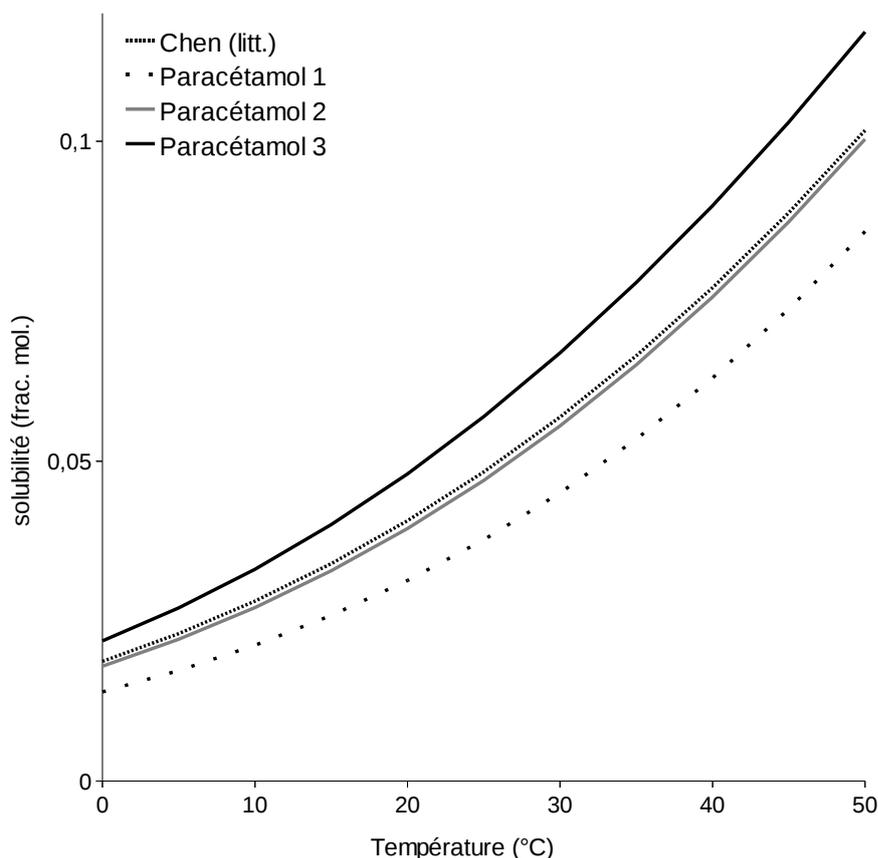


FIGURE III.5: Solubilités prédites par NRTL-SAC du paracétamol dans l'éthanol en fonction de la température en utilisant l'équation I.11 et quatre quadruplets différents pour représenter le paracétamol.

3.2 Résultats par NRTL-SAC

Les prédictions de NRTL-SAC à partir des segments issus de la littérature en fonction des données expérimentales avec l'équation I.11 sont illustrées sur la figure III.6. Les prédictions à partir des pondérations issues de régressions de ces travaux sont traités sur la figure III.7. Enfin, les ordres de grandeur des solubilités dans le premier cas sont répertoriés dans le tableau III.5, et dans le deuxième cas dans le tableau III.6.

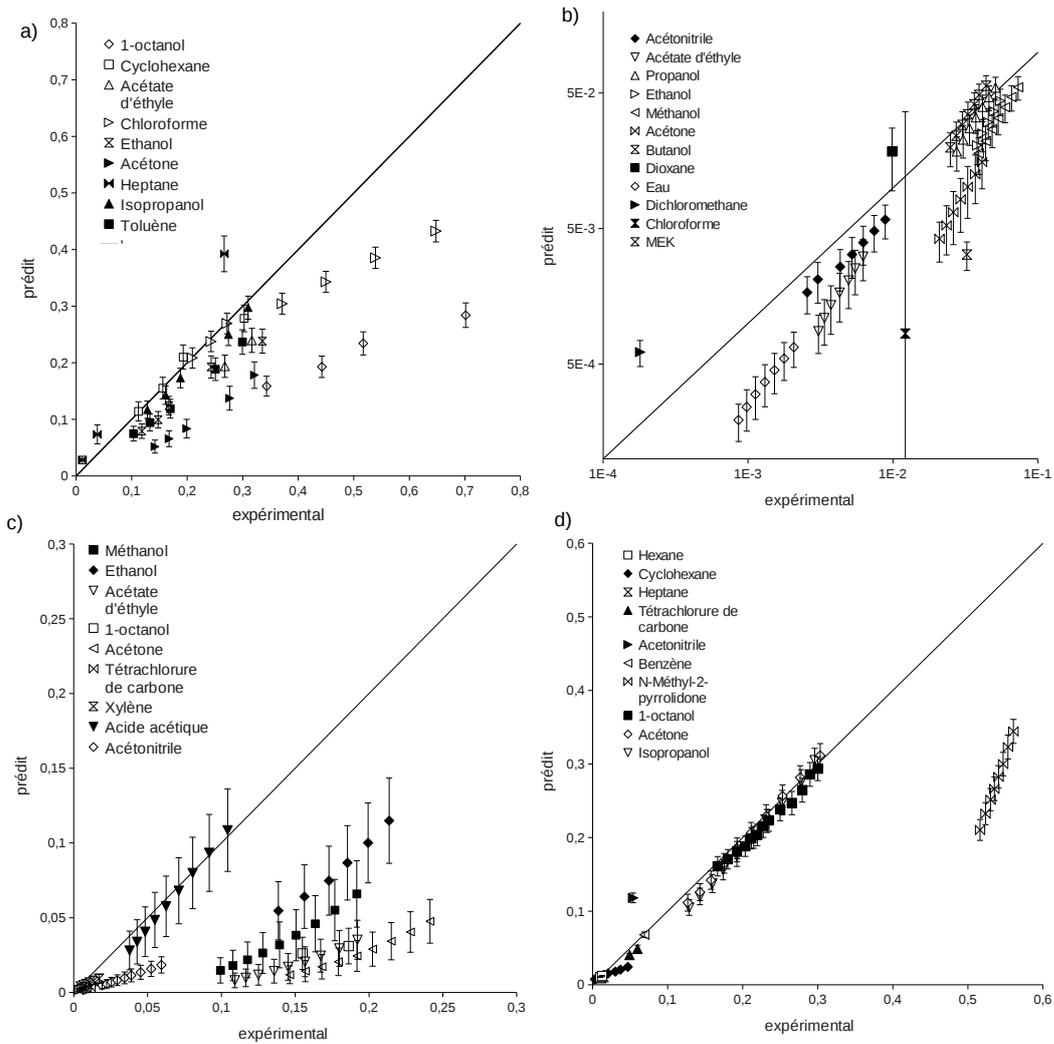


FIGURE III.6: Prédiction de NRTL-SAC pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide salicylique, et d) l'acide benzoïque par l'équation I.11 en utilisant des segments issus de la littérature en fonction de la solubilité expérimentale.

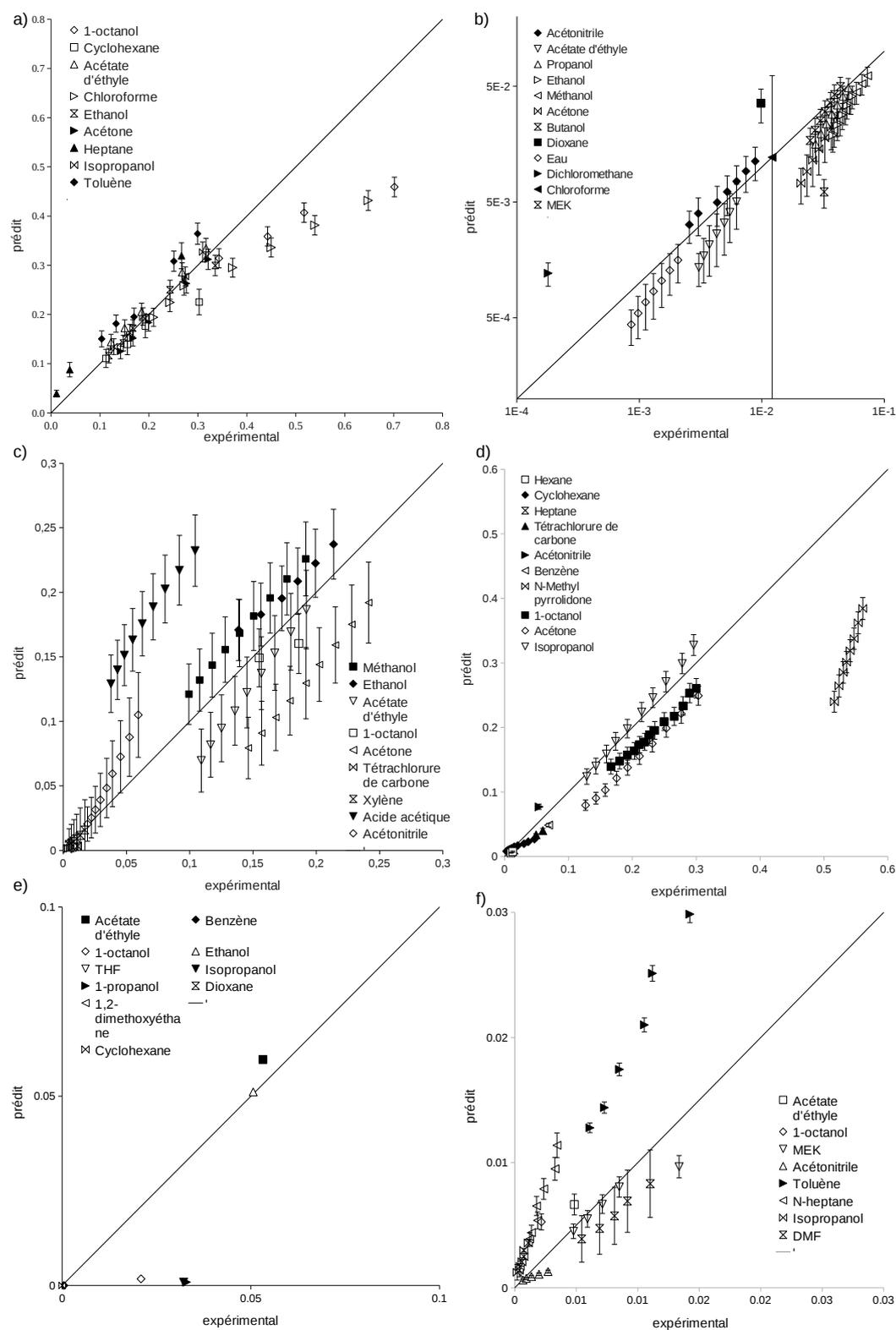


FIGURE III.7: Prédications de NRTL-SAC pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide salicylique, d) l'acide benzoïque, e) l'acide 4-aminobenzoïque, et f) l'antracène par l'équation I.11 en utilisant des segments issus de cette étude (ibuprofène 1, paracétamol 2, acide salicylique 1 et acide benzoïque 1) en fonction de la solubilité expérimentale.

TABLE III.5: Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par NRTL-SAC et l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques en utilisant des segments de la littérature.

Ibuprofène		Paracétamol	
Solvant	ordre de grandeur	Solvant	ordre de grandeur
Heptane	[-2]	Dichlorométhane	[-8; -7]
Acétone	[-2; -1, 5]	Chloroforme	
Cyclohexane		Acétate d'éthyle	[-6; -5]
Toluène		MEK	
Octanol		Acétonitrile	
Éthanol		Acétone	[-5; -4]
Acétate d'éthyle		Dioxane	
Isopropanol	[-1, 5; -1]	Propanol	[-3; -2, 5]
Chloroforme	[3, 10 ⁻¹ ; 4, 10 ⁻¹]	Méthanol	
		Butanol	
		Éthanol	
		DMSO	[-2, 5; -2]
Acide benzoïque		Acide salicylique	
Solvant	ordre de grandeur	Solvant	ordre de grandeur
Heptane	[-5; -4]	Hexane	[-8; -7]
Hexane		Cyclohexane	
Cyclohexane		Tétrachlorure de carbone	[-7; -6]
Tétrachlorure de carbone	-3	Xylène	[-6; -5]
Benzène	[-2, 5; -2]	Acétonitrile	[-4; -3]
Acétonitrile		MEK	
Butanol	[-2; -1, 5]	Acétate d'éthyle	
Octanol		Acétone	[-4; -3]
Isopropanol		Octanol	
Acétone		Méthanol	
Dioxane	[-1, 5; -1]	Acide acétique	[-3; -2]
N-méthyl pyrrolidone		Éthanol	
DMSO	[> -1]	Chloroforme	

TABLE III.6: Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par NRTL-SAC et l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques en utilisant les mêmes segments que la figure III.7 .

Ibuprofène (2)		Paracétamol (2)	
Solvant	ordre de grandeur	Solvant	ordre de grandeur
Heptane	-2	Dichlorométhane	[-7; -6]
Cyclohexane		Acétate d'éthyle	[-6; -5]
Éthanol	[-1, 5; -1]	MEK	
Toluène		Acétonitrile	[-5; -4]
Acétone		Chloroforme	
Isopropanol		Acétone	[-4; -3]
Acétate d'éthyle		Dioxane	
Chloroforme		Propanol	[-3]
Octanol		Butanol	
		Éthanol	[-3; -2, 5]
		Méthanol	
		DMSO	[-2, 5; -2]
Acide benzoïque (2)		Acide salicylique	
Solvant	ordre de grandeur	Solvant	ordre de grandeur
Heptane	[-4, 5; -4]	Hexane	[-9; -8]
Cyclohexane		Cyclohexane	[-8; -7]
Hexane		Tétrachlorure de carbone	[-6; -5]
Tétrachlorure de carbone	[-4; -3]	Xylène	[-5; -4]
Benzène	[-3; -2]	Acétonitrile	[-4; -3]
Acétonitrile		Acétate d'éthyle	[-3; -2]
Acétone	[-2; -1, 5]	Acétone	
Octanol		MEK	
Dioxane		Méthanol	[-2; -1, 5]
Butanol		Octanol	
Isopropanol		Acide acétique	
N-méthyl pyrrolidone	[-1, 5; -1]	Éthanol	
DMSO	[> -1]	Chloroforme	

3.3 Interprétations

Interprétations quantitatives du modèle

On notera en préambule aux interprétations, que les résultats de NRTL-SAC avec l'équation d'équilibre rigoureuse I.10 ne sont pas observables dans ce manuscrit. La raison première provient essentiellement du caractère semi-predictif du modèle. En effet, les erreurs qui peuvent être induites par le choix de l'équation d'équilibre sont absorbées dans les paramètres du modèle, qui sont déterminés à partir de points expérimentaux. Seule la dépendance en température pourrait être affectée par le choix de l'équation, mais dans la pratique ce n'est pas vraiment le cas.

D'un point de vue quantitatif, l'erreur quadratique moyenne du modèle varie entre 0,107 et 409 (3,63 si on néglige les équilibres dans le chloroforme ou le dichlorométhane). L'utilisation des segments issus de la littérature permet de bons résultats (de 0,107 à 125, ou 0,451 sans le chloroforme), malgré le fait que les propriétés thermodynamiques utilisées ne soient probablement pas les mêmes à la base. Comme pour les modèles précédents, les incertitudes sur les paramètres d'entrée se font ressentir sur les solubilités prédites (de 9% à 63% d'erreur avec une limite haute due aux imprécisions sur l'acide salicylique).

On remarque à partir des figures III.6 et III.7, et du tableau III.9 que les segments utilisés pour les prédictions influencent grandement les résultats, ce qui n'est pas étonnant pour un modèle semi-prédictif. La difficulté dans l'utilisation du modèle est le choix du meilleur quadruplet.

Plus particulièrement, on retrouve dans NRTL-SAC une bonne description des équilibres liquide-solide dans les solvants organiques les plus simples (apolaires aprotiques : heptane, cyclohexane, hexane,...). Dans le cas des solvants polaires et/ou protiques, la facette semi-prédictive du modèle, via la représentation en segments, fait qu'il est difficile d'interpréter les erreurs sur la précision du modèle. La critique la plus évidente est la question de la pertinence du modèle pour représenter les molécules.

Les figures III.6 et III.7 montrent que la dépendance en température du modèle n'est pas tout à fait fidèle à ce qui est constaté expérimentalement. Elle peut être surestimée (paracétamol, acide salicylique avec le quadruplet n°1), comme sous-estimée (acide salicylique avec des segments de la littérature). L'influence des segments sur la qualité de la dépendance en température de la solubilité est une remarque importante, car elle souligne d'autant plus la sensibilité du modèle aux valeurs des quadruplets. On peut donc conclure que l'aspect semi-prédictif du modèle impacte directement la prise en compte de la température, bien que cette dernière n'apparaisse à aucun moment dans les calculs (à l'exception de l'équation d'équilibre).

Interprétations qualitatives

D'un point de vue qualitatif, la comparaison entre les tableaux II.8 et III.5/III.6 permet de mettre en valeur la relative fiabilité du modèle pour les ordres de grandeur et les échelles de solubilité entre les solvants. Les solubilités prédites dans les solvants aprotiques apolaires sont faibles. Les solubilités dans les solvants protiques sont parmi les plus hautes, souvent supérieures à celles dans les solvants polaires aprotiques (à quelques exceptions près : chloroforme, dioxane, DMSO). Cet ordre est semblable à ce qui est observé expérimentalement, abstraction faite des solubilités dans l'acétone, qui sont généralement impor-

tantes, de l'acide benzoïque dans le dioxane et du paracétamol dans le DMSO. On remarquera enfin que, globalement, les ordres de grandeur dans les solvants les plus solubles sont sous-estimés.

3.4 Proposition d'une méthodologie pour le calcul des segments

Parmi les difficultés soulevées dans l'utilisation de NRTL-SAC, le calcul des valeurs des segments est indéniablement le point sensible. Pour rappel, dans NRTL-SAC, les molécules de soluté sont représentées par quatre nombres qui représentent leur comportement moyen en solution suivant quatre critères (hydrophobie, hydrophilie et caractère polaire répulsif ou attracteur). Dans ce paragraphe, une piste pour déterminer de façon optimale les pondérations des segments est proposée.

3.4.1 Précautions préliminaires

L'idée initiale pour choisir les solvants sur lesquels on base la régression des valeurs en X , Y^- , Y^+ et Z est de prendre des solvants dont les comportements sont variés. Pour cela, une attention particulière doit être portée sur le tableau H.1 situé en annexe. Sans cette précaution, une première impression risque d'être la suivante : pour obtenir de bons résultats dans les alcools pour un produit X , il suffit d'opérer la régression sur des données de solubilité dans des alcools. Or, cette règle ne s'applique pas concrètement. Pour constater cette dernière affirmation, un calcul des segments du paracétamol à partir de deux points dans le propanol et le 1-butanol a été réalisé. Le quadruplet obtenu n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats dans les alcools que le quadruplet 3 du tableau III.4. Les valeurs des segments du propanol et du butanol indiquent que les alcools ont un comportement à la fois hydrophobe (X) et hydrophile (Z). Cependant, la pondération associée à ces deux parties n'est pas la même d'un alcool à l'autre, et parfois même de manière significative ($X = 0,414$ pour le butanol et $0,088$ pour le méthanol). Les segments calculés dans cette situation ne peuvent donc pas s'adapter à tous les types d'alcools, et mieux vaut alors prendre en compte de nombreux types de solvants pour améliorer la représentation générale du soluté.

Enfin, le fait de faire une régression sur deux solvants à deux températures a pour effet de donner deux fois plus d'importance à chaque point et, a priori, de limiter la bonne représentation finale du soluté.

3.4.2 Une méthode de choix

Dans l'objectif de sélectionner les solvants qui permettront la meilleure représentation du soluté étudié, une solution intuitive est de répertorier des nombreuses données de solubilité dans un grand nombre de solvants et de baser sur ces points le calcul des $[X Y^- Y^+ Z]$. Dans ce travail, on propose de choisir judicieusement les solvants de telle sorte que chacun des quatre comportements soit représenté avec une égale importance.

La méthodologie pour aboutir à ce choix est décrite par l'équation suivante :

$$\sum_i X_i = \sum_i Y_i^+ = \sum_i Y_i^- = \sum_i Z_i \quad (\text{III.3})$$

avec i l'indice du solvant. Cette équation signifie que, lorsque l'on fait la somme des contributions de chaque solvant pour chacun des quatre comportements, ces derniers sont représentés avec la même pondération. Par exemple, dans l'idéal, la régression devrait s'effectuer sur quatre solvants ayant chacun un comportement unilatéral différent des autres : un solvant étant représenté par [1 0 0 0], un autre par [0 1 0 0],...

Dans la pratique, à part l'eau ([0 0 0 1]), il est difficile de trouver de tels solvants, et il est donc nécessaire de trouver un ensemble de molécules qui se rapproche au plus de l'équation III.3.

Afin d'établir cette liste de solvants, une méthode numérique d'optimisation à l'aide de la version 23.6.5 du logiciel GAMS a été mise en place. Les règles fixées pour le calcul sont les suivantes :

$$\left\{ \begin{array}{l} -\epsilon \leq \sum_i^n X_i y(i) - \sum_i^n Y_i^- y(i) \leq \epsilon \\ -\epsilon \leq \sum_i^n X_i y(i) - \sum_i^n Y_i^+ y(i) \leq \epsilon \\ -\epsilon \leq \sum_i^n X_i y(i) - \sum_i^n Z_i y(i) \leq \epsilon \\ \sum_i y(i) \geq 4 \end{array} \right\} \quad (\text{III.4})$$

où les X_i , Y_i^- , Y_i^+ et Z_i sont les valeurs des segments du solvant i , n l'ensemble des solvants du tableau H.1, ϵ l'erreur souhaitée sur les sommes des pondérations et y une fonction qui peut prendre la valeur 0 ou 1. C'est cette dernière fonction qui est optimisée par les calculs afin de satisfaire les conditions précédentes.

Par exemple, en fixant l'erreur ϵ à 0,002 et en forçant l'utilisation de l'eau, l'optimisation donne un total de dix molécules : chloroforme, 1,2-dichloroéthane, 1,4-dioxane, éthanol, formamide, acide formique, isobuthylalcool, nitrométhane, 1-propanol et eau. Cette solution n'a pas pu être testée à cause du manque de données expérimentales disponibles dans les solutés considérés.

En ne prenant en compte que les solvants dans lesquels des données sont accessibles dans la littérature, et en fixant ϵ à 0,04, treize composés sont mis en évidence : l'éthylène glycol, le méthanol, le 1-pentanol, le 1-propanol, le 1-octanol, l'éthanol, le dichlorométhane, le THF, le DMSO, l'acétone, le formamide, le toluène et l'eau.

Si on prend l'exemple du paracétamol, pour lequel les données sont connues, la régression dans ces solvants aboutit à un rms de 0,614 et au quadruplet [0,457 1,017 0,645 1,230]. Par comparaison avec les études précédentes, l'erreur quadratique moyenne obtenue est de 2,30. La valeur relativement élevée provient des erreurs sur le dichlorométhane (3,40), le chloroforme (8,86) et le 1,4-dioxane (6,08). Sans ces dernières molécules, l'erreur descend à 0,151. La figure III.8 représente les prédictions plutôt satisfaisantes issues de ce calcul.

L'intérêt de ce travail sur les valeurs des segments est de représenter la molécule par la description NRTL-SAC de la manière la plus juste possible. Par conséquent, même si l'erreur quadratique moyenne est du même ordre, voire inférieure, à celles obtenues avec les autres quadruplets, la méthode devrait fournir de meilleurs résultats de manière générale dans tout type de solvant. Un indice qui tend à le démontrer est le rms plutôt faible issu de la régression (0,614) alors que de nombreux points ont été pris en considération dans une grande variété de solvants.

Pour conclure sur cette partie, on peut supposer que l'incapacité du modèle à obtenir un quadruplet avec un rms très faible, alors que les points pris en considération rendent compte des quatre comportements de manière égale, traduit les lacunes de la méthode. Si NRTL-

SAC représenterait correctement les molécules, il existerait, pour chacune d'entre elles, un quadruplet qui la représenterait justement. La méthode est donc intéressante, mais imparfaite dans son approche.

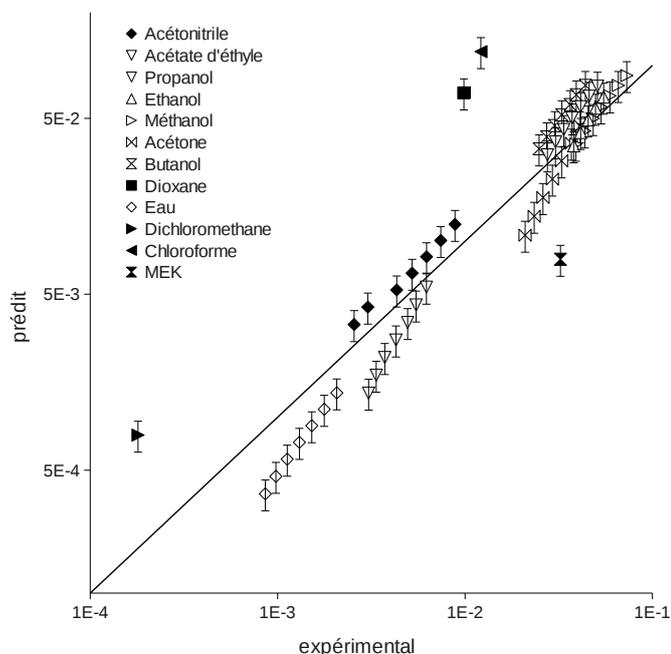


FIGURE III.8: Prédications de la solubilité du paracétamol par NRTL-SAC avec des valeurs de segment issues de l'optimisation par le logiciel GAMS en fonction de la solubilité expérimentale.

3.5 Conclusion

La méthode NRTL-SAC possède l'avantage de donner des prédictions quantitatives plutôt bonnes par sa nature semi-empirique. Les ordres de grandeur sont bien rendus par le modèle, quoiqu'un peu sous-estimés, et les échelles de solubilité plutôt fidèles. Cependant, la méthode est trop dépendante de ses paramètres d'entrée, notamment des quadruplets qui représentent les molécules. Cette dépendance pose deux principaux problèmes :

- la difficulté à établir ou choisir les quadruplets,
- la pertinence de la représentation des molécules de cette manière.

Dans le paragraphe précédent, on suggère d'établir les quadruplets en effectuant des régressions sur des points dans le chloroforme, le 1,2-dichloroéthane, le 1,4-dioxane, l'éthanol, le formamide, l'acide formique, l'isobuthylalcool, le nitrométhane, le 1-propanol et l'eau. Le résultat devrait a priori représenter au mieux le comportement du soluté.

Enfin, NRTL-SAC semble applicable pour donner une estimation rapide de la solubilité, mais risque de ne pas être suffisamment fiable au-delà, que ce soit pour des résultats quantitatifs ou une évaluation de la sursaturation.

4 PC-SAFT

4.1 Méthode de calcul

La méthode PC-SAFT a été utilisée à l'aide du logiciel *MAPS* (Material and Processes Simulations) de *Scienomics*. Ce dernier rend le modèle plutôt simple d'utilisation, mais ne permet pas de rentrer dans les subtilités du code. En effet, le logiciel étant propriétaire, le code est fermé.

Pour utiliser le modèle, on rappelle qu'il faut établir un certain nombre de paramètres pour représenter les molécules de soluté :

- m_i , le nombre de segments de la chaîne du composé i
- σ'_i , le diamètre du segment du composé i (indépendant de la température),
- ϵ_i , le paramètre d'énergie de dispersion du composé i ,
- deux termes associatifs ("cross-association") : $\epsilon^{A_i B_i} / k$ et $k^{A_i B_i}$.

La détermination préalable de ces paramètres pour les solutés se fait par une régression sur des données expérimentales de solubilités. Le logiciel *MAPS* propose une interface avec plusieurs solvants pour effectuer cette régression. Pour que le calcul soit représentatif, il faut au moins un solvant hydrophile, un solvant hydrophobe et deux solvants polaires. Dans cette étude, on fait le choix de tester le modèle en mode prédictif. On fixe donc le terme de correction k_{ij} à zéro. On note que les termes de volumes d'association, $k^{A_i B_i}$, sont fixés à la valeur arbitraire de 0,01, Spyriouni et coll. (2011) ayant montré que leur influence est négligeable pour la prédiction de solubilités. Il reste donc quatre paramètres à déterminer.

Les solvants retenus pour la régression sont : l'heptane, l'eau, le toluène, l'acétonitrile, l'éthanol et le méthanol. Pour chaque soluté, la meilleure régression a été retenue. Les données de solubilité utilisées ont été prises à température ambiante, et les propriétés thermodynamique des solides correspondent aux valeurs présentées au tableau II.3. La liste des paramètres obtenus se trouve sur le tableau III.7.

TABLE III.7: Paramètres PC-SAFT pour l'ibuprofène, le paracétamol, les acides salicylique, benzoïque et 4-aminobenzoïque et l'anthracène.

Produit	m_i	σ'_i [Å]	ϵ_i/k [K]	$\epsilon^{A_i B_i} / k$ [K]	MSE
Ibuprofène*	3,69123	3,96168	900,90251	900,90251	0,0768
Paracétamol*	1,5357	4,37489	358,55514	1975,5077	0,2984
Acide salicylique†	1,59592	4,67170	338,48213	1737,82	0,5684
Acide benzoïque•	2,70197	3,33928	257,32480	1142,1266	0,1156
Acide 4-aminobenzoïque◊	4,71178	4,08232	399,23492	1883,3639	0,0189
Anthracène◊					

* dans l'eau, l'éthanol, le toluène et l'heptane * dans l'eau, l'acétonitrile, le toluène et l'éthanol
 • dans l'acétonitrile, l'eau, l'éthanol et l'heptane † dans l'acétonitrile, l'eau, l'éthanol et le cyclohexane
 ◊ dans l'eau, l'éthanol, l'heptane et le méthanol ◊ dans l'eau, l'acétonitrile, l'éthanol et le toluène

4.2 Résultats et interprétations

Les prédictions de PC-SAFT en fonction des données expérimentales, en utilisant l'équation I.11, sont illustrées sur la figure III.9. Ces résultats se basent sur les paramètres détaillés dans le paragraphe précédent et listés dans le tableau III.7. Les ordres de grandeur des solubilités sont répertoriés dans le tableau III.8.

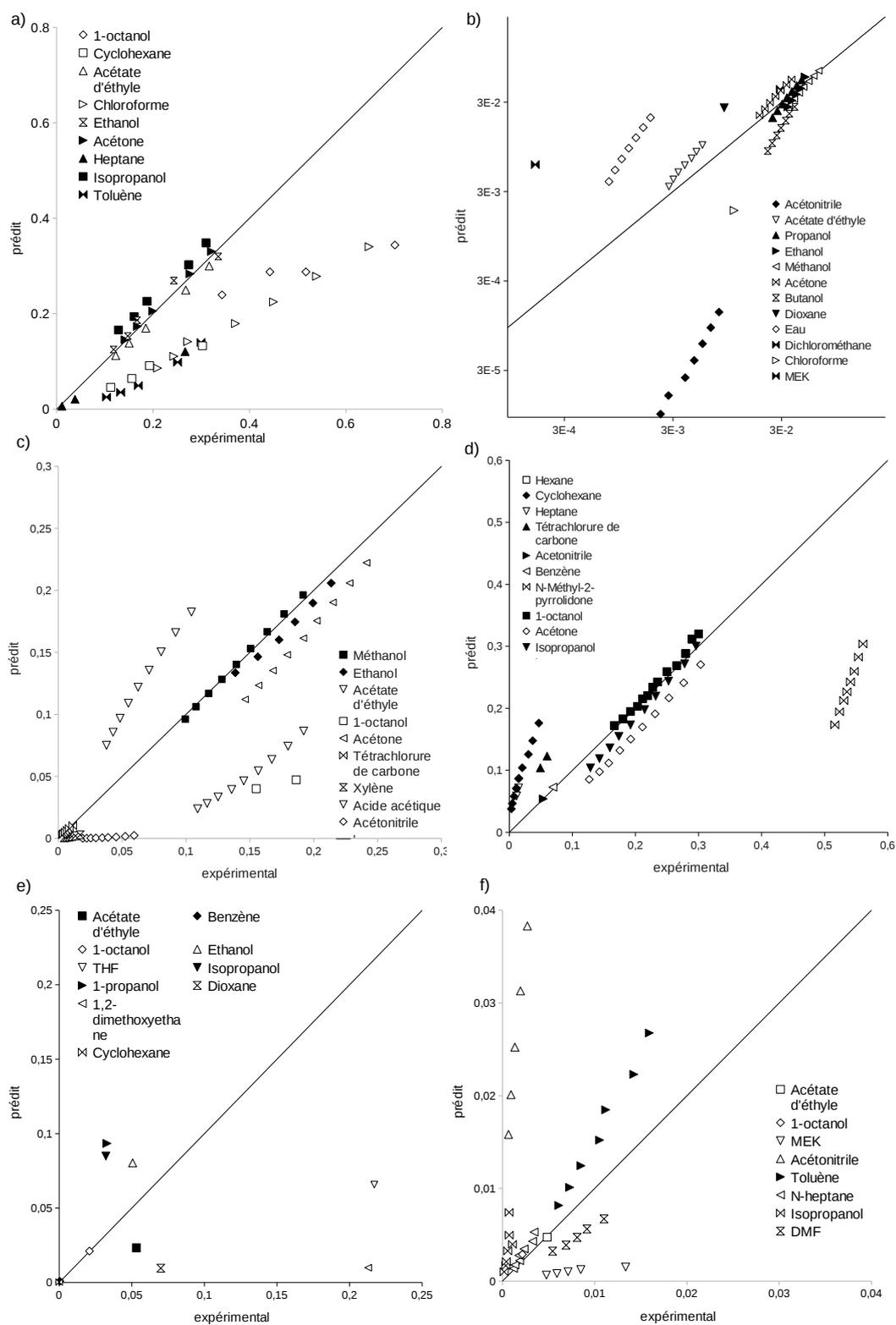


FIGURE III.9: Prédications de PC-SAFT pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide salicylique, d) l'acide benzoïque, e) l'acide 4-aminobenzoïque, et f) l'anthracène par l'équation I.11 en fonction de la solubilité expérimentale.

TABLE III.8: Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par PC-SAFT et l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques.

Ibuprofène		Paracétamol	
Solvant	ordre de grandeur	Solvant	ordre de grandeur
Heptane	[-3, 5; -3]	Acétonitrile	[-9; -8, 5]
Cyclohexane	[-3; -2, 5]	Chloroforme	[-6, 5; -6]
Toluène		Dichlorométhane	[-5]
Chloroforme	[-1, 5]	Acétate d'éthyle	[-4, 5]
Acétate d'éthyle	[-1, 5; -1]	Dioxane	[-4; -3, 5]
Éthanol		Butanol	
Acétone		MEK	[-3, 5; -3]
Octanol		Propanol	[-3; -2, 5]
Isopropanol		Acétone	
		Méthanol	
		Éthanol	
		DMSO	[-2, 5; -2]
Acide benzoïque		Acide salicylique	
Solvant	ordre de grandeur	Solvant	ordre de grandeur
Acétonitrile	[-3; -2, 5]	Acétonitrile	[-7, 5; -7]
Hexane		Cyclohexane	
Heptane		Hexane	
Benzène		Xylène	[-6; -5]
Cyclohexane	[-2, 5; -2]	Tétrachlorure de carbone	[-6; -5, 5]
Tétrachlorure de carbone		Chloroforme	[-4, 5; -4]
Dioxane	[-2; -1, 5]	Acétate d'éthyle	[-3]
Acétone		Octanol	
Butanol		Acide acétique	[-2, 5; -2]
Isopropanol		MEK	[-2]
DMSO		Méthanol	[-2; -1, 5]
N-méthyl pyrrolidone		Éthanol	
Octanol		Acétone	

Interprétations quantitatives

Les erreurs quadratiques moyennes du modèle PC-SAFT pour les solutés étudiés dans ces travaux varient de 0,157 à 63,28 en utilisant l'équation I.11. En retirant les prédictions de l'anthracène dans l'acétonitrile et du paracétamol dans le dichlorométhane et de l'acide 4-aminobenzoïque dans le dioxane, l'erreur maximale descend à 6,42. PC-SAFT commet donc assez peu d'erreurs par rapport aux autres modèles. Il n'y a pas de MSE très important, et il n'y a pas beaucoup de mélanges dont l'équilibre est très mal prédit.

La figure III.9 permet d'illustrer les tendances du modèle. Les solubilités dans des solvants organiques de l'ibuprofène sont légèrement sous-estimées par le modèle. Pour les autres solutés, à quelques exceptions près, les comportements des mélanges sont assez bien représentés. On regrette cependant de n'avoir pas pu étudier la sensibilité du modèle aux incertitudes liées aux propriétés thermodynamiques. L'utilisation d'un logiciel propriétaire qui n'est pas conçu pour faciliter ce genre de calculs en est la cause. Mais si on se réfère aux incertitudes sur les modèles précédents (de 10% à 60% environ), on peut supposer que PC-SAFT se montre relativement précis. En effet, les erreurs observées sur le modèle sont d'environ 100 à 150% en moyenne.

Si on observe les trois catégories de solvants, les tendances notées précédemment ne sont plus tout à fait les mêmes. Par exemple, les prédictions dans les solvants aprotiques apolaires ne sont pas toujours bien représentées (par exemple, l'ibuprofène dans l'heptane ou le toluène qui sont parmi les mélanges les moins bien rendus).

Les cas où le modèle se révèle vraiment performant concernent les équilibres dans les solvants protiques. Quel que soit le soluté, les prédictions de solubilités dans les alcools sont très bonnes.

Enfin, dans le cas des solvants aprotiques polaires, les résultats ne sont pas aussi bons. Notamment, l'acétonitrile est un solvant qui pose beaucoup de problèmes, tout comme l'acétate d'éthyle, l'acétone, ou les solvants chlorés. Il y a quelques exceptions comme l'ibuprofène dans l'acétate d'éthyle, l'acide salicylique dans l'acétone, l'acide benzoïque dans l'acétone et l'acétonitrile, mais ce sont les seuls cas observés. La qualité des prédictions dans ce type de solvants se trouve être assez aléatoire, et il est difficile d'en déterminer l'origine. Une piste est à envisager du côté de la précision des points expérimentaux utilisés en amont des prédictions.

A la manière de NRTL-SAC, PC-SAFT est semi-prédictif, et par conséquent, le modèle se montre plus performant dans certaines situations qui dépendent des données expérimentales utilisées. Dans cette étude, l'utilisation des alcools s'est révélée très intéressante pour représenter les équilibres liquide-solide dans tous les alcools.

Concernant la prise en compte de la température dans le modèle, on remarque une surestimation de l'influence de la température sur la solubilité des solutés dans des solvants organiques lorsque leur solubilité est déjà elle-même surestimée. Dans le cas contraire, l'influence est sous-estimée.

Interprétations qualitatives

Qualitativement, le tableau III.8 montre que les ordres de grandeur sont plutôt bien rendus par le modèle, principalement pour les solvants protiques. Cependant, l'échelle de solubilité expérimentale n'est pas régulièrement conservée. Notamment, il y a un problème pour les ordres de grandeur dans l'acétonitrile (parfois par un facteur 100).

Ensuite, il est à noter que PC-SAFT est le seul modèle qui montre quelques difficultés à rendre compte des ordres de grandeur des solubilités dans les solvants aprotiques apolaires.

4.3 Conclusion

Ce modèle n'est que légèrement abordé dans ces travaux, mais permet néanmoins de donner une idée sur ses qualités.

On retiendra surtout de cette méthode des résultats globalement bons quantitativement et des prédictions très bonnes dans les alcools.

Enfin, comme pour NRTL-SAC, une certaine partie des défauts théoriques de la méthode doit être gommée par son aspect semi-prédictif (l'utilisation de solubilités expérimentales). On peut supposer que cela aboutit à quelques erreurs surprenantes concernant quelques mélanges particuliers. Une réflexion sur les données expérimentales à utiliser pour la mise en œuvre de PC-SAFT est encore à mener.

5 Comparaison des modèles et conclusion

Les résultats concernant la qualité de la prédiction des solubilités de principes actifs pharmaceutiques dans des solvants purs sont présentés de manière synthétique, pour tous les solutés et tous les solvants, sur la figure III.10. Les erreurs quadratiques moyennes correspondantes sont données dans le tableau III.9.

Il se dégage de ces résultats que les modèles PC-SAFT et NRTL-SAC donnent les résultats les plus fiables. On note également que le modèle COSMO-SAC a tendance à surestimer systématiquement les solubilités dans les solvants capables de former des liaisons hydrogène avec le soluté.

Cependant, pour juger au mieux de la pertinence des modèles pour la prédiction de la solubilité, il est nécessaire d'affiner l'analyse précédente en fonction de la nature des solvants.

Pour les **solvants aprotiques et apolaires** (de type n-alcanes, toluène...), la majorité des modèles se montrent performants. De manière générale, la solubilité des principes actifs est très faible dans ce type de solvants (de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-7} en fraction molaire). Dans ces solvants, les modèles prédisent tous une solubilité très faible, même si les ordres de grandeur ne sont pas rigoureusement respectés. Les meilleures prédictions sont obtenues avec le modèle UNIFAC. Toutefois, il a été montré dans ce chapitre, que ce modèle montre des difficultés pour représenter des interactions spécifiques (type liaisons hydrogène). Or, dans ces solvants, la probabilité de formation de liaison H est fortement réduite donc leur influence sur la solubilité est très faible. Les mêmes constatations sont valables pour le modèle COSMO-SAC, qui donne également des résultats satisfaisants. NRTL-SAC, étant une méthode semi-prédictive, l'obtention de la valeur des segments hydrophobes a été réalisée à partir d'une régression sur des données de solubilité expérimentales dans ce type de solvants, ce qui explique la qualité des solubilités prédites. Enfin, le modèle PC-SAFT n'apparaît pas comme un bon modèle dans ce cas. En fait, cette équation d'état a été établie pour le cas de molécules associatives, ce qui n'est pas le cas pour les n-alcanes par exemple.

Pour les **solvants protiques et polaires** (comme les alcools), PC-SAFT donne indéniablement les résultats les plus intéressants, notamment pour la solubilité dans les alcools.

TABLE III.9: Erreurs quadratiques moyennes(MSE) des prédictions des modèles UNIFAC original, UNIFAC mod. (Dort.), COSMO-SAC and NRTL-SAC sur l'ibuprofène, le paracétamol, l'acide benzoïque, l'acide salicylique, l'acide 4-aminobenzoïque et l'anthracène en utilisant les équations I.10 et I.11, par rapport aux données de solubilité en table II.8 (* MSE sans le chloroforme, † sans le dichlorométhane, * sans acétonitrile).

Produit	Modèle	MSE	Incertitudes moyennes	MSE
		erreur éq. I.11	sur l'écart type (%)	erreur éq. I.10
Ibuprofène	UNIFAC	0,07	11%	0,104
	UNIFAC mod.	0,091	15%	0,079
	COSMO-SAC	1,150	8%	1,307
	NRTL-SAC litt,	0,201	12%	0,276
	NRTL-SAC 1	0,202	10%	-
	NRTL-SAC 2	0,165	13%	-
	PC-SAFT	0,157	-	-
Paracétamol	UNIFAC	2,306	31%	58,67
	UNIFAC mod.	1,165	30%	3,780 (0,754 [†])
	COSMO-SAC	25,187	19%	309 (166 [†])
	NRTL-SAC litt,	0,367	26%	0,509
	NRTL-SAC 1	76 (0,9 [†])	-	-
	NRTL-SAC 2	0,805 (0,250 [†])	27%	-
	NRTL-SAC 3	9,034 (2,750 [†])	-	-
PC-SAFT	28,49 (6,42 [†])	-	-	
Acide salicylique	UNIFAC	26,62 (0,195*)	29%	-
	UNIFAC mod.	322 (3,01*)	36%	-
	COSMO-SAC	15,03 (5,01*)	66%	-
	NRTL-SAC litt,	125 (0,451*)	44%	-
	NRTL-SAC 1	361 (0,436*)	49%	-
	NRTL-SAC 2	409 (0,590*)	63%	-
	PC-SAFT	1,24	-	-
Acide benzoïque	UNIFAC	0,180	9%	1,077
	UNIFAC mod.	0,439	8%	0,572
	COSMO-SAC	1,136	17%	1,932
	NRTL-SAC litt,	0,107	9%	-
	NRTL-SAC 1	0,114	9%	-
	PC-SAFT	19,8	-	-
acide	UNIFAC	6,790	-	-
4-aminobenzoïque	UNIFAC mod.	18,04	-	-
	COSMO-SAC	8,50	-	-
	NRTL-SAC 1	0,672	-	-
	PC-SAFT	39,68	-	-
Anthracène	UNIFAC	0,247	11%	0,506
	UNIFAC mod.	0,808	12%	1,388
	COSMO-SAC	30,40	9%	38,0
	NRTL-SAC 1	3,025	19%	-
	PC-SAFT	49,01 (6,03*)	-	-

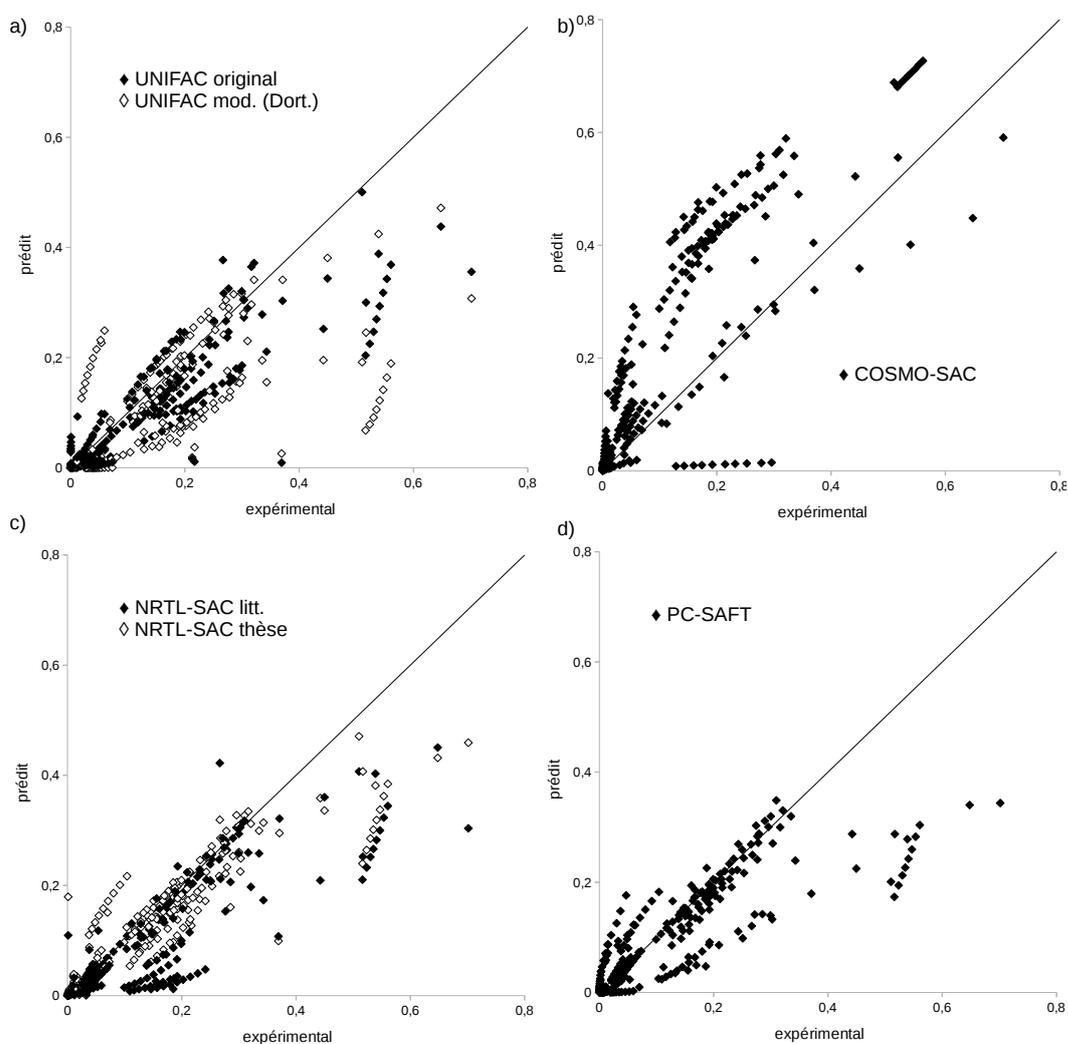


FIGURE III.10: Prédications d'UNIFAC et UNIFAC mod. (a), COSMO-SAC (b), NRTL-SAC (c) et PC-SAFT (d) en fonction des solubilités expérimentales pour l'ibuprofène, le paracétamol, l'acide salicylique, l'acide benzoïque, l'acide 4-aminobenzoïque, et l'antraène par l'équation I.11.

Les résultats des autres modèles sont en général très éloignés des solubilités prédites. L'une des raisons de l'échec de ces modèles réside dans la complexité et la richesse des interactions possibles entre molécules de soluté et de solvant. Malgré la forte dépendance de la valeur des segments par rapport aux données expérimentales qui peut engendrer des résultats contradictoires, NRTL-SAC donne également des résultats intéressants dans le cas de la prédiction dans les alcools.

Pour les **solvants polaires et aprotiques** (chloroforme, acétone...), aucun modèle n'est fiable. Les résultats les moins mauvais, qualitativement, sont obtenus avec UNIFAC. Il est à noter qu'une amélioration récente de PC-SAFT (PPC-SAFT), dédiée à la modélisation des molécules polaires, non associatives, semble donner des résultats prometteurs (Gross et Vabrec, 2005).

Enfin, l'une des données les plus utiles pour le dimensionnement d'un procédé de cristallisation est l'évolution de la solubilité avec la température. Cette évolution permet de déterminer, par exemple, le rendement maximum, ou le niveau de sursaturation qu'il est possible d'atteindre lors d'un procédé de cristallisation. Des évolutions caractéristiques de solubilité en fonction de la température sont données sur la figure III.11. Il apparaît clairement sur cette figure que le modèle PC-SAFT reproduit fidèlement (pour la majorité des solutés et solvants testés) la dépendance de la solubilité avec la température, même si les ordres de grandeur ne sont pas respectés (courbes de solubilité prédites et expérimentales parallèles). Les modèles COSMO-SAC et UNIFAC, reproduisent également cette dépendance en température lorsque les solvants sont apolaires et aprotiques.

Pour finir, il est important de préciser que cette étude prend pour référence des molécules pharmaceutiques qui ne traduisent pas toujours la complexité des principes actifs développés de nos jours. Ces derniers peuvent comprendre beaucoup plus de groupements fonctionnels et des longueurs de chaînes plus importantes. Le problème de l'étude de tels composés est la probable impossibilité de les représenter par UNIFAC, la non-disponibilité des profils σ sans les calculs appropriés, et le peu de données expérimentales disponibles. Il faut donc comprendre que la comparaison présentée dans ce travail vise à évaluer les défauts et les limites d'applicabilité des différents modèles.

Afin d'élargir le choix d'un solvant de cristallisation, des mélanges de solvant sont fréquemment utilisés. Dans le chapitre suivant, l'utilisation des modèles est étendue à la prédiction de la solubilité dans les mélanges de solvants.

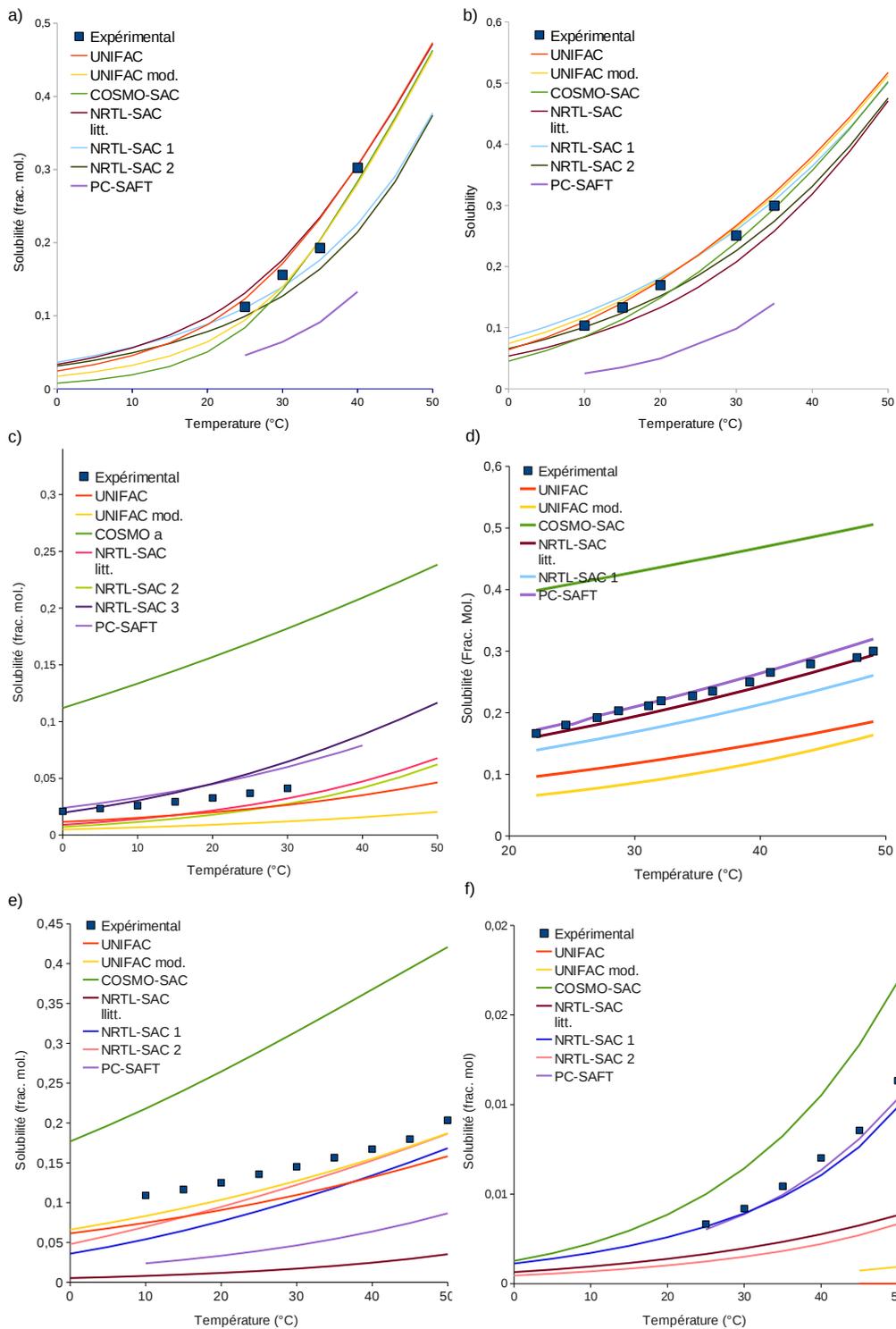


FIGURE III.11: Solubilités prédites par UNIFAC original et modifié, COSMO-SAC et NRTL-SAC de a) l'ibuprofène dans le cyclohexane, b) l'ibuprofène dans le toluène, c) le paracétamol dans le propanol, d) l'acide benzoïque dans l'octanol, e), l'acide salicylique dans l'acétone, et f) l'acide salicylique dans le dichlorométhane en fonction de la température en utilisant l'équation I.11.

Prédiction de la solubilité de principes actifs pharmaceutiques dans des mélanges de solvants



Dans le chapitre précédent, la performance des modèles thermodynamiques pour la prédiction de solubilités de principes organiques dans des solvants organiques purs a été étudiée. En pratique, il y a de nombreux autres cas à étudier. Il peut y avoir plus de deux espèces en solution, des impuretés, et beaucoup de possibilités pour un cristal de se former (co-cristaux, polymorphes, solvates).

Un des aspects intéressants dans le choix d'un solvant de cristallisation peut résider dans l'ajout d'un solvant supplémentaire. Dans la pratique, les *mélanges ternaires* multiplient fortement les options lors du choix d'un solvant de cristallisation. L'objectif est toujours d'étudier la courbe de solubilité du produit en solution pour guider le choix. Bien entendu, les solvants recherchés ne doivent pas avoir une température d'ébullition plus basse que la température de travail, ils ne doivent pas être trop toxiques, et, si possible, les impuretés potentielles devraient y être solubles. L'orientation vers un mélange de solvants peut alors permettre de remplir les conditions de cristallisation voulues, parfois difficiles autrement.

Généralement, pour imaginer une cristallisation dans un mélange de solvants, on associe un *bon* et un *mauvais* solvant. On note que ceux-ci doivent être miscibles. Une manière rapide de déterminer la quantité de chaque solvant à mettre en solution peut être la suivante : un excès de forme solide est mis en solution dans un volume connu du premier solvant (le moins bon). Puis le second (le meilleur solvant, afin d'éviter de faire précipiter le soluté) est inséré de manière progressive jusqu'à dissolution totale du solide. Cependant, malgré le comportement attendu selon lequel la solubilité est plus grande lorsque le meilleur solvant est en plus grande proportion, il peut apparaître des extrema de solubilité pour une composition donnée. Autrement dit, malgré la qualité de chaque solvant, une combinaison bien choisie peut permettre des interactions plus fortes avec le soluté et augmenter sa solubilité dans la solution. C'est notamment le cas pour le paracétamol dans un mélange d'eau et d'éthanol, qui présente un maximum de solubilité pour une composition de solvant de $x_{EtOH} = 0,60$ (en fraction molaire).

Dans ce chapitre, on cherche à estimer la qualité des modèles thermodynamiques et à rendre compte des comportements des produits organiques précédents dans des mélanges

de solvants. L'objectif est ainsi d'étendre l'étude du chapitre III, et d'évaluer la capacité de chaque modèle thermodynamique à prédire les nombreux équilibres possibles apportés par l'ajout d'un second solvant.

Pour cela, des données expérimentales d'équilibres seront d'abord présentées, puis chaque méthode sera appliquée indépendamment. On portera une attention toute particulière à la forme des courbes de solubilité en fonction de la composition, et à la qualité des modèles à prédire les maxima de solubilité expérimentaux.

1 La solubilité dans les mélanges de solvants

1.1 Données expérimentales

Les données de solubilité en équilibres ternaires présentes dans ce chapitre sont issues à la fois de la littérature et d'expériences réalisées dans ce travail. Les molécules choisies comme référence sont l'ibuprofène, le paracétamol, l'acide salicylique et l'acide benzoïque (voir les présentations de celles-ci au paragraphe II.1). Les solubilités expérimentales sont obtenues par méthode cinétique (voir paragraphe I.3.2.3). Les produits utilisés sont décrits en sections II.1.1.1 et II.1.2.1.

Solubilité de l'ibuprofène dans des mélanges de solvants

Au laboratoire, la solubilité de l'ibuprofène dans des mélanges heptane/acétone, heptane/éthanol et acétone/éthanol a été mesurée. Les résultats sont présentés dans le tableau IV.1.

Solubilité de l'acide salicylique dans des mélanges de solvants

La solubilité de l'acide salicylique dans un mélange heptane/éthanol a été également mesurée (voir tableau IV.2).

Solubilités dans les mélanges de solvants issues de la littérature

Pour appuyer les résultats précédents dans l'analyse des modèles thermodynamiques, de nombreuses données d'équilibre pour les quatre molécules concernées sont extraites de la littérature. Le tableau IV.3 regroupe l'ensemble des mélanges concernés dans ce chapitre et les sources dans la littérature (les valeurs sont disponibles en annexe C).

Courbes de solubilité et remarques

Toutes les données de solubilité précédentes sont représentées sur la figure IV.1.

Parmi les diverses courbes présentées sur cette figure, il est possible de constater le phénomène de solubilité maximale dans le cas de mélange de solvants (voir aussi tableau IV.4). Notamment, on observe un maximum de solubilité pour l'ibuprofène dans un mélange heptane/éthanol (et éventuellement d'acétone/heptane). Le paracétamol montre également des maxima pour des mélanges 1,4-dioxane/eau, acétone/eau, isopropanol/eau, éthanol/eau, ou encore éthanol/propylène glycol. Enfin, le phénomène se présente aussi pour l'acide salicylique dans un mélange acétate d'éthyle/éthanol.

On peut constater dans les exemples précédents que parfois, une meilleure solubilité est obtenue par adjonction d'un solvant *moins bon* (dans lequel le soluté est moins soluble) :

TABLE IV.1: Solubilité de l'ibuprofène dans des mélanges de deux solvants à 20°C.

Mélange	Frac. vol (%) solvant 1	Frac. vol (%) solvant 2	Solubilité (mg/g)	Solubilité (frac. mol.)
heptane / acétone	0	100	-	$2,0 \cdot 10^{-1}$ (litt.)
	20	80	786,24	$1,93 \cdot 10^{-1}$
	40	60	686,0	$1,86 \cdot 10^{-1}$
	60	40	534,3	$1,65 \cdot 10^{-1}$
	80	20	353,4	$1,29 \cdot 10^{-1}$
	100	0	-	$3 \cdot 10^{-2}$ (litt.)
heptane / éthanol	0	100	-	$1,67 \cdot 10^{-1}$ (litt.)
	20	80	873,52	$1,77 \cdot 10^{-1}$
	40	60	797,0	$1,81 \cdot 10^{-1}$
	60	40	672,7	$1,78 \cdot 10^{-1}$
	80	20	501,5	$1,61 \cdot 10^{-1}$
	100	0	-	$3 \cdot 10^{-2}$ (litt.)
acétone/ éthanol	0	100	-	$1,67 \cdot 10^{-1}$
	20	80	913,4	$1,75 \cdot 10^{-1}$
	40	60	1077,1	$2,08 \cdot 10^{-1}$
	60	40	1082,8	$2,16 \cdot 10^{-1}$
	80	20	1074,8	$2,23 \cdot 10^{-1}$
	100	0	-	$2 \cdot 10^{-1}$ (litt.)

TABLE IV.2: Solubilité de l'acide salicylique dans un mélange heptane/éthanol à 20°C.

Mélange	Frac. vol (%) solvant 1	Frac. vol (%) solvant 2	Solubilité (mg/g)	Solubilité (frac. mol.)
heptane / éthanol	20	80	396,8	$1,28 \cdot 10^{-1}$
	40	60	316,8	$1,16 \cdot 10^{-1}$
	60	40	234,0	$1,01 \cdot 10^{-1}$
	80	20	127,1	$6,79 \cdot 10^{-2}$
	100	0	2,2	$1,68 \cdot 10^{-3}$

TABLE IV.3: Sources des solubilités en mélanges ternaires issues de la littérature.

Produit	Solvants	Source
Ibuprofène	heptane / éthanol	Jouyban (2010)
	eau / propylène glycol	
	propylène glycol / éthanol	
	heptane / éthanol	
	acétone / éthanol	
Paracétamol	eau / acétone	Granberg et Rasmuson (2000)
	acétone / toluène	
	1,4-dioxane / eau	Jouyban (2010)
	isopropanol / eau	
	éthanol / eau	
Acide Salicylique	propylène glycol / eau	Jouyban (2010)
	propylène glycol / acétone	
	1,4-dioxane / eau	
	éthanol / eau	
	méthanol / eau	
	propylène glycol / eau	
	acétate d'éthyle / éthanol	
Acide benzoïque	heptane / éthanol	Jouyban (2010)
	eau / acide acétique	
	éthanol / eau	
	éthylène glycol / eau	

TABLE IV.4: Maxima de solubilité dans les mélanges étudiés.

Produit	Mélange (1/2)	Maximum de solubilité (frac. mol. de 1)
Ibuprofène	heptane /éthanol	0,21
	acétone /éthanol	0,85 ?
Paracétamol	dioxane /eau	0,47
	isopropanol /eau	0,60
	éthanol /eau	0,60
	acétone /eau	0,58
	propylène glycol /éthanol	0,45
Acide salicylique	acétate d'éthyle /éthanol	0,45

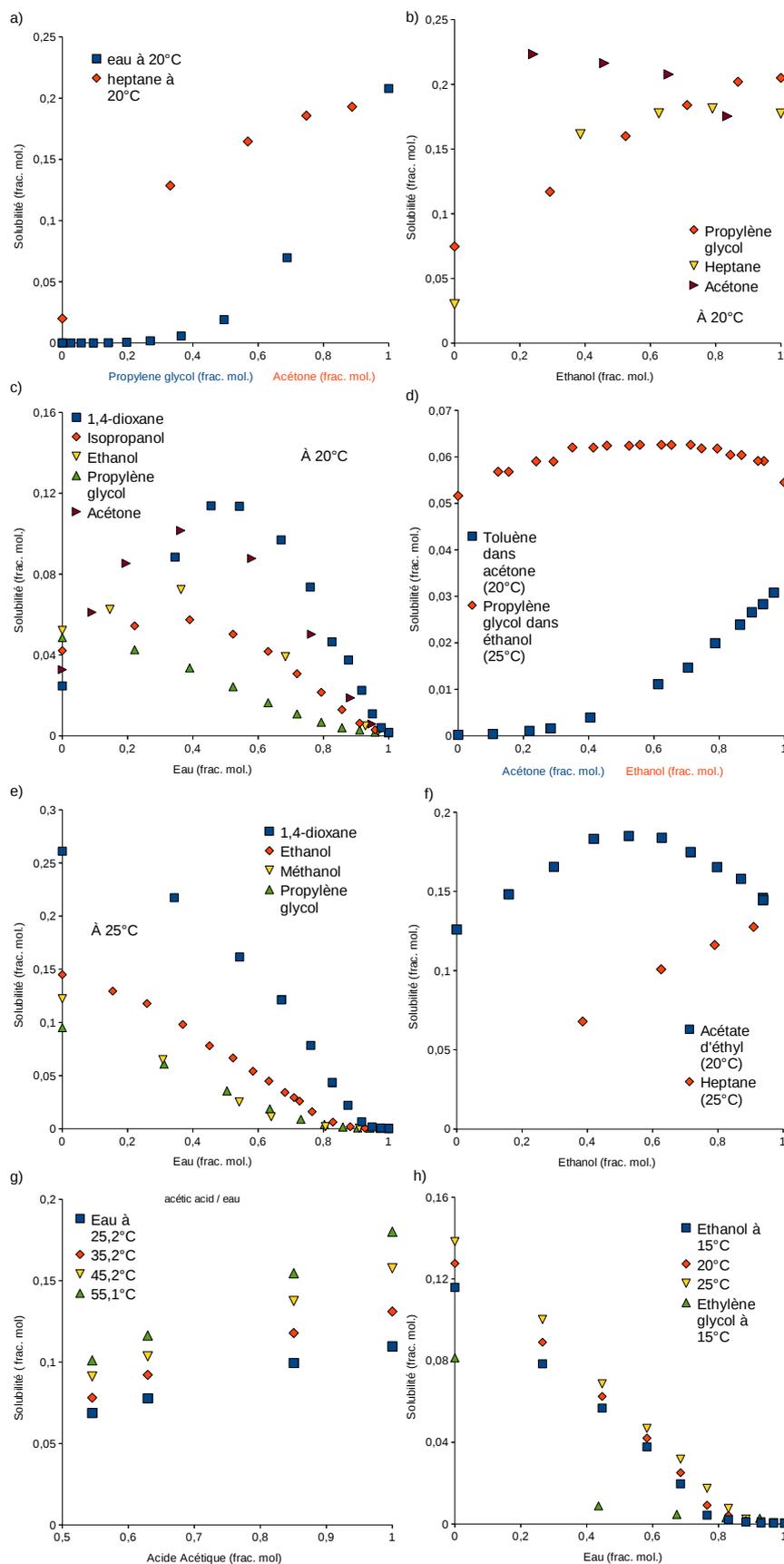


FIGURE IV.1: Données expérimentales de solubilités ternaires pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque.

acide benzoïque dans un mélange éthanol/eau, paracétamol pour des mélanges de dioxane, d'isopropanol, d'éthanol ou d'acétone avec de l'eau.

Bien que l'eau se révèle être un mauvais solvant pour les produits organiques, sa présence peut donc encourager la dissolution de cristaux organiques. Par ailleurs, cette présence d'eau ne doit pas se trouver en trop grande quantité ($< 40\%$ molaire). Cette observation peut éventuellement s'expliquer par la nature protique polaire du composé susceptible d'interagir avec le soluté. De plus, la petite taille de la molécule peut éventuellement permettre un arrangement moléculaire plus optimal de la solution (quand il n'y a pas trop de molécules d'eau en solution). L'inversion de cette influence positive peut, quant à elle, trouver une réponse par le caractère fortement hydrophile de l'eau qui a tendance à privilégier des interactions entre ses molécules plutôt qu'avec les molécules de soluté. Par ailleurs, les molécules d'eau étant petites, les interactions sont d'autant plus simples (sites aisément accessibles). Cette hypothèse peut trouver écho dans les prédictions des solubilités aqueuses par UNIFAC. Ce modèle, qui ne tient pas compte de la géométrie des molécules mais uniquement des groupements fonctionnels, surestime les solubilités dans l'eau, alors que le modèle montre une tendance à la sous-estimation des solubilités dans les solvants organiques.

1.2 Adaptation des modèles aux mélanges de solvants

Afin d'adapter les modèles précédents (UNIFAC original et modifié, COSMO-SAC, NRTL-SAC et PC-SAFT) au cas des mélanges ternaires, une légère modification est nécessaire. Lors du calcul des parties combinatoires, toutes les molécules sont concernées dans l'écriture de l'expression qui s'apparente à $\frac{\Phi_i}{x_i} \sum_j x_j l_j$ dans les modèles (voir equation I.34).

Le calcul de la contribution enthalpique (résiduelle) prend également en compte toutes les molécules présentes lors de la détermination des $\ln \Gamma_k$: interactions entre le soluté et les deux solvants en plus de lui même.

Enfin, l'initialisation du calcul pour les modèles doit cette fois-ci être soigneusement choisie égale à la composition du mélange des solvants. La fraction initiale en soluté est quasi-nulle, tandis que les fractions molaires de chacun des solvants traduisent leurs proportions avant ajout du soluté. Dans la boucle du calcul, l'adjonction de soluté en vue de l'établissement de l'équilibre se fait au détriment des deux solvants de manière égale. Les nouvelles fractions molaires sont exprimées :

$$x'_i = \frac{x_i}{\sum_j x_j} \quad (\text{IV.1})$$

x'_i étant la fraction molaire en soluté déterminée après une itération de la méthode et dépendant de l'ancienne valeur et de celle issue de l'équation d'équilibre.

Dans la partie suivante, les résultats des simulations par les modèles sont présentés pour les équilibres représentés sur la figure IV.1.

2 Résultats

On notera en préambule que la donnée d'une erreur quadratique moyenne n'est pas jugée ici pertinente, dans le cadre des équilibres ternaires, car on observe particulièrement les

tendances des prédictions. Comme la composition des mélanges est le paramètre principal observé, on s'intéresse principalement au comportement des modèles vis-à-vis de l'ajout d'un second solvant. On ne fait pas de comparaison quantitative comme précédemment.

2.1 UNIFAC et UNIFAC modifié

Les courbes de solubilités prédites par UNIFAC et UNIFAC mod. sont représentées respectivement en figures IV.2 et IV.3.

On remarque sur les figures que les modèles UNIFAC sont capables de prédire des maxima de solubilité dans les mélanges de solvants. Ce point est un élément particulièrement important et sera étudié plus en détail par la suite. Quantitativement, on retrouve les mêmes défauts que dans le chapitre précédent à propos de ces modèles : une tendance nette à la sous-estimation des solubilités, surtout dans les solvants protiques. Notamment, dès que l'un des deux solvants est un alcool (propylène glycol, éthanol, isopropanol), l'allure des courbes obtenues n'est pas tout à fait représentative des courbes expérimentales en terme de maxima et de courbure. En effet, dans ce cas on retrouve une solubilité qui varie relativement peu, ou moins qu'expérimentalement, en fonction de la composition lorsque l'alcool est majoritaire en solution. On peut relier cette observation à l'importance des groupements fonctionnels hydroxyles notée au paragraphe III.1.3.

Ensuite, si les deux solvants du mélange sont des alcools, on peut observer dans certains cas un mauvais comportement du modèle. Par exemple, les résultats obtenus pour l'ibuprofène dans un mélange propylène glycol/éthanol ne présentent pas la même courbure (convexe ou concave).

On retrouve ce phénomène pour des mélanges eau/alcool, notamment pour l'acide salicylique dans des mélanges propylène glycol/eau, méthanol/eau, ou encore éthanol/eau. La difficulté à rendre compte du comportement des produits organiques dans l'eau a déjà été constatée auparavant, et il peut y avoir plusieurs facteurs à la base du problème : contribution entropique dans l'eau, groupement fonctionnel unique capable de former des interactions de type hydrogène. Dans le cas où cette molécule est en présence d'un alcool, le nombre de groupements de type OH est très important. Or le modèle montre des difficultés lorsque ce cas se présente.

Concernant les remarques précédentes et les différences entre la version originale et modifiée d'UNIFAC, on remarque que :

- les mêmes tendances qu'en 1.3 : UNIFAC modifié sous-estime encore plus les solubilités considérées,
- UNIFAC modifié se montre un peu plus juste dans sa représentation des équilibres de l'acide salicylique (allure des courbes, point d'inflexion des courbes, position des maxima), mais se montre beaucoup moins bon pour le cas du paracétamol (erreur sur les ordres de grandeur d'un facteur 100),
- quel que soit le modèle, le cas de l'acide benzoïque est bien représenté,
- l'équation d'équilibre rigoureuse I.10 donne de meilleurs résultats pour UNIFAC modifiée car ce modèle sous-estime toujours la solubilité et la présence du terme en ΔC_{pm} limite ce phénomène.

Les différences observées avec UNIFAC modifié pour l'acide salicylique et le paracétamol doivent provenir de la différence structurelle des deux molécules. Il y a en effet une différence notable au niveau des groupements fonctionnels, notamment au niveau des grou-

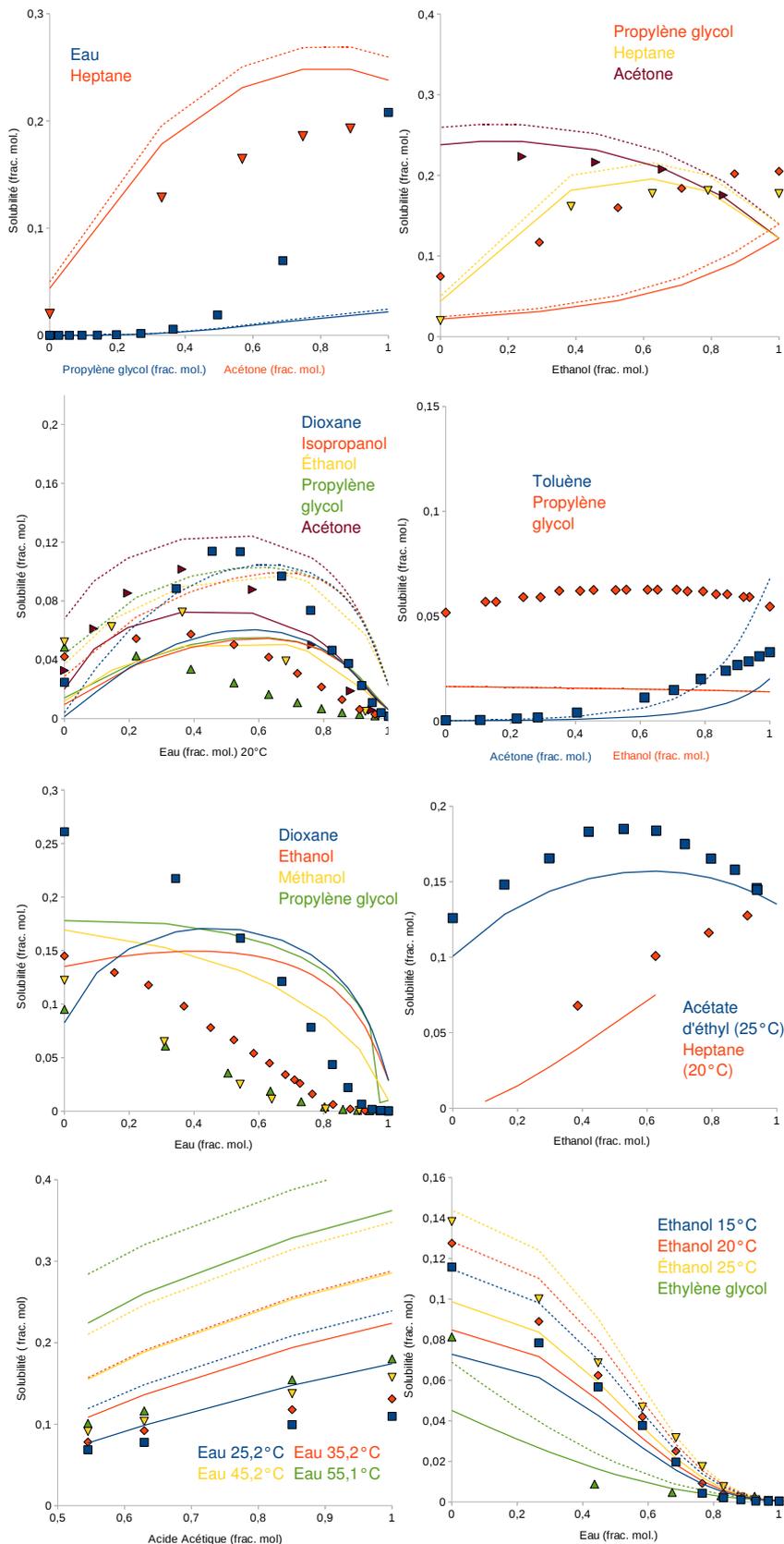


FIGURE IV.2: Solubilités en mélanges ternaires expérimentales et prédites par UNIFAC avec les équations I.11 (lignes) et I.10 (pointillés) en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque.

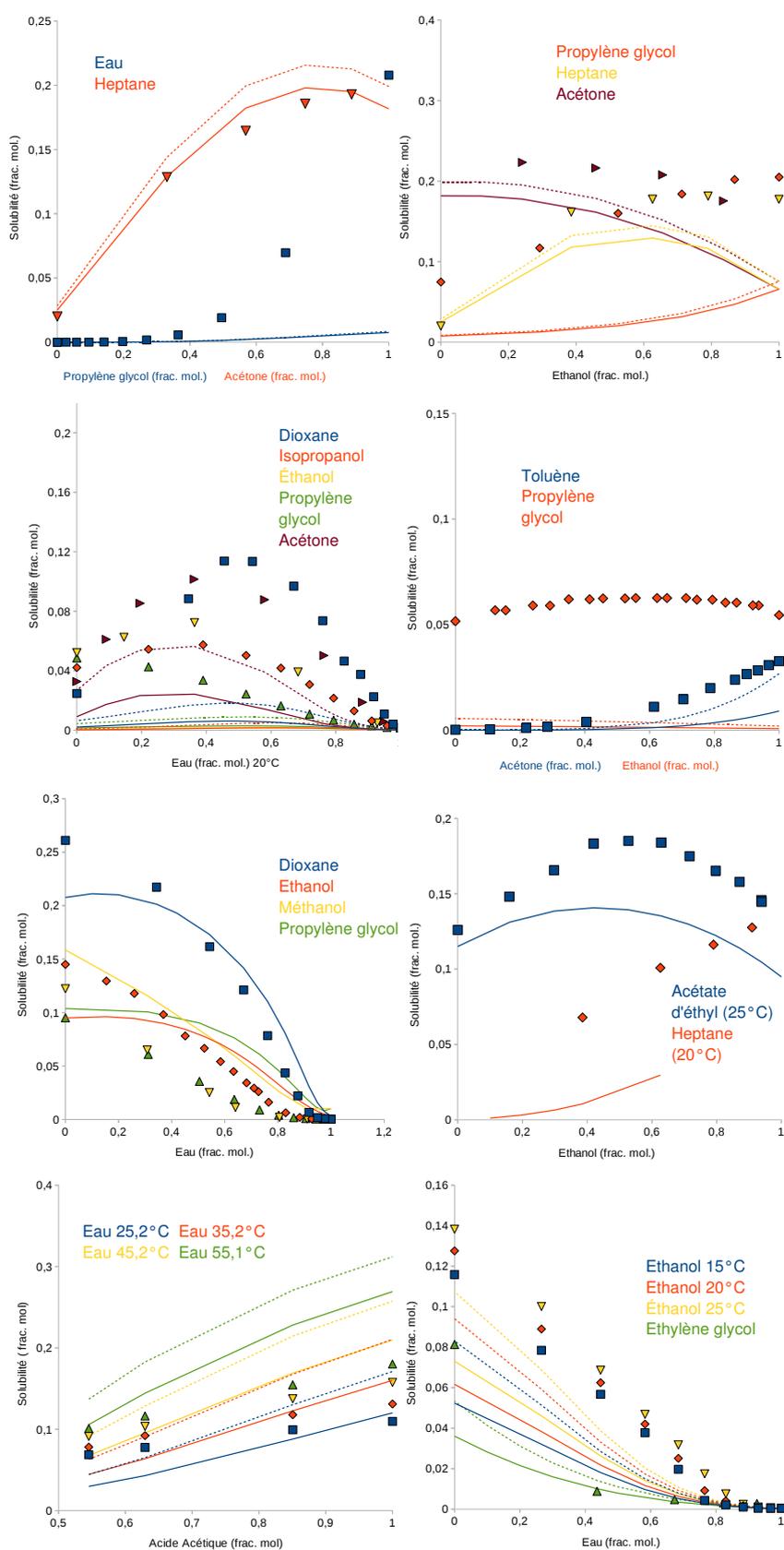


FIGURE IV.3: Solubilités en mélanges ternaires expérimentales et prédites par UNIFAC mod. (Dortmund) avec les équations I.11 (lignes) et I.10 (pointillés) en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque.

pements OH ou COOH. Cette différence apparaît dans le modèle dans la quantification des interactions entre les molécules de soluté et de soluté/solvant. Dans UNIFAC modifié, il y a en plus une évolution concernant la prise en compte des interactions binaires, ce qui renforce les différences pour le paracétamol ou l'acide salicylique. Par exemple, il y a une différence notable entre les coefficients d'interaction binaire CH₃/COOH et COOH/CH₃ à température ambiante. Par rapport à la version originale, l'écart entre ces deux types d'interactions est beaucoup plus important. Les sous-estimations de solubilités risquent donc d'être renforcées. Toujours pour le paracétamol et l'acide salicylique, on peut aussi expliquer ces observations par la décomposition en groupements fonctionnels des deux molécules. Dans le cas du paracétamol, il y a un nombre moins important, proportionnellement, de groupements de type CH (par rapport à l'acide salicylique, voire même vis-à-vis de l'acide benzoïque ou de l'ibuprofène, voir aussi tableau G.1). Ainsi, les interactions de type COOH/CH₃ impliquant des molécules de paracétamol sont moins présentes, ce qui tend à favoriser des interactions soluté-soluté, plus fortes. La solubilité prédite est donc faible, voire très faible en fonction du solvant.

Si on observe maintenant les résultats plus qualitatifs regroupés dans le tableau IV.5, on retrouve la présence de maxima de solubilité prédits par les deux modèles. Toutefois, il est fréquent que des maxima inexistant expérimentalement soient déduits des simulations (acide salicylique dans des mélanges dioxane/eau ou éthanol/eau, ibuprofène dans heptane/acétone, paracétamol dans propylène glycol/eau). Quand les maxima sont bien présents expérimentalement, les compositions auxquelles on les retrouve par modélisation sont assez proches des compositions expérimentales, notamment pour UNIFAC original. Par proche, on sous-entend une erreur d'environ 50% à 100%.

Même si ces résultats ne sont pas suffisants pour des évaluations quantitatives des compositions des maxima, ils permettent de donner l'influence de la présence d'un second solvant en solution, et de déterminer quel doit être le solvant majoritaire pour avoir la meilleure solubilité du soluté dans la solution.

Enfin, la présence de maxima non observés expérimentalement est un problème important pour le modèle et qui met en doute son intérêt précédent. Il semble important d'utiliser préférentiellement la méthode originale, et d'éviter de s'intéresser à l'eau et aux alcools.

2.2 COSMO-SAC

Les courbes de solubilités prédites par COSMO-SAC sont représentées sur la figure IV.4.

Le problème constaté sur les courbes obtenues rejoint les critiques du modèle du chapitre précédent. Dans la totalité des équilibres étudiés, toutes les solubilités prédites sont bien supérieures aux données expérimentales (d'un facteur deux environ). En fonction de la composition initiale, la qualité des prédictions se montre assez variable. On peut observer sur les courbes présentées que la qualité des simulations varie simultanément avec l'évolution de la composition, notamment pour des courbes strictement monotones.

Plus simplement, lorsqu'on observe l'équilibre d'un soluté dans un mélange de deux solvants, si le modèle représente bien l'équilibre binaire avec l'un de ces deux solvants, et mal avec l'autre, la simulation sera d'autant plus imprécise que le second solvant sera présent.

TABLE IV.5: Mélanges de solvants étudiés et maxima de solubilité par UNIFAC et UNIFAC mod..

Produit	Mélange (1/2)	Maxima de solubilité exp. (frac. mol. de 1)	Maxima de solubilité UNIFAC (frac. mol. de 1)	Maxima de solubilité UNIFAC mod. (frac. mol. de 1)
Ibuprofène	heptane /éthanol	0,21	0,40	0,40
	acétone /éthanol	0,85 ?	0,80	aucun
	heptane /acétone	aucun	0,20	0,20
Paracétamol	dioxane /eau	0,47	0,45	0,55
	isopropanol /eau	0,60	0,40	0,40
	éthanol /eau	0,60	0,40	0,50
	acétone /eau	0,58	0,55	0,72
	propylène glycol /éthanol	0,45	aucun	aucun
	propylène glycol /eau	aucun	0,35	0,50
	acétate d'éthyle /éthanol	0,45	0,40	0,55
Acide salicylique	dioxane /eau	aucun	0,55	0,85
	éthanol /eau	aucun	0,55	0,85

TABLE IV.6: Mélanges de solvants étudiés et maxima de solubilité par COSMO-SAC.

Produit	Mélange (1/2)	Maxima de solubilité exp. (frac. mol. de 1)	Maxima de solubilité prédits (frac. mol. de 1)
Ibuprofène	heptane /éthanol	0,21	aucun
	acétone /éthanol	0,85 ?	aucun
	propylène glycol /éthanol	aucun	0,50
Paracétamol	dioxane /eau	0,47	0,82
	isopropanol /eau	0,60	aucun
	éthanol /eau	0,60	aucun
	acétone /eau	0,58	aucun
	propylène glycol /éthanol	0,45	aucun
Acide salicylique	acétate d'éthyle /éthanol	0,45	0,05
Acide benzoïque	acide acétique /eau	aucun	0,65

Malgré l'inexactitude des ordres de grandeur du modèle pour la prédiction dans les mélanges de solvants, il est important de noter que l'allure des courbes présente globalement les caractéristiques observées expérimentalement. Hormis quelques cas particuliers (ibuprofène dans propylène glycol/éthanol, acide benzoïque dans acide acétique/eau et paracétamol dans des mélanges alcool/eau), les courbes obtenues restent monotones et préservent leur concavité/convexité (voir figure IV.4 ou tableau IV.6). On peut également remarquer la représentation globale des points d'inflexion des courbes et une représentation assez partielle des maxima de solubilité. Ce dernier point est le point faible le plus évident.

Quantitativement, les compositions auxquelles on retrouve ces points particuliers, maxima ou points d'inflexion, ne sont pas en accord avec les données expérimentales. On retrouve généralement une composition prédite plus forte en "meilleur solvant" pour la position des maxima, et une composition plus forte en "moins bon" solvant pour la position des points d'inflexion.

Pour conclure sur COSMO-SAC adapté aux mélanges de solvant, on notera surtout que le modèle "échoue" à retranscrire avec un minimum de précision les maxima de solubilité. Il devient dès lors difficile d'utiliser cette méthode pour établir l'influence d'un nouveau

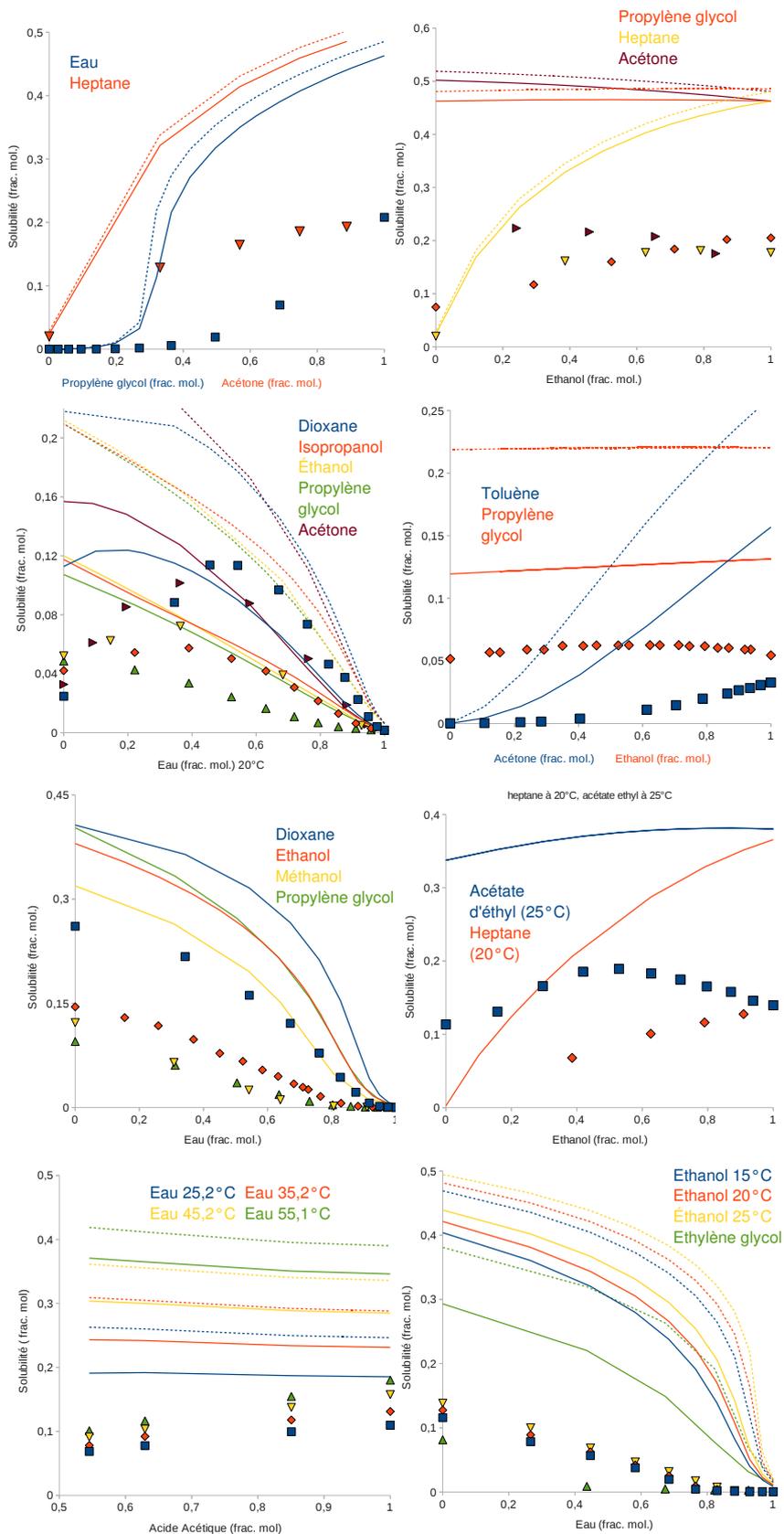


FIGURE IV.4: Solubilités en mélanges ternaires expérimentales et prédites par COSMO-SAC avec les équations I.11 (lignes) et I.10 (pointillés) en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque.

solvant dans la solution, et souvent UNIFAC se montrera plus robuste.

2.3 NRTL-SAC

Les courbes de solubilités prédites par NRTL-SAC sont représentées sur la figure IV.5 (pour les segments issus de la littérature), et sur la figure IV.6 (pour les segments issus de ces travaux).

Contrairement aux cas étudiés précédemment, NRTL-SAC ne peut pas être traité dans les mêmes conditions. La cause est l'absence de valeurs des segments du propylène glycol dans la littérature. Les équilibres faisant intervenir ce solvant ne sont donc pas représentés dans cette partie. Néanmoins, un certain nombre d'informations peuvent être extraites des résultats présentés sur les figures IV.5 et IV.6.

La première information à noter est l'influence des valeurs des segments utilisés pour les simulations. C'est une remarque récurrente lorsque le modèle NRTL-SAC est utilisé. On peut constater à la vue des figures présentées ici que, si les segments utilisés jouent un rôle important sur les résultats quantitatifs, les allures des courbes représentent plutôt bien les tendances expérimentales, quels que soient les paramètres d'entrée. Toutefois, on peut remarquer un comportement inhabituel, et surprenant, dans le cas des prédictions pour l'acide salicylique dans des mélanges comportant de l'eau avec des segments issus de ces travaux de thèse (voir figure IV.6). Le changement brutal de solubilité observé pour un mélange composé d'environ 80% (molaire) d'eau ne provient pas d'un problème de convergence de la méthode. En effet, à la fois l'équation d'équilibre et l'équation du modèle sont satisfaites. Quelques simulations ont révélé l'importance du segment Y^- dans ce phénomène. Un comportement fortement polaire répulsif, ou donneur d'électrons pour une liaison hydrogène, crée une augmentation subite de la solubilité dès qu'un peu d'un autre solvant que l'eau est ajouté. Une explication plus poussée est malheureusement plus difficile à envisager.

Qualitativement, les prédictions présentent des similitudes intéressantes avec les données expérimentales. Notamment, les caractéristiques des courbes liées aux mélanges (maxima de solubilité, points d'inflexion, convexité ou concavité des courbes) sont respectées, à défaut d'être toujours bien retranscrites quantitativement. Par exemple, le tableau IV.7 donne la position des maxima de solubilité constatés après simulation des équilibres en mélanges ternaires. À quelques exceptions près, on retrouve dans la méthode NRTL-SAC les maxima de solubilité observés expérimentalement.

Cependant, la présence de maxima inexistant expérimentalement est à signaler (voir maxima pour l'ibuprofène dans un mélange heptane/acétone et l'acide salicylique).

Les tendances des courbes sont plutôt bien traduites, et les figures IV.5 et IV.6 montrent que le modèle peut se révéler utile pour déterminer globalement l'influence d'un second solvant en solution. Cependant, la méthode n'est clairement pas suffisamment précise pour des prédictions quantitatives

Enfin, de même que pour UNIFAC et COSMO-SAC, l'influence de l'équation d'équilibre utilisée est visible et conduit aux mêmes constatations que dans le chapitre précédent. La présence du terme en ΔC_{pm} augmente la valeur de la solubilité prédite, mais ne modifie que très peu la position des maxima et des points d'inflexion. La qualité du modèle semble donc découler de l'écriture du coefficient d'activité par le modèle, plus que de l'équation d'équilibre en ce qui concerne les phénomènes de mélange.

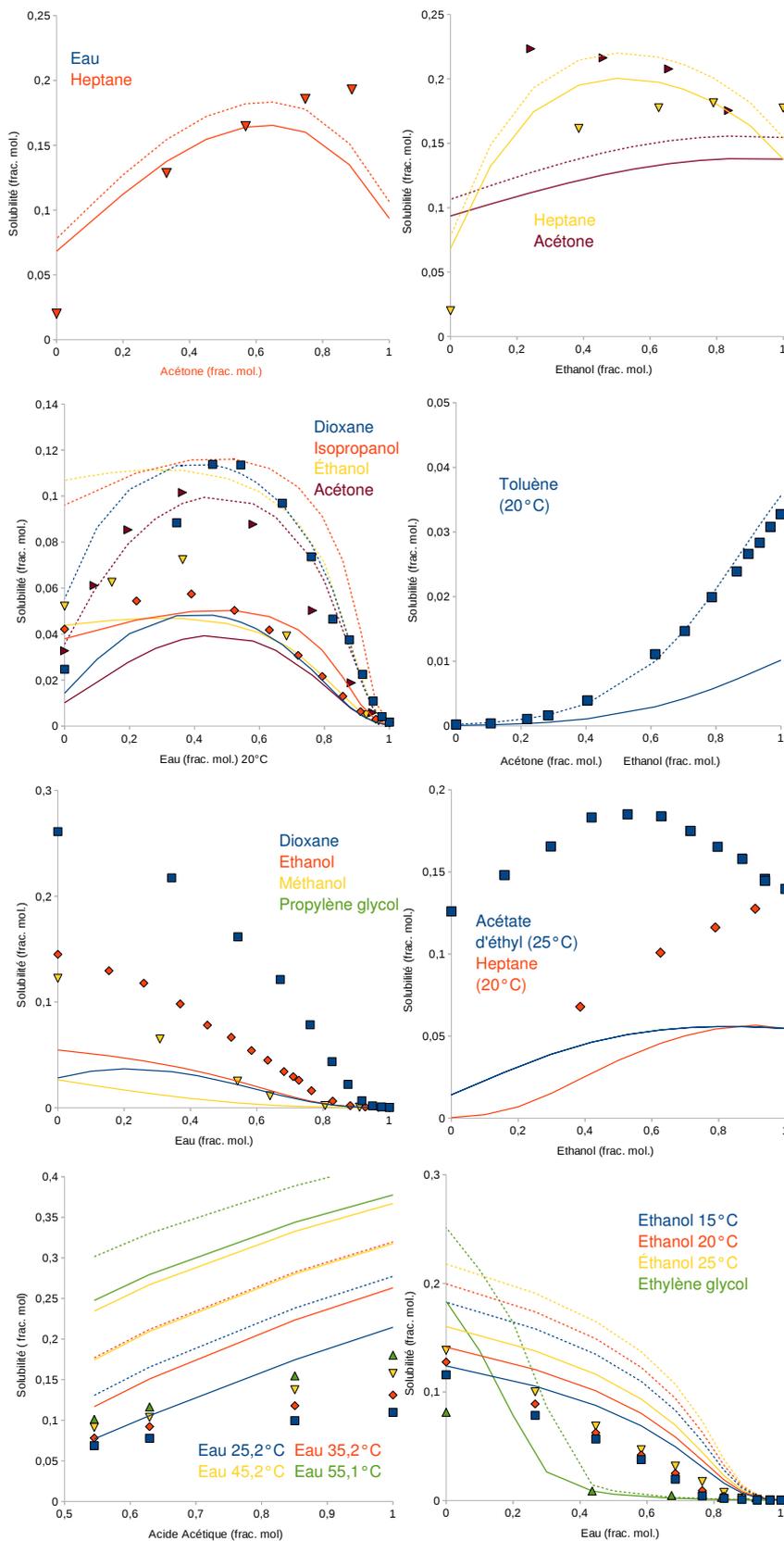


FIGURE IV.5: Solubilités en mélanges ternaires expérimentales et prédites par NRTL-SAC (segments de la littérature) avec les équations I.11 (lignes) et I.10 (pointillés) en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque.

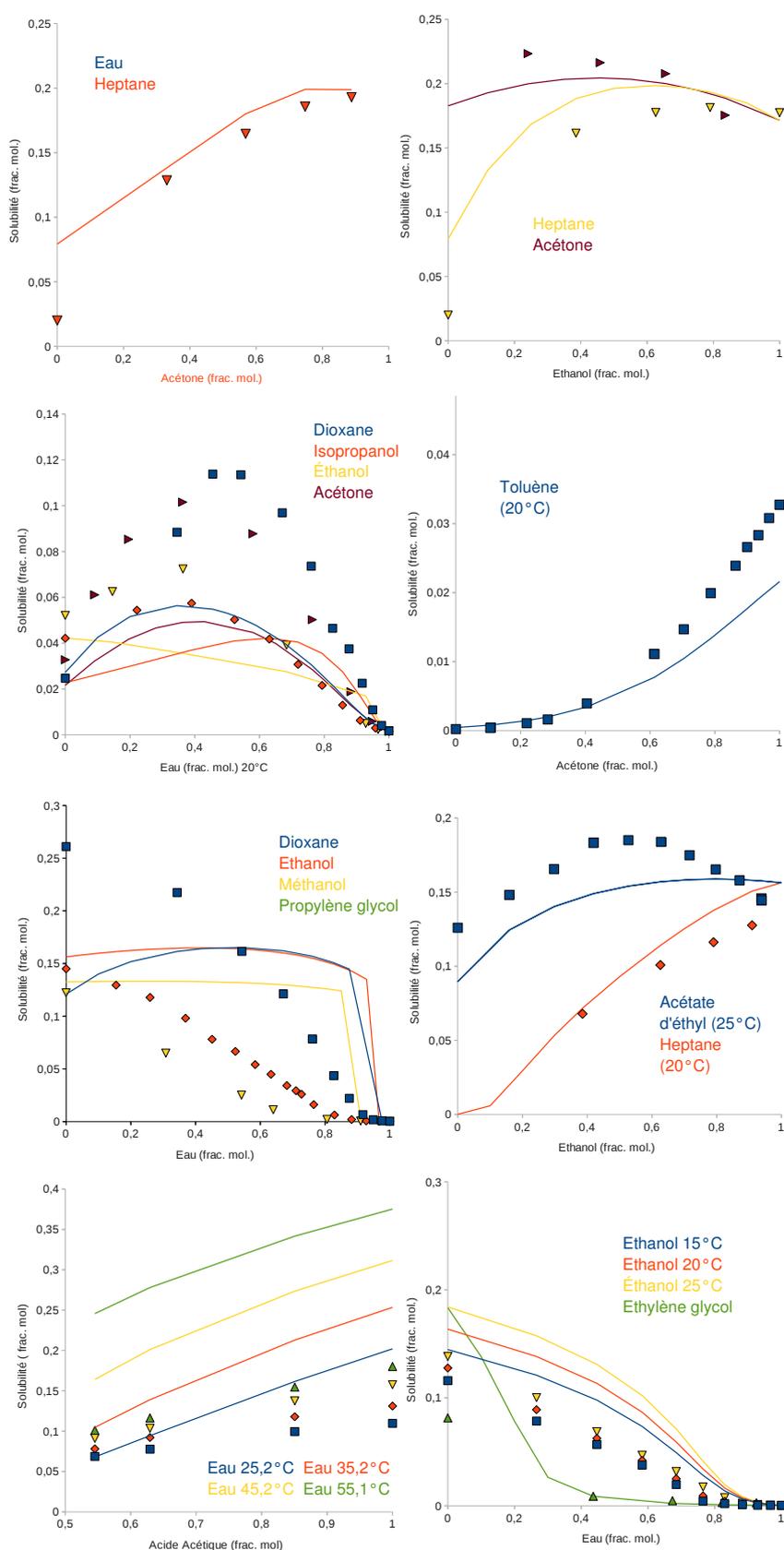


FIGURE IV.6: Solubilités en mélanges ternaires expérimentales et prédites par NRTL-SAC (ibuprofène (1), paracétamol (2), acide salicylique (1) et acide benzoïque (1)) avec les équations I.11 (lignes) et I.10 (pointillés) en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque.

TABLE IV.7: Mélanges de solvants étudiés et maxima de solubilité par NRTL-SAC avec l'équation I.11.

Produit	Mélange de (1/2)	Maxima de solubilité exp (frac. mol. de 1)	Maxima de solubilité litt. (frac. mol. de 1)	Maxima de solubilité segments cette étude (frac. mol. de 1)
Ibuprofène	heptane /éthanol	0,21	0,50	0,60
	heptane /acétone	aucun	0,35	0,20
	acétone /éthanol	0,85 ?	aucun	0,58
Paracétamol	dioxane /eau	0,47	0,60	0,65
	isopropanol /eau	0,60	0,48	0,35
	éthanol /eau	0,60	0,75	aucun
	acétone /eau	0,58	0,55	0,58
Acide salicylique	propylène glycol /éthanol	0,45	—	—
	acétate d'éthyle /éthanol	0,45	0,20	0,20
	dioxane /eau	aucun	0,20	0,45
	heptane /éthanol	aucun	0,08	0,50
	méthanol /eau	aucun	aucun	0,70

En conclusion, on peut considérer NRTL-SAC comme une méthode intéressante et probablement utile en pratique, même si elle se montre insuffisante quantitativement. Malgré une relativement bonne prise en compte des “points particuliers” que peuvent présenter les mélanges, les données quantitatives relatives à ces points ne sont pas toujours précises. Néanmoins, la méthode permet de donner une idée de l'influence d'un nouveau solvant dans la solution, ce qui est un point important à retenir. Cela signifie que NRTL-SAC peut permettre, moyennant la connaissance d'un point de solubilité expérimental, de déterminer quel solvant adjoindre pour tendre vers la solubilité voulue.

2.4 PC-SAFT

Les courbes de solubilités prédites par PC-SAFT sont représentées sur la figure IV.5. Les positions des maxima expérimentaux et prédits par PC-SAFT sont illustrées dans le tableau IV.8.

On peut remarquer dans le cas de PC-SAFT deux phénomènes. Dans un premier temps, la prise en compte des maxima de solubilité, et surtout de la composition qui leur correspond, est bien rendue. On note juste l'absence de maxima dans le cas de l'acide salicylique, et quelques autres mélanges (ibuprofène dans heptane/éthanol ou acétone/éthanol, paracétamol dans propylène glycol/éthanol). Néanmoins, lorsqu'il existe un maximum de solubilité qui se démarque clairement expérimentalement, ce dernier est représenté par PC-SAFT.

Le deuxième phénomène qui mérite d'être noté est la difficulté de la méthode à rendre compte fidèlement de la concavité/convexité des courbes d'équilibre. Dans une partie non négligeable des cas étudiés, la courbe simulée ne possède pas le même comportement que la courbe expérimentale (ibuprofène dans heptane/acétone ou propylène glycol/éthanol, acide salicylique dans heptane/éthanol par exemple). Notamment, la présence des points d'inflexion n'est pas toujours reproduite, ou mal positionnée (paracétamol dans propylène glycol/eau, acide salicylique dans dioxane/eau ou méthanol/eau). On peut d'ailleurs remarquer que la présence d'un solvant comme l'heptane semble poser des difficultés.

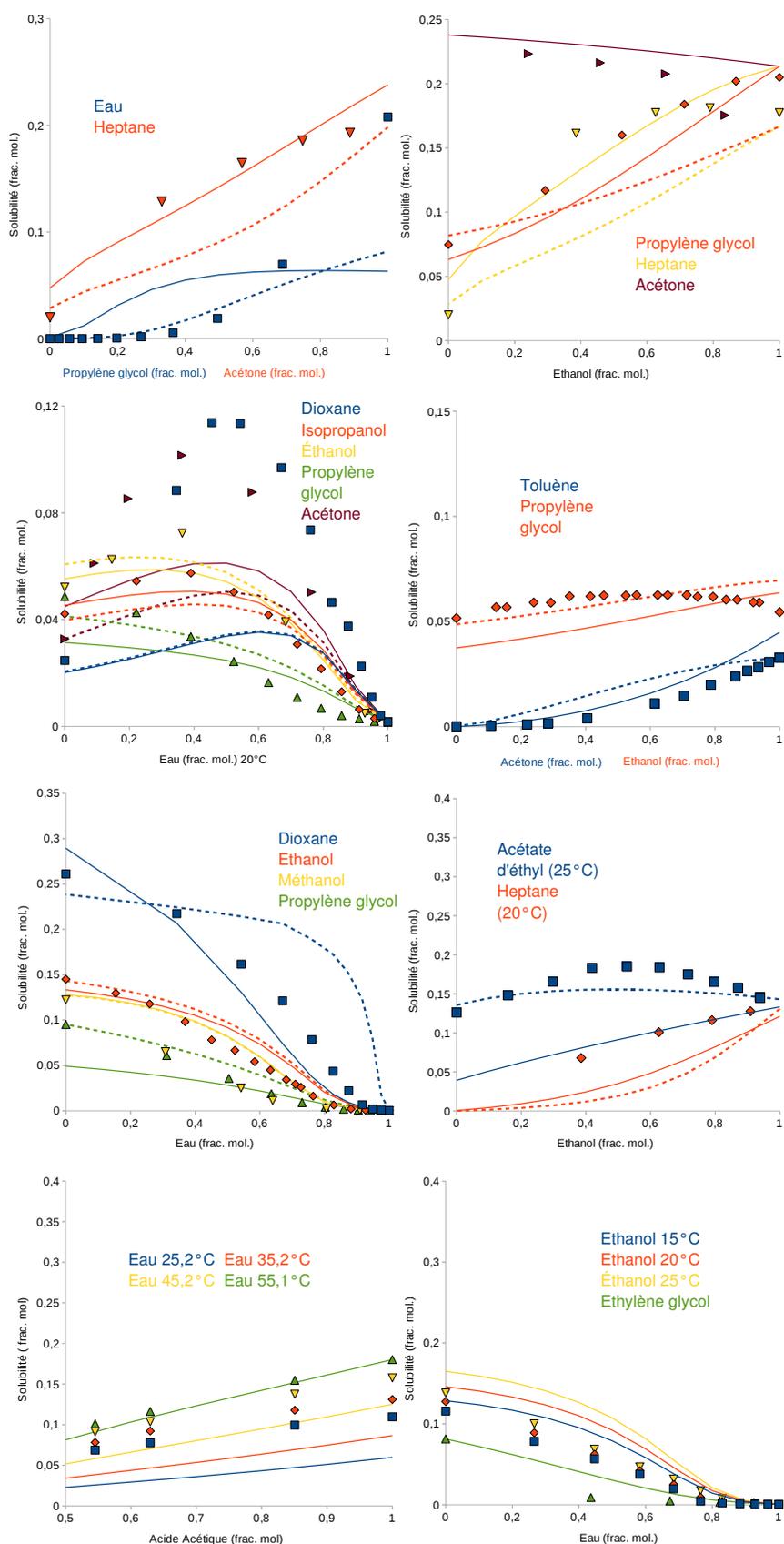


FIGURE IV.7: Solubilités en mélanges ternaires expérimentales et prédites par PC-SAFT (purement prédictif en ligne, semi-prédictif en pointillé) avec l'équation I.11 en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque.

TABLE IV.8: Mélanges de solvants étudiés et maxima de solubilité par PC-SAFT prédictif.

Produit	Mélange (1/2)	Maxima de solubilité exp. (frac. mol. de 1)	Maxima de solubilité prédits (frac. mol. de 2)
Ibuprofène	heptane/éthanol	0,21	aucun
	acétone/éthanol	0,85 ?	aucun
	propylène glycol/eau	aucun	0,80
Paracétamol	dioxane/eau	0,47	0,40
	isopropanol/eau	0,60	0,60
	éthanol/eau	0,60	0,70
	acétone/eau	0,58	0,50
	propylène glycol/éthanol	0,45	aucun
Acide salicylique	acétate d'éthyle/éthanol	0,45	aucun

Pour conclure sur l'utilisation de PC-SAFT prédictif, on peut relier la qualité des prédictions dans les mélanges de solvants à deux aspects :

- la qualité du modèle pour les solvants purs,
- la représentation des maxima de solubilité qui se démarque clairement expérimentalement.

Le premier point donne une tendance du modèle à bien représenter le comportement dans les mélanges pour des compositions presque pures d'un des deux solvants.

Le deuxième point donne l'information importante pour des compositions intermédiaires entre les deux solvants purs.

Enfin, dans l'utilisation de la variante semi-prédictive du modèle (avec l'emploi des k_{ij}), on constate une amélioration du comportement du modèle dans certains cas (salicylique dans acétate d'éthyle/éthanol par exemple). Mais l'amélioration est en fait d'avantage due à la qualité de la prédiction dans les solvants purs (pour des fractions molaires en solvant de 0 ou 1 sur la figure IV.7, voire aussi le premier point cité précédemment), qu'à la qualité du modèle à représenter les équilibres en mélanges de solvants. En effet, dans plus de la majorité des cas, le problème de concavité/convexité du modèle reste présent.

Pour conclure, le modèle général, PC-SAFT se montre un modèle intéressant pour modéliser la solubilité de produits d'intérêt pharmaceutique dans des mélanges de solvants. Notamment, il se révèle relativement fidèle pour représenter les maxima de solubilités. Cependant, l'influence d'un second solvant sur la solubilité n'est pas représentée correctement dans une majorité des cas (concavité/convexité), principalement avec la présence d'un solvant aprotique apolaire.

3 Comparaison des modèles et conclusion

Dans les paragraphes précédents, les différents modèles thermodynamiques ont été étudiés dans leur capacité à prédire les équilibres solide-liquide. Plusieurs solutions de principes actifs pharmaceutiques dans des mélanges binaires de solvants organiques ont été considérées. Les principaux critères d'évaluation ont été :

- l'erreur sur les ordres de grandeur des solubilités prédites,
- la capacité des modèles à rendre compte de l'allure générale des courbes,
- la capacité des modèles à rendre compte des maxima de solubilité.

Le premier critère n'a pas été évalué quantitativement car il découle directement des deux autres. Si un modèle ne peut pas représenter la solubilité d'un principe actif dans un mélange de solvants organiques en fonction de leur composition, l'erreur obtenue sur le modèle sera importante.

Parmi les cinq modèles étudiés (UNIFAC original et modifié, COSMO-SAC, NRTL-SAC et PC-SAFT), on note des différences certaines. De manière assez évidente, les défauts pointés dans le chapitre précédent sont toujours valables dans ce chapitre. Cependant, la capacité des modèles à rendre compte de la solubilité dans des mélanges ternaires est un exercice différent. En effet, rendre compte de l'impact d'un second solvant sur la solubilité implique de savoir représenter correctement les interactions du soluté avec chaque solvant en solution.

Comparé au chapitre III, les modèles qui paraissent les plus intéressants ne sont pas nécessairement les mêmes. Dans le cas présent, ces modèles, bien qu'utiles pour des équilibres dans des solvants aprotiques, montrent des lacunes évidentes pour les mélanges contenant de l'eau ou des alcools.

Dans ce chapitre, on remarque surtout la qualité du modèle NRTL-SAC à rendre compte des maxima de solubilité, des courbures ou des points d'inflexion. Le principal avantage que l'on peut noter par rapport à ce résultat est l'utilité de la méthode pour évaluer l'impact d'un second solvant sur la solubilité. En pratique, dans une étude de solubilité d'un principe actif dans des solvants organiques, si on connaît un point de solubilité dans un solvant, NRTL-SAC peut permettre de donner une idée de l'influence d'un nouveau solvant dans la solution sur la solubilité. Cependant, le défaut de la méthode, qui ne permet pas de la comparer complètement aux autres, est l'absence des quadruplets des segments pour tous les solvants organiques (ici le propylène glycol), ce qui peut rendre son utilisation plus difficile.

Ensuite, PC-SAFT peut se montrer un modèle de qualité dans la représentation des équilibres. Cependant, sa performance est très liée à son aptitude à représenter les équilibres dans les solvants purs. Pour une composition intermédiaire de deux solvants (au moins 20% molaire d'un des deux composés), le comportement du soluté en solution n'est pas toujours bien rendu. Toutefois, la présence des maxima de solubilité est une force de la méthode, de même que la possibilité de l'utiliser de manière purement prédictive (ce qui n'est pas le cas de NRTL-SAC par exemple).

Enfin, COSMO-SAC donne des résultats assez convaincants quant à l'allure des courbes de solubilité en fonction de la composition en solvants (malgré une surestimation toujours présente). *A priori*, COSMO-SAC se montre intéressant mais nécessite probablement une adaptation plus particulière aux équilibres liquide-solide.

Cette dernière remarque, combinée à l'intérêt de la représentation des molécules par les modèles COSMO, a poussé ces travaux de thèse vers un approfondissement du modèle COSMO-SAC. En effet, à de nombreuses reprises, on a exprimé ce qu'il semblait être des avantages certains du modèle COSMO-SAC :

- une représentation des molécules purement prédictive qui rend compte de leur géométrie et de leur forme,
- une prise en compte plus particulière des interactions électrostatiques et hydrogènes en utilisant la représentation précédente.

On avait également pointé la difficulté de COSMO-SAC à prédire les équilibres liquide-solide à cause de coefficients d'interaction adaptés pour de petites molécules (dans le cas

des équilibres liquide-vapeur ou le liquide-liquide).

Même si la méthode est récente (2002), des évolutions y ont été apportées. Cet aspect, et la facilité à entrer dans le fond du modèle, ont amené cette étude à approfondir plus spécifiquement les diverses évolutions pour la représentations des équilibres liquide-solide, et à essayer de mener le développement jusqu'au bout pour juger de leur pertinence.

Étude approfondie et tentative d'amélioration de la méthode COSMO-SAC



Dans les chapitres précédents, les principaux modèles thermodynamiques ont été étudiés. Parmi ceux-ci, un intérêt particulier a été retenu pour les modèles COSMO. Ceux-ci ont en leur faveur une représentation des molécules qui semble pertinente. L'identification des composés par leur "cartographie électronique" tient compte de leur géométrie, de leurs capacités d'interaction (électrostatique et hydrogène) et laisse entre-apercevoir la manière *a priori* la plus juste de remonter à la valeur du coefficient d'activité. L'enjeu est de déterminer la quantification des interactions intermoléculaires.

Parmi les différents modèles COSMO existants, le modèle COSMO-SAC est la version qui nous intéresse dans ce travail. Ses principaux avantages sont de pouvoir être mis en œuvre aisément et d'être non commercial. C'est pourquoi, dans ces travaux de thèse, le modèle COSMO-SAC s'est imposé dans la comparaison des divers modèles thermodynamiques. Dans le paragraphe III.2, on a vu que la méthode COSMO-SAC se montre moins performante que les autres méthodes étudiées. Il a semblé que ce résultat était en partie dû à l'expression des liaisons hydrogène dans la contribution enthalpique du coefficient d'activité. Cependant, même si le modèle COSMO-SAC s'est révélé moins précis, la représentation des molécules qu'il propose est intéressante. C'est pourquoi, un approfondissement de la méthode a été développé dans ce chapitre. Le modèle COSMO-SAC sera privilégié, et on proposera quelques pistes d'amélioration.

COSMO-SAC connaît une première version, étudiée dans les deux chapitres précédents et développée par Lin et Sandler (2002). Assez rapidement, cette méthode subit des évolutions. Toutefois, celles-ci, restent toujours dédiées principalement à la modélisation des équilibres liquide-vapeur et liquide-liquide.

La première "amélioration" fut proposée par Lin et coll. (2004). Dans cet article, les auteurs proposent de découper les profils σ en deux parties : l'une pour décrire les surfaces susceptibles de former des liaisons H, et l'autre pour les autres surfaces.

En 2007, Wang et coll. (2007) apportent une fonction de densité de probabilité pour ajuster la possibilité qu'une liaison H se produise.

Puis, en 2010, Hsieh et coll. (2010) vont plus loin en proposant une division en trois parties des profils σ .

Pour chaque évolution, une représentation plus précise des interactions entre les segments est proposée. De nouveaux paramètres d'interaction correspondants (entre les différents types de segments) apparaissent également.

L'objectif de ce chapitre est d'évaluer ce que les évolutions COSMO-SAC peuvent apporter à la représentation des équilibres liquide-solide par rapport à la version originale. Dans les paragraphes suivants, chaque révision du modèle COSMO-SAC sera plus spécifiquement décrite, puis utilisée dans les mêmes conditions que dans les deux chapitres précédents.

Enfin, une adaptation aux mélanges liquide-solide, impliquant des molécules de plus grande taille que celles étudiées pour les équilibres liquide-liquide et liquide-vapeur sera proposée. Cette approche nécessite une ré-optimisation des paramètres d'interaction et de la fonction densité de probabilité.

1 Description des améliorations de COSMO-SAC et discussion sur leurs intérêts théoriques

Dans le modèle initial de COSMO-SAC, les différents segments interagissent différemment suivant la valeur de leur densité surfacique de charge. L'interaction pair-à-pair des surfaces se base sur une identification des segments accepteurs et donateurs d'électrons par une distinction entre celui qui possède la plus grande densité surfacique de charge et l'autre. Cette distinction ne semble pas pouvoir juger assez précisément de l'importance des liaisons hydrogène. En effet, comme montré précédemment, cette méthode tend à surestimer largement l'influence des liaisons H sur les équilibres liquide-solide.

Deux points principaux sont mis en cause dans cette étude : l'inadaptation des paramètres d'interaction pour les équilibres liquide-solide, et une existence trop systématique des liaisons H par la méthode. Ce dernier point est l'attention toute particulière des récentes modifications du modèle.

1.1 Révision de 2004

Pour tenir compte des fortes attractions entre des segments de densité surfacique de charge très différentes, et corriger ainsi la prise en compte des liaisons hydrogène au sein du modèle, Lin et coll. (2004) proposent une division du profil σ , aussi noté $p(\sigma)$.

Dans cette approche, une distinction est effectuée entre les surfaces des molécules qui sont susceptibles de former des liaisons H, et les autres. Les premières surfaces correspondent à celles se trouvant autour des atomes d'oxygène, d'azote, de fluor et des atomes d'hydrogène qui y sont reliés. Celles-ci forment un profil spécifique $p_{hb}(\sigma)$. Les surfaces en périphérie des autres atomes sont considérées séparément dans le profil $p_{nhb}(\sigma)$. On peut noter que la somme de ces deux fonctions est bien égale au σ - *profile* original de la molécule : $p(\sigma) = p_{nhb}(\sigma) + p_{hb}(\sigma)$.

La séparation du profil σ en deux permet de gérer différemment des surfaces qui sont susceptibles de former des liaisons hydrogène, des autres. Ainsi, les surfaces qui n'ont au-

cune raison de former des liaisons hydrogène ne peuvent plus en créer virtuellement dans le modèle.

1.1.1 Calcul des profils σ version 2004

Les profils σ pour le modèle original sont obtenus par la méthode décrite en annexe F. Les données résultantes de ces calculs sont par ailleurs disponibles dans la base de données établie par Mullins et coll. (2008) (VT-Database). Cependant, le calcul des profils pour l'utilisation de la révision de 2004 de COSMO-SAC est légèrement différent. La partie σ - *profile* de la base de données précitée ne peut pas être utilisée directement dans le cas présent. Toutefois, les résultats des optimisations géométriques et électroniques des molécules (fichiers *.cosmo*) peuvent être repris pour calculer $p_{nhb}(\sigma)$ et $p_{hb}(\sigma)$, les deux profils nécessaires.

Comme expliqué en annexe F, l'établissement des profils se fait en deux étapes. La première, qui consiste à normaliser les valeurs des densités surfaciques de charge (voir aussi Mullins et coll. (2008)), reste identique pour le calcul de $p_{nhb}(\sigma)$ et $p_{hb}(\sigma)$.

La seconde étape nécessite quelques changements. À l'issue de la transformation précédente, pour une molécule choisie, on obtient une liste de tous les segments qui constituent le composé, ainsi que des informations à leur sujet : leurs aires, leurs densités de charge, les atomes autour desquels ils se trouvent. Cette dernière information permet de diviser en deux parties toutes les surfaces. D'une part, sont mises de côté les surfaces autour des atomes d'oxygène, d'azote, de fluor et d'hydrogène qui y sont rattachés, et d'autre part toutes les autres surfaces.

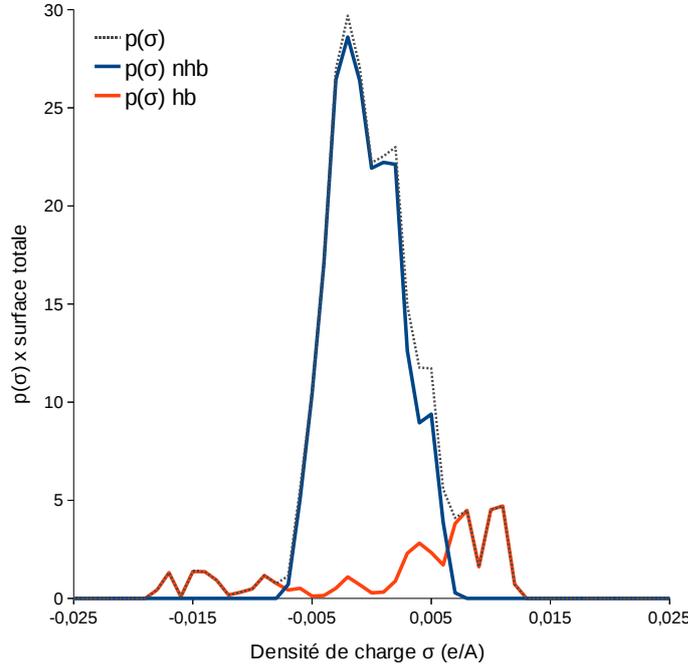
Puis, de manière séparée pour les deux ensembles de surfaces, on effectue une répartition de leurs éléments suivant leurs densités surfaciques de charge. Afin de ne pas trop se disperser, et de normaliser la forme des profils obtenus, la répartition s'effectue sur une division en 51 segments, à la manière d'un histogramme (voir annexe F).

À l'issue de ces opérations, on aboutit avec le premier ensemble à $p_{hb}(\sigma)$, et avec le second à $p_{nhb}(\sigma)$ (voir exemple figure V.1).

Afin de pouvoir appliquer la révision de 2004 de COSMO-SAC à l'ensemble des composés considérés dans ces travaux de thèse, la manipulation précédente a été appliquée à toutes les molécules. La principale difficulté de cet exercice est l'évaluation de la position des atomes d'hydrogène pour la répartition sur le profil $p_{hb}(\sigma)$ ou le profil $p_{nhb}(\sigma)$. En effet, dans les résultats des calculs issus de la mécanique quantique, il n'est jamais indiqué quels atomes d'hydrogène sont reliés aux atomes d'oxygène, d'azote ou de fluor. Toutefois, la position spatiale (x, y, z) de chaque atome étant indiqué, on peut remonter à la forme de la molécule, et donc identifier clairement la position de chaque atome. À ce sujet, on peut par ailleurs remarquer que les atomes H reliés aux atomes O, N ou F possèdent une densité surfacique de charge à leurs surfaces plus importante que les autres.

1.1.2 Prise en compte des liaisons hydrogène dans le profil σ

Maintenant que le profil $p(\sigma)$ de chaque molécule est divisé en deux parties, les interactions entre les segments peuvent être plus finement exprimées.

FIGURE V.1: Profils σ de l'éthanol ($p(\sigma)$, $p_{nhb}(\sigma)$ et $p_{hb}(\sigma)$).

En premier lieu, afin de prendre en compte tous les segments de chaque molécule, l'expression du coefficient d'activité réduit du segment de charge σ_n (équation I.52) est remplacée par :

$$\ln \Gamma(\sigma_m^t) = - \ln \left\{ \sum_s^{nhb,hb} \sum_{\sigma_n} p^s(\sigma_n^s) \Gamma^s(\sigma_n^s) \exp \left[\frac{-\Delta W(\sigma_m^t, \sigma_n^s)}{kT} \right] \right\} \quad (\text{V.1})$$

où les exposants t et s peuvent désigner l'appartenance hb ou nhb du segment. La somme sur les deux profils existants est donc ajoutée à l'expression initiale.

Ensuite, dans le modèle original, les interactions entre les segments apparaissent dans le terme $\Delta W(\sigma_m, \sigma_n)$ (voir paragraphe I.2.3.2). Dans la révision de 2004, cette relation prend une nouvelle forme :

$$\Delta W(\sigma_m^t, \sigma_n^s) = \alpha' (\sigma_m^t + \sigma_n^s)^2 - c_{hb}(\sigma_m^t, \sigma_n^s) (\sigma_m^t - \sigma_n^s)^2 \quad (\text{V.2})$$

où α' est toujours un paramètre d'interaction électrostatique. La fonction $c_{hb}(\sigma_m^t, \sigma_n^s)$ s'exprime :

$$c_{hb}(\sigma_m^t, \sigma_n^s) = \left\{ \begin{array}{ll} c_{hb} & \text{si } s = t = hb \text{ et } \sigma_m^t \cdot \sigma_n^s < 0 \\ 0 & \text{sinon} \end{array} \right\} \quad (\text{V.3})$$

où c_{hb} est le paramètre d'interaction des liaisons H (avec $c_{hb} = 28476, 21 \text{ kJ/mol } \text{Å}^4 / e^2$). Ce paramètre ne prend donc de valeur que lorsque deux segments sont susceptibles de former une liaison hydrogène. Sinon, il est nul.

1.2 Révision de 2007

La seconde évolution du modèle COSMO-SAC a été proposée par Wang et coll. (2007). Dans ces derniers travaux, la version révisée de 2004 est reprise et une nouvelle fonction est incorporée à la méthode. Celle-ci, prenant la forme d'une densité de probabilité, a pour rôle de limiter artificiellement la formation de liaisons hydrogène dans le modèle.

Dans la version précédente, un segment hb, quel qu'il soit, est en mesure de former une liaison hydrogène. Wang et coll. (2007) supposent que la liaison H est favorisée pour des densités de charge importantes. Afin de minimiser les densités surfaciques de charge relativement faibles, une loi de probabilité est appliquée au profil $p_{hb}(\sigma)$. Cette loi prend la forme de la fonction densité de probabilité que l'on notera P^{hb} :

$$P^{hb}(\sigma) = 1 - \exp\left(-\frac{\sigma^2}{2\sigma_0^2}\right) \quad (\text{V.4})$$

Le profil $p_{hb}(\sigma)$ est donc multiplié par cette fonction pour donner le nouveau profil $p'_{hb}(\sigma)$. Les surfaces retirées à $p_{hb}(\sigma)$ sont ensuite ajoutées à $p_{nhb}(\sigma)$ (elles sont transformées en surfaces ne pouvant pas former de liaisons H) :

$$\left\{ \begin{array}{l} p'_{hb}(\sigma) = p_{hb}(\sigma) \times P^{hb}(\sigma) \\ p'_{nhb}(\sigma) = p_{nhb} + (p_{hb}(\sigma) - p'_{hb}(\sigma)) = p_{nhb} + p_{hb}(\sigma)(1 - P^{hb}(\sigma)) \end{array} \right\} \quad (\text{V.5})$$

soit :

$$\left\{ \begin{array}{l} p'_{hb}(\sigma) = p_{hb}(\sigma)(1 - \exp\left(-\frac{\sigma^2}{2\sigma_0^2}\right)) \\ p'_{nhb}(\sigma) = p_{nhb} + p_{hb}(\sigma) \times \exp\left(-\frac{\sigma^2}{2\sigma_0^2}\right) \end{array} \right\} \quad (\text{V.6})$$

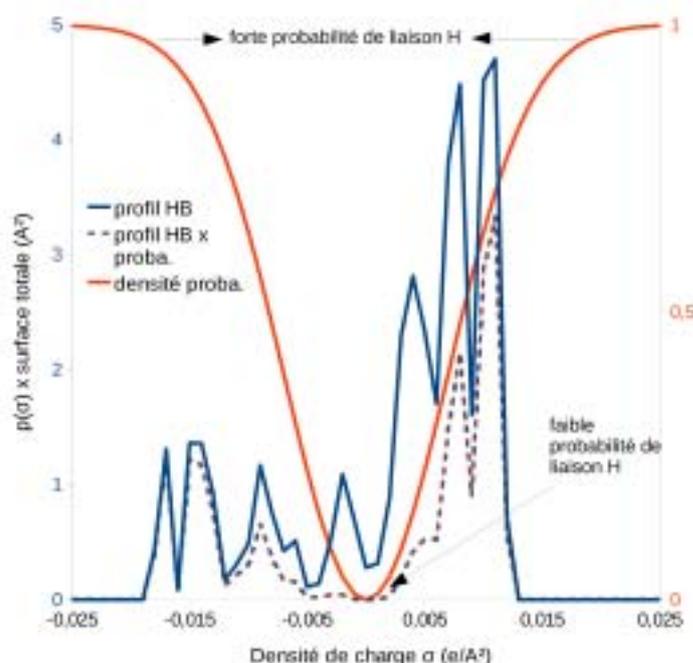
La forme du profil σ ainsi obtenue est illustrée sur la figure V.2. On observe sur le profil, que la probabilité de former des liaisons H pour les surfaces de faible densité électrique de charge est proche de zéro. La fonction P^{hb} prend au final l'expression opposée d'une loi normale centrée en zéro et d'écart type σ_0 . Plus σ_0 est important, plus le rôle des surfaces hb sera négligé. Pour une valeur infinie, $p(\sigma) = p_{nhb}(\sigma)$. Pour des valeurs faibles, seules les surfaces dont la densité surfacique de charge est proche de zéro seront négligées. Enfin, si $\sigma_0 = 0$ alors $p(\sigma)_{2007} = p(\sigma)_{2004}$.

1.2.1 Prise en compte des liaisons hydrogène dans le profil σ

Mise à part l'apparition de la fonction densité de probabilité, qui influe sur les deux profils σ , les équations restent identiques à la version de 2004.

Cependant, une nouvelle paramétrisation a été effectuée pour c_{hb} et σ_0 sur 1432 molécules contenant des atomes variés (H, C, N, O, S, P, F, Cl, Br et I). Wang et coll. (2007) ont obtenu $c_{hb} = 3484,42 \text{ kcal/mol } \text{Å}/e^2$ et $\sigma_0 = 0,007 \text{ e/Å}^2$.

Les résultats obtenus lors des travaux de Wang et coll. (2007) permettent de bien représenter les équilibres liquide-vapeur et les pressions de vapeurs saturantes.

FIGURE V.2: Profils σ de l'ibuprofène : $p(\sigma)$, $p_{nhb}(\sigma)$ et $p_{hb}(\sigma)$.

1.3 Révision de 2010

En 2010, Hsieh et coll. (2010) proposent une dernière évolution du modèle COSMO-SAC. Cette révision se caractérise par deux modifications majeures dans les équations au niveau des interactions intermoléculaires.

La première, afin d'améliorer grandement les prédictions en mélanges liquide-liquide pour des systèmes sans liaisons H, est l'apparition d'un nouveau terme dépendant de la température pour les interactions électrostatiques :

$$C_{ES} = A_{ES} + \frac{B_{ES}}{T^2} \quad (\text{V.7})$$

où A_{ES} et B_{ES} sont des constantes positives. Le paramètre C_{ES} pour $T = 273,15 \text{ K}$ atteint la valeur du paramètre d'interaction du modèle original (α').

La seconde modification reprend l'idée émise dans la révision de 2004 et se concentre sur la prise en compte des liaisons hydrogène. Dans la version précédente, toutes ces liaisons sont traitées de manière identique, au terme $\sigma_m^t - \sigma_n^z$ près. Or, Pimentel et McClellan (1960) ont montré que la force de celles-ci dépend fortement des substances qui les forment. C'est pourquoi, au lieu de diviser en deux le profil σ des molécules (un profil nhb et un profil hb), Hsieh et coll. (2010) suggèrent une division en trois parties. Plus précisément, la partie hb est subdivisée en un profil qui regroupe les surfaces autour des groupements hydroxyles,

que l'on notera $p_{OH}(\sigma)$, et un second qui regroupe les surfaces autour des autres atomes hb (O, N, F et H reliés aux atomes N et F), que l'on notera $p_{OT}(\sigma)$:

$$p_{hb}(\sigma) = p_{OH}(\sigma) + p_{OT}(\sigma) \quad (\text{V.8})$$

Comme pour la révision de 2007, la fonction densité de probabilité P^{hb} est appliquée à $p_{hb}(\sigma)$, et donc à $p_{OH}(\sigma)$ et $p_{OT}(\sigma)$.

Enfin, on peut noter que Hsieh et coll. n'ont pas cru pertinent de diviser p_{hb} en plus de deux sous-profil, n'ayant pas vu de réelle amélioration dans le cadre de leur étude.

1.3.1 Calcul des profils σ version 2010

A l'instar de l'utilisation de la révision de 2004 et 2007, les profils σ des molécules doivent être recalculés afin de mettre en œuvre la présente évolution. Dans le calcul des trois profils σ , p_{nhb} reste inchangé, et p_{hb} est remplacé par p_{OH} et p_{OT} .

Le calcul est le même que celui décrit en annexe F complété au paragraphe V.1.1.1. La variation dans le cas présent consiste à séparer les surfaces autour des groupements hydroxyles de celles autour des atomes O, N, F, et H qui y sont reliés. Comme précédemment, l'identification de ces différentes surfaces dans les fichiers d'optimisation électronique est une partie un peu sensible.

La figure V.3 donne un exemple des profils ainsi obtenus avant multiplication par P^{hb} .

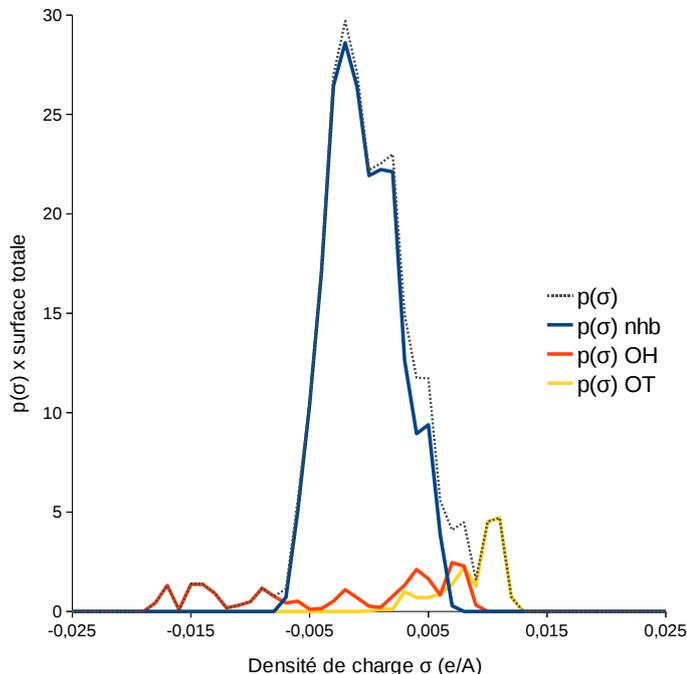


FIGURE V.3: Profils σ de l'ibuprofène version 2010 ($p(\sigma)$, $p_{nhb}(\sigma)$, $p_{OH}(\sigma)$ et $p_{OT}(\sigma)$) avant multiplication par P^{hb} .

1.3.2 Prise en compte des liaisons hydrogène dans le profil σ

Comme précédemment, la modification de la représentation des molécules en trois profils se traduit par quelques aménagements dans les équations. L'équation V.1 devient :

$$\ln \Gamma(\sigma_m^t) = -\ln \left\{ \sum_s^{nhb, oh, ot} \sum_{\sigma_n} p^s(\sigma_n^s) \Gamma^s(\sigma_n^s) \exp \left[\frac{-\Delta W(\sigma_m^t, \sigma_n^s)}{kT} \right] \right\} \quad (V.9)$$

où cette fois ci les exposants t et s peuvent désigner l'appartenance du segment au profil p_{nhb} , p_{OH} , ou p_{OT} .

Puis, l'expression de $\Delta W(\sigma_m, \sigma_n)$, qui quantifie les interactions électrostatique et hydrogène, devient :

$$\Delta W(\sigma_m^t, \sigma_n^s) = C_{ES}(\sigma_m^t + \sigma_n^s)^2 - c_{hb}(\sigma_m^t, \sigma_n^s)(\sigma_m^t - \sigma_n^s)^2 \quad (V.10)$$

avec $C_{ES} = A_{ES} + B_{ES}/T^2$ ($A_{ES} = 6525,69 \text{kcal/mol } \text{Å}^4/e^2$ et $B_{ES} = 1,4859 \cdot 10^{-8} \text{kcal/mol } \text{Å}^4/e^2 \text{ K}^2$), et c_{hb} la fonction suivante :

$$c_{hb}(\sigma_m^t, \sigma_n^s) = \left\{ \begin{array}{ll} c_{OH-OH} = 4013,78 \text{kcal/mol } \text{Å}^4/e^2 & \text{si } s = t = OH \text{ et } \sigma_m^t \cdot \sigma_n^s < 0 \\ c_{OT-OT} = 932,31 \text{kcal/mol } \text{Å}^4/e^2 & \text{si } s = t = OT \text{ et } \sigma_m^t \cdot \sigma_n^s < 0 \\ c_{OH-OT} = 3016,43 \text{kcal/mol } \text{Å}^4/e^2 & \text{si } s = OH \text{ et } t = OT \text{ et } \sigma_m^t \cdot \sigma_n^s < 0 \\ 0 & \text{sinon} \end{array} \right\} \quad (V.11)$$

Les valeurs des paramètres précédents proviennent de régressions sur des données expérimentales, dans une optique de prédiction d'équilibres liquide-liquide ou liquide-vapeur.

2 Détermination de la solubilité par COSMO-SAC modifié : Résultats

Après avoir décrit l'ensemble des évolutions récentes de COSMO-SAC, les versions 2007 et 2010 sont appliquées dans les mêmes conditions (solvants purs et mélanges de solvants) que dans les deux chapitres précédents.

2.1 Cas des équilibres dans les solvants purs

2.1.1 Résultats de COSMO-SAC (2007)

En prenant en compte les paramètres de COSMO-SAC issus des travaux de Wang et coll. (2007), les simulations obtenues sont illustrées sur la figure V.4 (équation I.11) et la figure V.5 (équation I.10).

Interprétations quantitatives

Les erreurs quadratiques moyennes de COSMO-SAC (2007) varient de 0,52 à 10 en utilisant l'équation I.11, et de 0,61 à 212,52 avec l'équation I.10 (voir tableau V.3). Les

2.1 Cas des équilibres dans les solvants purs

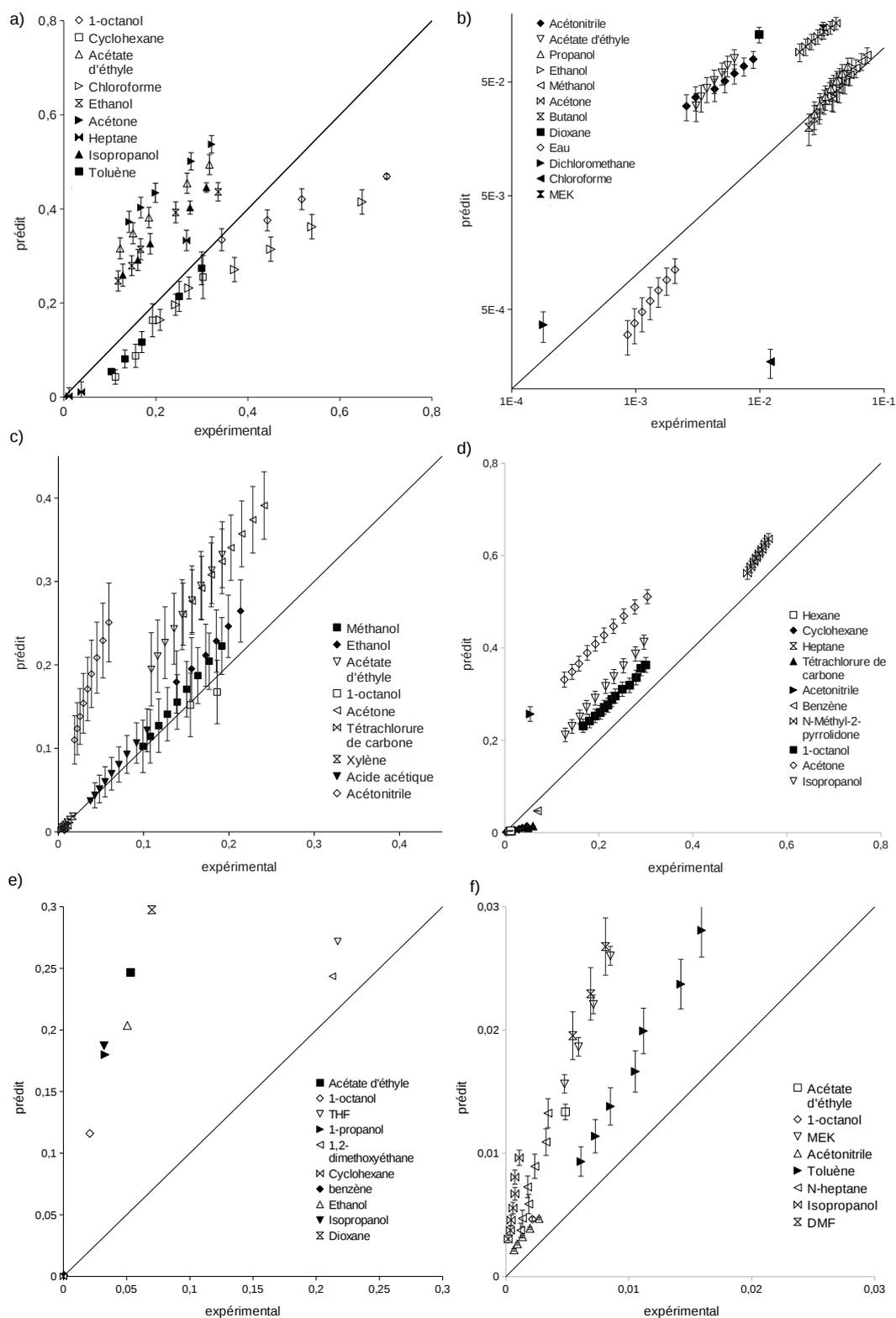


FIGURE V.4: Prédications de COSMO-SAC mod. (2007) pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide salicylique, d) l'acide benzoïque, e) l'acide 4-aminobenzoïque, et f) l'antracène par l'équation I.11 en fonction des solubilités expérimentales.

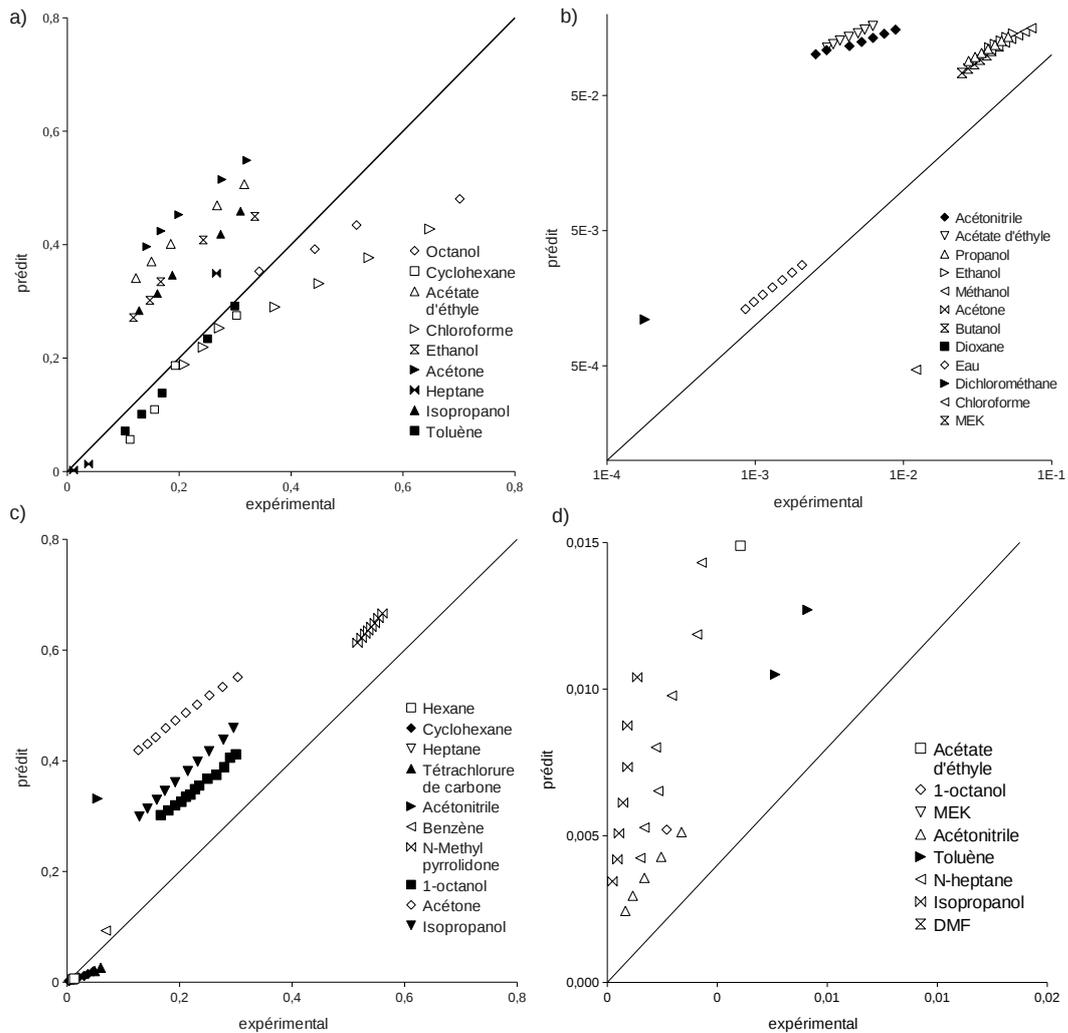


FIGURE V.5: Prédications de COSMO-SAC mod. (2007) pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide benzoïque, et d) l'antracène par l'équation I.10 en fonction des solubilités expérimentales.

erreurs constatées par la révision de 2007 sont globalement inférieures à celles du modèle initial. Les figures V.4 et V.5 montrent que la surestimation du modèle de base est moins importante avec l'évolution de 2007, d'où une précision accrue. Cependant, l'utilisation de l'équation I.10 encourage la surestimation, et donc des erreurs plus grandes (à l'exception du cas de l'acide salicylique).

Le calcul de la solubilité des composés organiques dans les solvants aprotiques apolaires, comme le benzène, l'heptane, le cyclohexane ou l'hexane, montre un comportement du modèle moins adapté que le modèle de base. Là où précédemment le modèle était plutôt représentatif de ces équilibres, la version 2007 les sous-estime légèrement.

Cependant, le modèle, diminuant un peu les solubilités prédites par rapport au modèle original, se montre plus performant concernant les solubilités dans les solvants protiques. Notamment, le cas des alcools est sensiblement amélioré (voir le cas du paracétamol sur la figure V.4 par exemple). Une réserve peut être émise concernant les prédictions dans les solvants aprotiques polaires (acétone, acétonitrile...) qui ne connaissent pas de réelle amélioration. Dans certains cas, les prédictions sont même moins précises qu'auparavant (paracétamol dans acétonitrile ou acide 4-aminobenzoïque dans l'acétone).

Pour résumer et discuter la performance du modèle COSMO-SAC 2007, on peut isoler les trois catégories de solvants :

- les solvants aprotiques apolaires,
- les solvants polaires aprotiques,
- les solvants protiques polaires.

Dans le cas des solvants aprotiques apolaires, on se retrouve dans une position similaire à celle de la méthode initiale. Les profils σ des molécules restent les mêmes. Seul le coefficient d'interaction des liaisons H a changé. Les seules possibilités de liaisons H se situent dans les interactions soluté-soluté. Celles-ci prenant plus d'importance que dans COSMO-SAC original, la solubilité prédite est plus faible (les liaisons entre les principes actifs sont plus fortes, favorisant ainsi les liaisons H soluté-soluté au détriment des liaisons soluté-solvant).

On peut remarquer également que dans le cas de l'anthracène, il n'y a que très peu de différences avec les résultats du modèle original. Cela renforce bien l'hypothèse de l'importance du paramètre c_{hb} et des profils p_{hb} sur les améliorations du modèle, et remet en cause le paramètre d'interaction électrostatique α' . En effet, ce dernier est le seul paramètre qui intervient dans le cas de l'anthracène dans les solvants apolaires aprotiques.

A contrario, les équilibres dans les solvants protiques polaires sont mieux rendus que précédemment. On peut ici conclure à une amélioration de la représentation des liaisons hydrogène par la méthode. Notamment, les solubilités dans les alcools sont grandement améliorées. Toutefois, comme constaté dans le modèle initial, les solubilités prédites sont surestimées.

Les situations les moins bien rendues par le modèle sont incontestablement les équilibres dans les solvants polaires aprotiques. Pour apporter un soutien visuel à l'explication de ce phénomène, les allures des profils σ des trois catégories de molécules sont représentées en figure V.6. Une molécule aprotique apolaire a un profil p_{hb} nul, une molécule protique polaire possède un profil p_{hb} possédant des densités surfaciques de charge négatives et positives avec des surfaces plus importantes dans les extrêmes. Enfin les molécules

aprotiques polaires ont un profil hb avec des surfaces possédant des densités positives (uniquement), plutôt proches de 0. Il y a plusieurs conséquences à ce type de profils :

- les liaisons hydrogène seront moins importantes car elles feront intervenir essentiellement les surfaces hb positives des solvants avec les surfaces négatives du soluté (voir aussi équation V.5),
- les interactions de type électrostatique sont fortes entre les surfaces à hautes densités de charge positives.

On peut déjà remarquer en observant les prédictions de l'anthracène (toutes surestimées) que le paramètre d'interaction électrostatique semble être inadapté, d'où des interactions surévaluées entre le soluté et le solvant. Cet effet serait réduit pour la prédiction dans des solvant protiques polaires car la valeur de la première partie du terme ΔW diminue par rapport à la seconde (prise en compte du c_{hb}).

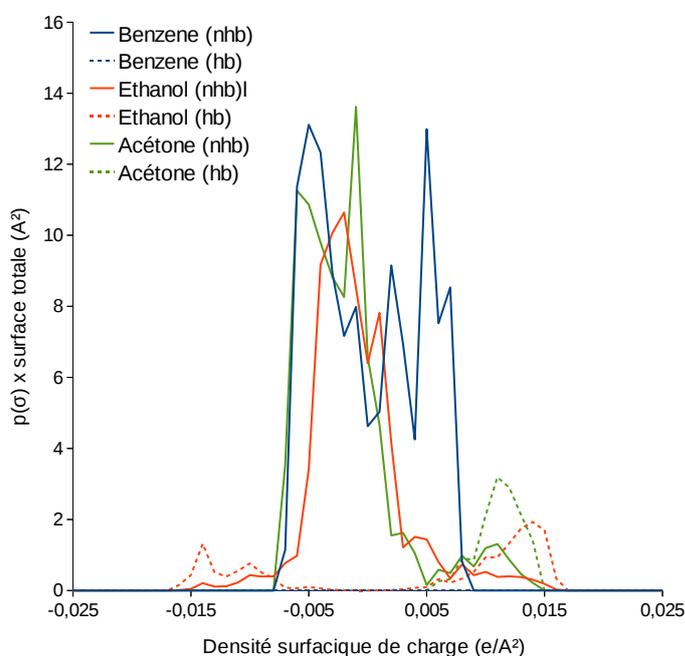


FIGURE V.6: Profils σ du benzène, de l'acétone et de l'éthanol après application de la fonction densité de probabilité P^{hb} .

Interprétations qualitatives

Du point de vue qualitatif, on retrouve dans cette évolution une partie des observations faites au paragraphe III.2, à savoir des problèmes à retranscrire l'ordre de grandeur des solubilités des solutés pour chaque solvant.

L'amélioration notable dans le cas présent est une meilleure représentation des ordres de grandeur dans les alcools, mieux retranscrits que précédemment (voir par exemple le cas du paracétamol).

Les points plus négatifs proviennent des solvants aprotiques polaires, dans lesquels la solubilité est toujours surestimée alors qu'il y a amélioration dans le cadre des solvants protiques. La comparaison entre ces deux catégories de solvants est donc difficile, et il est préférable de les distinguer pour des prédictions purement qualitatives. Également, les solvants particuliers comme le chloroforme montrent toujours des problèmes de représentativité par le modèle.

TABLE V.1: Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par COSMO-SAC (2007) et l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques.

Ibuprofène		Paracétamol	
Solvant	Ordre de grandeur	Solvant	Ordre de grandeur
Heptane	[-4; -3, 5]	Chloroforme	[-9; -8, 5]
Cyclohexane	[-2, 5; -2]	Dichlorométhane	[-8; -8, 5]
Toluène	[-2; -1, 5]	DMSO	[-5, 5; -5]
Chloroforme	[-1, 5; -1]	Heptanol	[-3, 5]
Octanol	[-1]	Butanol	[-3 : -2, 5]
Éthanol	[-1; -0, 5]	Propanol	
Isopropanol		Acétonitrile	
Acétate d'éthyle		Acétate d'éthyle	
Acétone		Méthanol	[-2, 5; -2]
		Éthanol	
		Dioxane	
		MEK	[-2; -1, 5]
		Acétone	
Acide benzoïque		Acide salicylique	
Solvant	Ordre de grandeur	Solvant	Ordre de grandeur
Heptane	[-5, 5]	Hexane	[-7; -6]
Hexane		Cyclohexane	
Cyclohexane		Tétrachlorure de carbone	
Tétrachlorure de carbone	[-4, 5; -4]	Xylène	[-5; -4, 5]
Benzène	[-3; -2, 5]	Chloroforme	
DMSO	[-2; -1, 5]	Acide acétique	[-3; -2, 5]
Octanol	[-1, 5; -1]	Méthanol	[-2; -1, 5]
Acétonitrile		Octanol	[-1, 5; -1]
Butanol		Acétonitrile	
Isopropanol		Éthanol	
Dioxane	[-1; -0, 5]	Acétate d'éthyle	[-1, 5; -1]
Acétone		Acétone	
N-méthylpyrrolidone		MEK	

Conclusion

Enfin, pour conclure sur cette première modification de COSMO-SAC, on peut noter que la prise en compte de la température par le modèle est assez bonne, exception faite pour l'anthracène.

Les prédictions de la méthode pour des molécules apolaires aprotiques semblent donc être moins précises de manière générale : quantitativement, car surestimées, et qualitativement, car l'influence de la température sur la solubilité n'est pas correctement représentée.

Qualitativement et quantitativement, le modèle se montre plus robuste pour les molécules polaires protiques, mais ne montre pas de réelles améliorations.

2.1.2 Résultats de COSMO-SAC 2010

Les simulations obtenues à partir des travaux de Hsieh et coll. (2010) sont illustrées en figure V.7 (équation I.11) et figure V.8 (équation I.10).

Interprétations quantitatives

Les erreurs quadratiques moyennes dans le cas de ce modèle varient ici entre 0,454 et 139 (ou 20,26 en retirant l'acide 4-aminobenzoïque dans le benzène et le cyclohexane) en utilisant l'équation I.11, et entre 0,58 et 168 avec l'équation I.10 (43,42 en retirant le paracétamol dans le dichlorométhane, sachant qu'il n'y a pas de valeur pour la solubilité de l'acide 4-aminobenzoïque, ce qui rend la comparaison pas tout à fait rigoureuse).

Selon les valeurs des erreurs quadratiques moyennes et les figures V.7 et V.8, une légère amélioration globale de la méthode revue par Hsieh et coll. (2010).

Toutefois, la majorité des remarques faites pour la version de 2007 de COSMO-SAC restent valables, notamment concernant la prise en compte des trois catégories de solvants.

L'évolution notable de la présente modification est une meilleure prise en compte des mélanges dans les solvants aprotiques polaires. Celle-ci n'apparaît malheureusement pas de manière aussi claire qu'espérée. Par ailleurs, toujours dans le cas des solvants aprotiques polaires, la prise en compte de la température ne suit pas les données expérimentales. Toutefois, ce n'est pas le cas dans les autres types de solvants (notamment protiques), plutôt bien gérés par le modèle vis-à-vis de la température.

Interprétations qualitatives

Du point de vue qualitatif, il y a une amélioration claire de la méthode du point de vue des solvants aprotiques polaires. Le tableau V.2 montre notamment des ordres de grandeur plus proches dans l'acétate d'éthyle et l'acétonitrile, là où ces derniers étaient clairement surestimés dans la révision de 2007. Cette observation doit être vraisemblablement reliée à la prise en compte séparée des surfaces OH et OT dans le modèle. La conséquence directe est une meilleure représentation globale des échelles de solubilité entre les solvants ainsi que des ordres de grandeur.

Cependant, malgré la performance du modèle pour les ordres de grandeur (plus précis que COSMO-SAC original et 2007), la qualité de l'échelle de solubilité ne se démarque pas clairement du modèle original. Pour ce dernier, malgré des résultats quantitatifs moins bons (de 50% à 200% supérieurs), les solvants aprotiques polaires se montrent mieux représentés en moyenne si l'on prend l'ensemble de tous les solvants. C'est pourquoi il semble plus judicieux de segmenter les échelles de solubilité des principes actifs parmi les trois catégories de solvants si l'on cherche à déterminer quel est le meilleur solvant. Toutefois, le modèle peut se montrer suffisamment intéressant dans l'évaluation des ordres de grandeur des solubilités.

Enfin, le problème concernant des solutés aprotiques apolaires est persistant. Sachant que la révision de 2010 ne propose pas d'évolution de ce point de vue, il n'est pas étonnant de constater ce phénomène.

2.1 Cas des équilibres dans les solvants purs

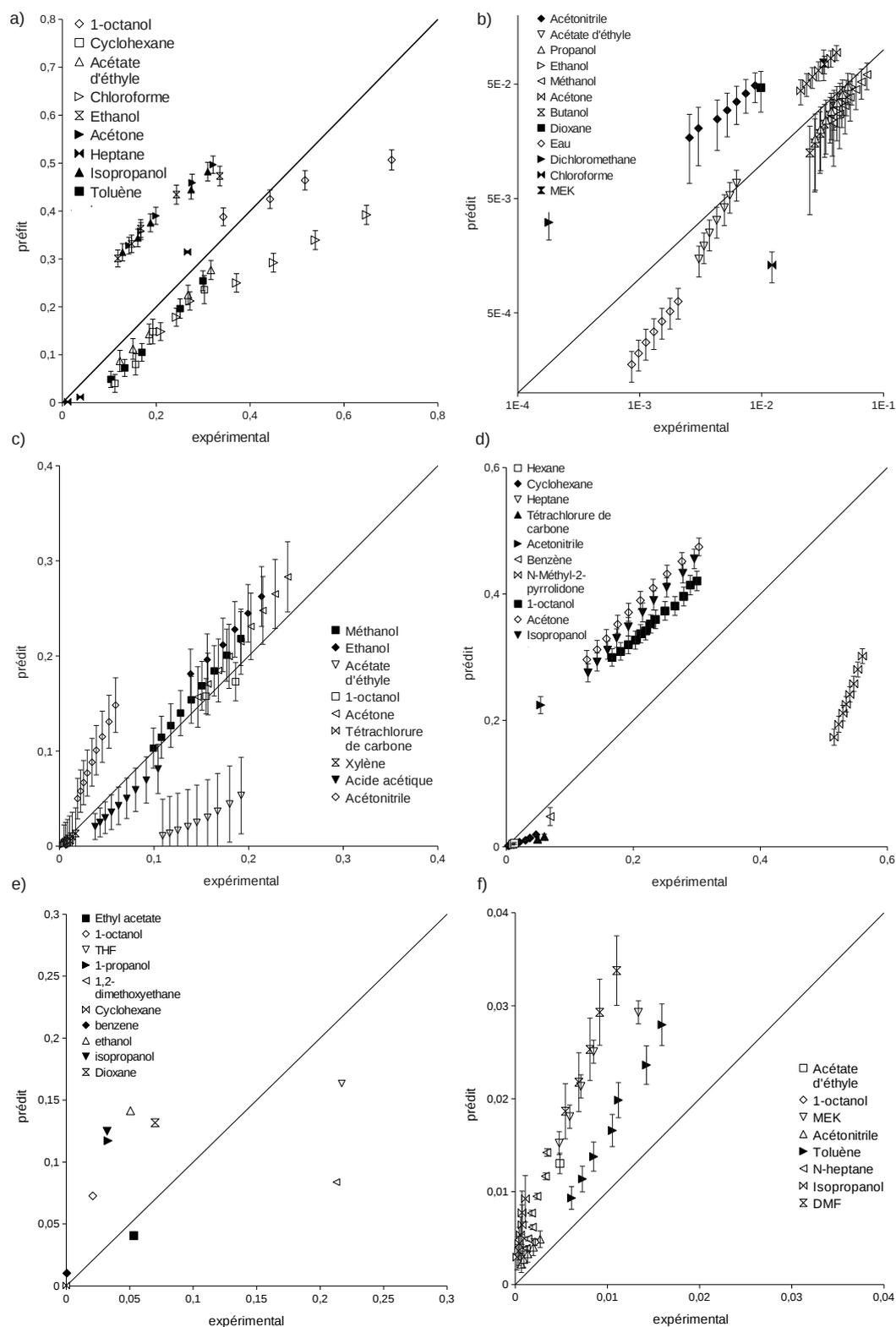


FIGURE V.7: Prédications de COSMO-SAC mod. (2010) pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide salicylique, d) l'acide benzoïque, e) l'acide 4-aminobenzoïque, et f) l'anthracène par l'équation I.11 en fonction des solubilités expérimentales.

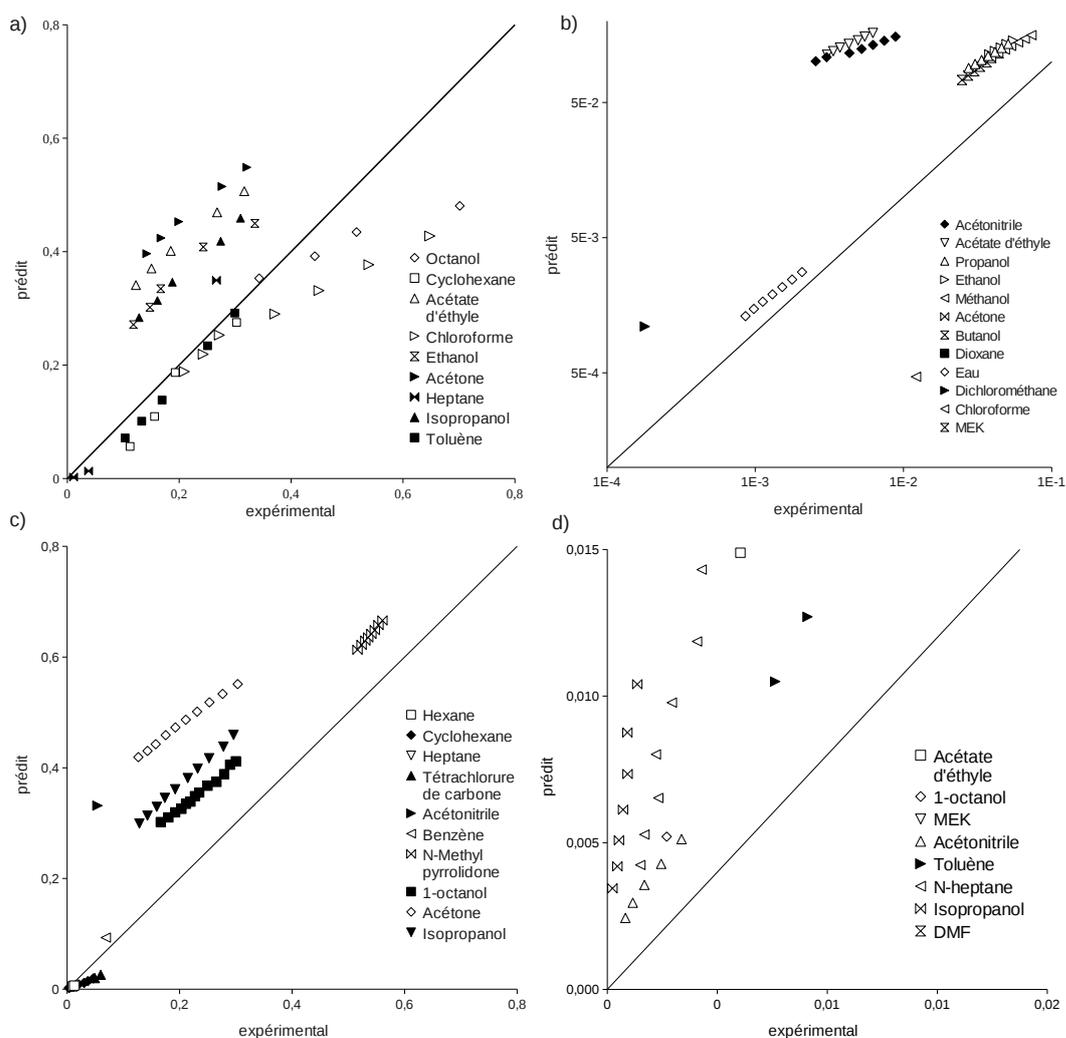


FIGURE V.8: Prédications de COSMO-SAC mod. (2010) pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide benzoïque, et d) l'antracène par l'équation I.10 en fonction des solubilités expérimentales.

TABLE V.2: Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par COSMO-SAC (2010) avec l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques.

Ibuprofène		Paracétamol	
solvant	ordre de grandeur	solvant	ordre de grandeur
Heptane	[-4; -3, 5]	Chloroforme	[-7; -6, 5]
Cyclohexane	[-2, 5]	Dichlorométhane	[-6; -5, 5]
Toluène	[-2; -1, 5]	Acétate d'éthyle	[-5]
Acétate d'éthyle	[-1, 5; -1]	Heptanol	[-4; -3, 5]
Chloroforme		DMSO	
Octanol	[-1; -0, 5]	Butanol	[-3, 5; -3]
Éthanol		Dioxane	
Isopropanol		Propanol	
Acetone		Acétonitrile	
		Méthanol	[-3; -2, 5]
		Éthanol	
		MEK	
		Acétone	[-2, 5; -2]
Acide benzoïque		Acide salicylique	
solvant	ordre de grandeur	solvant	ordre de grandeur
Heptane	[-5, 5; -5]	Cyclohexane	[-7, 5; -7]
Cyclohexane		Hexane	
Hexane		Tétrachlorure de carbone	[-6, 5; -6]
Tétrachlorure de carbone	[-4, 5; -4]	Xylene	[-5, 5; -5]
Benzène	[-3; -2, 5]	Chloroforme	
DMSO	[-2; -1, 5]	Acétate d'éthyle	[-4; -3, 5]
N-méthylpyrrolidone		Acide acétique	[-3, 5; -3]
Acétonitrile	[-1, 5; -1]	Acétonitrile	[-2, 5; -2]
Dioxane		Méthanol	[-2; -1, 5]
Octanol		Octanol	
Butanol		Éthanol	
Isopropanol	[-1; -0, 5]	Acetone	
Acétone		MEK	

Conclusion

La révision de 2010 offre de clairs avantages par rapport à la version de 2007. Elle est plus précise quantitativement et qualitativement. Cependant, les problèmes concernant la prise en compte des différents types de solvants restent persistants.

2.1.3 Comparaison avec les modèles “classiques” et conclusion

Dans les paragraphes précédents ont été présentés et discutés les résultats concernant les deux évolutions majeures de COSMO-SAC. Afin de remettre en perspective ces résultats et les modèles précédemment critiqués, les erreurs quadratiques moyennes (*mse*) des deux révisions de COSMO-SAC sont affichées dans le tableau V.3 :

Ce tableau permet d'observer, non la qualité des modèles à bien représenter spécifiquement chaque comportement des produits dans les divers solvants, mais la qualité (quantitative) des prédictions globales. Il donne donc une information sur la possibilité des modèles à prédire les ordres de grandeur de solubilité.

On remarque sur ce tableau et le tableau III.9 que les évolutions successives de COSMO-SAC se rapprochent de la performance des modèles comme UNIFAC. Cependant, on remarque toujours que l'évaluation des solubilités dans des solvants tels que le chloroforme ou le dichlorométhane reste un exercice difficile.

De plus, si COSMO-SAC ne semble pas parfait, principalement dans le cas des solvants aprotiques apolaires ou aprotiques polaires, ses évolutions dénotent une amélioration certaine pour la représentation des équilibres dans les solvants protiques. Dans ce dernier cas, les ordres de grandeur des solubilités mais également la dépendance en température sont bien représentés. Ces résultats tendent à valider la nouvelle approche des interactions introduites en 2007 et 2010. Il semble cependant qu'il reste des ajustements à opérer pour adapter plus spécifiquement la méthode dans le cas des équilibres liquide-solide.

Avant d'en venir à la partie concernant l'optimisation du modèle, et afin de pousser plus complètement la comparaison, les évolutions de COSMO-SAC sont également envisagées dans le cas des mélanges de solvants.

2.2 Cas des équilibres dans les mélanges de solvants

Pour permettre une comparaison précise avec le modèle original et les modèles présentés au chapitre III, COSMO-SAC mod. (2007) et COSMO-SAC mod. (2010) sont ici utilisés pour prédire les mêmes équilibres que précédemment (cf. chapitre IV).

Dans un premier temps, les résultats obtenus par la première évolution (2007) sont présentés, puis ceux résultants de la seconde (2010).

La procédure pour effectuer les simulations est semblable à ce qui est décrit au paragraphe 2.2.

2.2.1 Résultats de COSMO-SAC 2007

La figure V.9 présente les solubilités prédites dans les mélanges de solvants en fonction de leur composition. Afin de rendre compte des points particuliers énoncés en section IV.2.2, le tableau V.4 adjoint la position des maxima déterminée expérimentalement et par COSMO-SAC 2007.

TABLE V.3: Erreurs moyennes quadratiques (MSE) des prediction du modèle COSMO-SAC et de ses évolutions (2007 et 2010) sur l'ibuprofène, le paracétamol, l'acide benzoïque, l'acide salicylique, l'acide 4-aminobenzoïque et l'antracène en utilisant les équations I.10 et I.11, par rapport aux données de solubilité en table II.8 (* MSE sans le chloroforme, † sans le dichlorométhane, * sans benzène et cyclohexane, ◊ sans isopropanol).

Produit	Modèle	MSE	
		erreur éq I.11	erreur éq I.10
Ibuprofène	Original	1,150	1,307
	2007	0,52	0,61
	2010	0,454	0,58
	2007 mod.	0,34	-
	2010 mod.	0,32	-
Paracétamol	Original	25,187 (19,47 [†])	309,97 (166,38 [†])
	2007	28,49 (29 [†])	212,52 (215,73 [†])
	2010	7,96 (3,57 [†])	167,52 (43,42 [†])
	2007 mod.	23,91 (24 [†])	-
	2010 mod.	145,53 (4,79 [†])	-
Acide salicylique	Original	15,03 (5,01 [*])	-
	2007	3,122 (2,337 [*])	-
	2010	0,747	-
	2007 mod.	1,741	-
	2010 mod.	8,76 (1,54 [*])	-
Acide benzoïque	Original	1,136	1,932
	2007	0,824	1,520
	2010	0,731	1,484
	2007 mod.	0,447	-
	2010 mod.	0,395	-
Acide 4-aminobenzoïque	Original	8,50	-
	2007	10,0	-
	2010	138,78 (3,18 [*])	-
	2007 mod.	5,445	-
	2010 mod.	773,5 (0,904 [*])	-
Antracène	Original	30,4	38
	2007	21,8	27,3
	2010	20,267 (3,76 [◊])	25,5
	2007 mod.	13,34	-
	2010 mod.	40,47 (4,64 [◊])	-

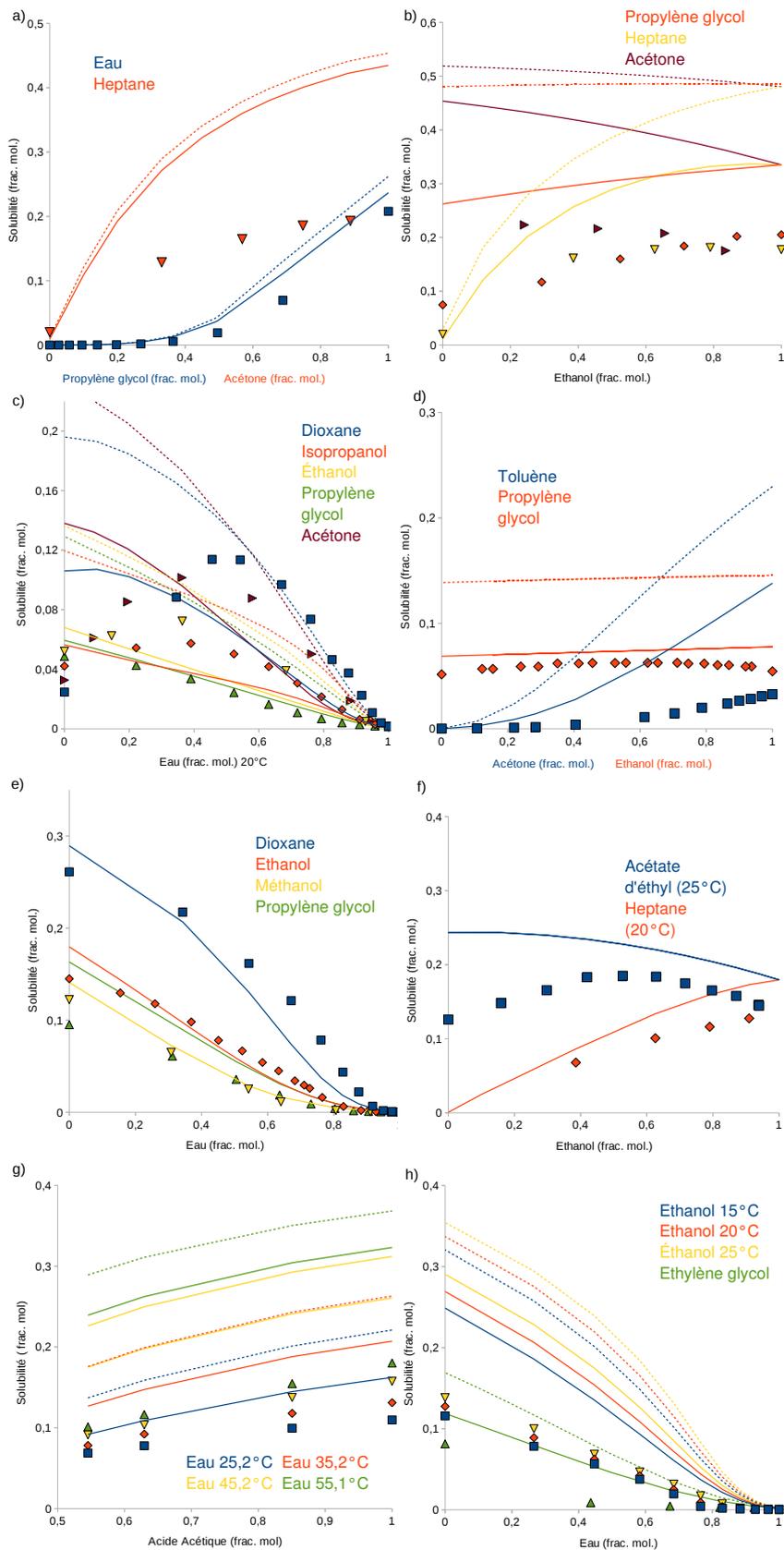


FIGURE V.9: Solubilités expérimentales et prédites par COSMO-SAC mod. (2007) en mélanges ternaires avec les équations I.11 (lignes) et I.10 (pointillés) en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque.

TABLE V.4: Mélanges de solvants étudiés et maxima de solubilité par COSMO-SAC 2007.

Produit	Mélange (1/2)	Maxima de solubilité exp. (frac. mol. de 1)	Maxima de solubilité prédits (frac. mol. de 1)
Ibuprofène	heptane /éthanol	0,21	aucun
	acétone /éthanol	0,85 ?	aucun
Paracétamol	dioxane /eau	0,47	0,97
	isopropanol /eau	0,60	aucun
	éthanol /eau	0,60	aucun
	acétone /eau	0,58	aucun
	propylène glycol /éthanol	0,45	aucun
Acide salicylique	acétate d'éthyle /éthanol	0,45	0,90

TABLE V.5: Mélanges de solvants étudiés et maxima de solubilité par COSMO-SAC 2010.

Produit	Mélange	Maxima de solubilité exp. (frac. mol.)	Maxima de solubilité prédits (frac. mol.)
Ibuprofène	heptane /éthanol	0,21	0,10
	acétone /éthanol	0,85 ?	0,75 (eq I.10)
Paracétamol	dioxane /eau	0,47	0,80
	isopropanol /eau	0,60	0,55
	éthanol /eau	0,60	0,85
	acétone /eau	0,58	0,92
	propylène glycol /éthanol	0,45	aucun
Acide salicylique	acétate d'éthyle /éthanol	0,45	0,85

Les remarques formulées précédemment sur les résultats du modèle original restent globalement les mêmes dans le cas présent. Les qualités/défauts, sont similaires. Cependant, les tendances des courbes sont plus représentatives des données expérimentales. Notamment, l'évolution de la solubilité de l'acide benzoïque dans l'eau est grandement améliorée, de même que les mélanges incorporant de l'acide salicylique. En ce sens, il y a un véritable progrès de la méthode lorsque le mélange ne comprend pas de maxima.

2.2.2 Résultats de COSMO-SAC 2010

La figure V.10 présente les solubilités prédites dans les mélanges de solvants en fonction de leur composition, et le tableau V.5 rend compte de la position des maxima expérimentaux et déterminés par COSMO-SAC 2010 :

Dans cette dernière évolution de la méthode COSMO-SAC, une véritable amélioration apparaît par rapport aux versions précédentes. Le tableau V.5 montre clairement que la présence de maxima est prédite à presque 100% des cas (exception faite du paracétamol dans un mélange propylène glycol/éthanol qui présente un très léger maximum). Par ailleurs, même si les compositions prédites pour les maxima ne concordent pas exactement avec les

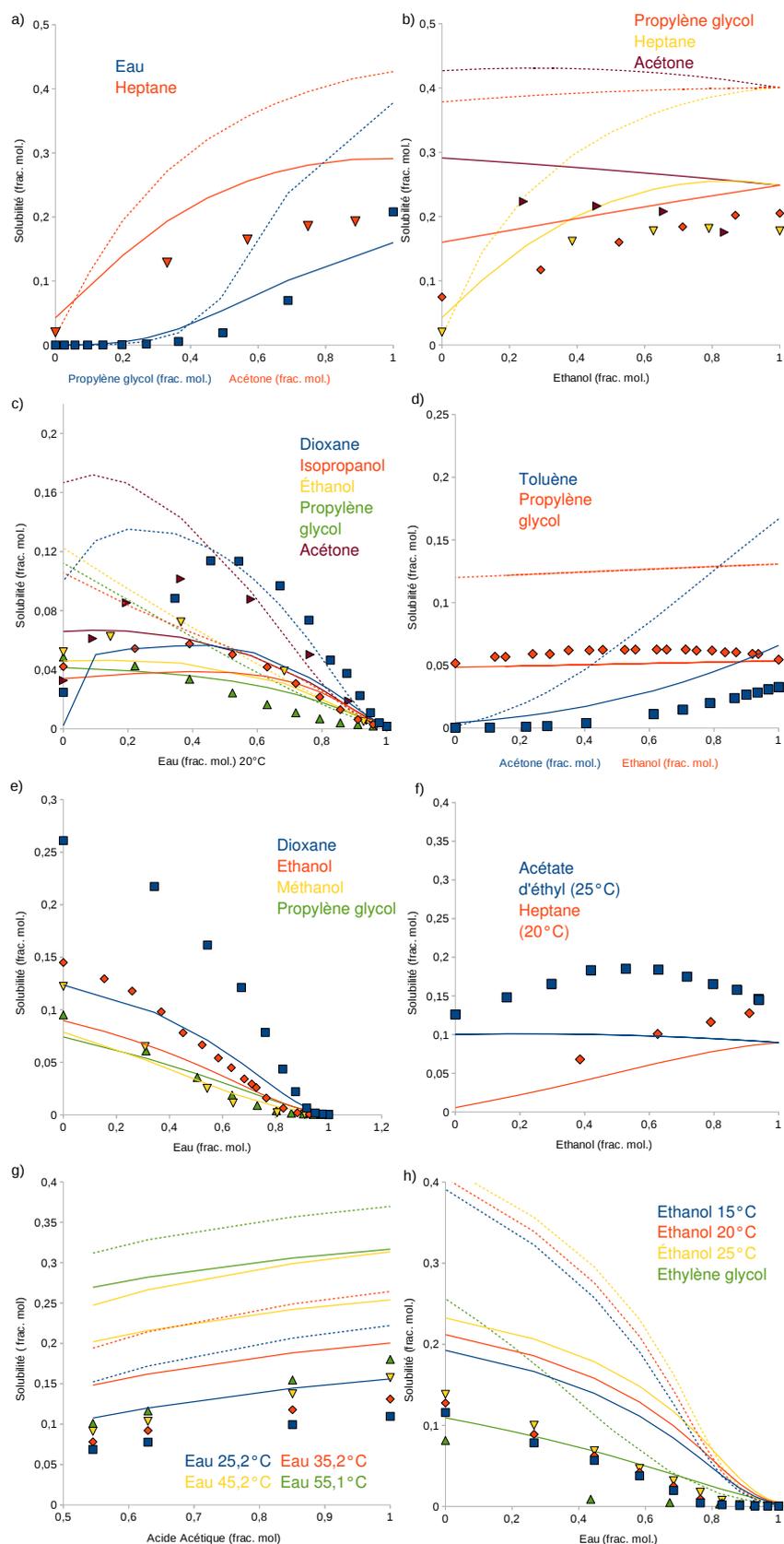


FIGURE V.10: Solubilités expérimentales et prédites par COSMO-SAC mod. (2010) en mélanges ternaires avec les équations I.11 (lignes) et I.10 (pointillés) en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque.

compositions expérimentales, la tendance est plutôt bien suivie (compositions des maxima prédit en faveur du “meilleur” solvant).

A nouveau, les allures des courbes sont relativement fidèles aux cas réels et l’utilisation de l’équation I.11 est privilégiée.

2.2.3 Comparaison avec UNIFAC et NRTL-SAC et conclusion

Cette partie montre que les différentes améliorations du modèle COSMO-SAC sont pertinentes. Notamment, la dernière révision de la méthode, indéniablement plus précise que le modèle original, semble être la plus adaptée à ce type de prédictions. Ses résultats dans les mélanges de solvants, combinés à ceux décrits dans les solvants purs, confirment donc la pertinence de l’évolution du modèle apporté par Hsieh et coll. (2010).

La version de 2010 rend enfin le modèle COSMO-SAC comparable aux modèles UNIFAC et NRTL-SAC.

3 Paramétrisation des évolutions de COSMO-SAC pour les équilibres S/L

Les résultats précédents montrent que, malgré une amélioration de la méthode par ses évolutions successives, le modèle connaît toujours des difficultés à représenter les équilibres liquide-solide. Notamment, les interactions entre les molécules aprotiques apolaires ne sont pas toujours respectées, et dans les autres cas, les solubilités prédites restent souvent surestimées. Toutefois, les interactions de type hydrogène sont mieux rendues par les affinements successifs. Cette constatation rend compte de la pertinence des raffinements de COSMO-SAC dans ce sens.

Par ailleurs, de même qu’au paragraphe III.2.4, on peut juger de l’importance des liaisons hydrogène en augmentant la valeur de l’écart type σ_0 de la fonction densité de probabilité P^{hb} . Cette action correspond à “activer” ou “désactiver” partiellement la prise en compte des liaisons hydrogène.

Afin d’observer, comme précédemment, l’influence des interactions hydrogènes dans le modèle, et plus particulièrement des paramètres d’interaction H, une simulation à partir de la méthode de 2010 et une comparaison à partir des points expérimentaux de l’ibuprofène pour $\sigma_0 = 0,05$ a été menée et est illustrée en figure V.11.

La constatation de l’importance des liaisons hydrogène dans le modèle dénote l’inadéquation des paramètres d’interaction pour les équilibres liquide-solide. Cela donne quelques pistes d’améliorations.

Dans ce paragraphe, on propose, d’une part, une réoptimisation des paramètres des révisions 2007 et 2010 de COSMO-SAC, et d’autre part une séparation de la fonction densité de probabilité P^{hb} pour le soluté et le solvant. Cette dernière proposition a pour objectif une meilleure représentation des possibilités d’interactions entre le solvant et le soluté. En effet, l’importance des liaisons hydrogène est surestimée par le modèle, notamment pour les principes actifs. Les composés étudiés sont généralement de “grosses” molécules, flexibles, dont les sites d’interaction peuvent se montrer peu accessibles. Au contraire, les molécules de solvants sont globalement les mêmes que les molécules visées initialement par le modèle pour les équilibres liquide-liquide ou liquide-vapeur. Pour ces dernières, le profil σ devrait

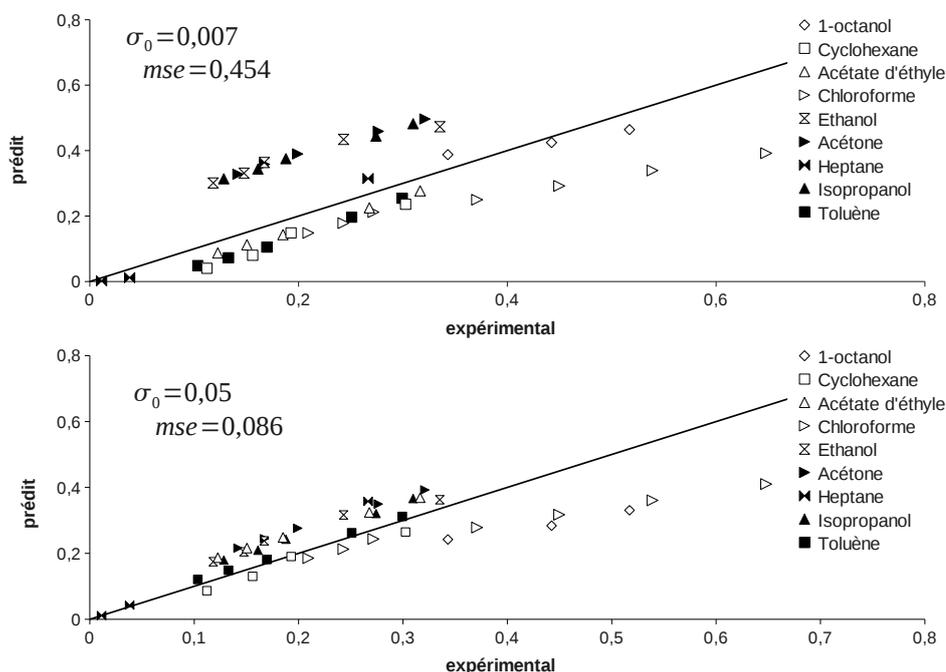


FIGURE V.11: Solubilité de l'ibuprofène prédite par COSMO-SAC mod. (2010) pour $\sigma_0 = 0,05$ en fonction des données expérimentales avec l'équation I.11.

donc être conservé tel que décrit par Wang et coll. (2007) et Hsieh et coll. (2010). Cependant, pour les composés organiques complexes de cette étude, les surfaces susceptibles de former des liaisons hydrogènes devraient se montrer plus faibles, ce qui se traduit par une modification du σ - *profile*.

Un moyen de parvenir à modifier différemment les probabilités d'interaction de type hydrogène, en ce qui concerne les solutés et les solvants, est de considérer une fonction P_{solu}^{hb} pour les solvants, d'écart type σ_0 , et une fonction P_{solute}^{hb} pour les solutés, d'écart type σ_1 . Normalement, σ_1 devrait se révéler plus élevée que σ_0 , car les interactions sont plus facilitées pour les molécules de solvant.

Afin de vérifier l'hypothèse précédente, les paramètres qui sont réoptimisés dans ce chapitre sont :

- c_{hb} , σ_0 et σ_1 pour COSMO-SAC 2007,
- c_{OH} , c_{OT} , c_{OH-OT} , σ_0 et σ_1 pour COSMO-SAC 2010.

3.1 Méthode de régression des nouveaux paramètres

L'importance des paramètres d'interaction ayant été soulignée dans les parties précédentes, il est important de rappeler que les divers paramètres d'interaction des modèles basés sur COSMO-SAC sont tous issus de régressions du modèle sur des données expérimentales (liquide-liquide et liquide-vapeur). La même méthode est ici utilisée pour obtenir de nouvelles valeurs, *a priori* plus représentatives des équilibres liquide-solide.

3.1 Méthode de régression des nouveaux paramètres

TABLE V.6: Paramètres initiaux et optimisés de COSMO-SAC 2007 et 2010 avec les erreurs moyennes quadratiques (*rms*).

Modèle	Paramètres					RMS
COSMO-SAC original						5,582
	C_{hb}				σ_1	RMS
COSMO-SAC 2007	3484, 42	σ_0			0, 007	4,594
COSMO-SAC 2007 opt.	2075, 3	2, 37.10 ⁻⁵			2, 97.10 ⁻³	4,352
	Paramètres					RMS
	C_{OH-OH}	C_{OT-OT}	C_{OH-OT}	σ_0	σ_1	
COSMO-SAC 2010	4013, 78	932, 31	3016, 43	0, 007	0, 007	3,588
COSMO-SAC 2010 opt.	1148, 2	4078, 7	262, 4	5, 55.10 ⁻³	3, 06.10 ⁻³	2,625

Afin d'effectuer les calculs, on a choisi un certain nombre de solubilités expérimentales, toutes issues de la littérature (Marrero et Abildskov, 2003; Abildskov, 2005). Tous ces points ont en commun de considérer des molécules organiques présentant de nombreux groupements fonctionnels dans des solvants classiques et variés (voir tableau I.1 situé en annexe I) :

Le calcul de régression a été opéré par l'intermédiaire de la fonction *lsqnonlin* du logiciel Matlab. Les codes sources utilisés pour la régression se trouvent dans les ressources numériques qui accompagnent ce manuscrit.

Afin de permettre la comparaison des anciens et des nouveaux paramètres obtenus, les différents *rms* (root mean square) de chaque version, avec les paramètres correspondants, pour la prédiction des 85 équilibres présentés au tableau I.1 sont donnés sur le tableau V.6 :

Afin de clarifier quelques points sur ce tableau, il convient de signaler que les équilibres les moins bien prédits, qui tendent à faire augmenter l'erreur (le *rms*), sont les cas faisant intervenir la caféine (parmi les soluté), ou le chloroforme, l'eau, l'hexane, l'heptane, et dans une moindre mesure le dioxane ou l'acétate d'éthyle (pour les solvants). Ces erreurs importantes peuvent être en grande partie imputées aux faibles solubilités expérimentales (de l'ordre de 10⁻⁶ pour la caféine dans l'hexane par exemple). Par ailleurs, on a déjà remarqué qu'une grande erreur peut résulter d'une valeur prédite bien plus élevée que la valeur expérimentale (voir paragraphe III.1.3).

Ensuite, il est important de noter que les solutions obtenues ne sont probablement pas les *solutions optimales*. Ce sont certainement les meilleurs paramètres locaux pour minimiser l'erreur sur les 85 équilibres, mais il peut exister d'autres solutions valables. L'obtention d'un minimum global n'est pas évident à la vue du temps de calcul nécessaire (plusieurs jours pour cinq paramètres).

Par rapport aux résultats, on peut noter une erreur plus faible que pour les premières versions de COSMO-SAC par le modèle 2010 original (3, 588). Cette erreur est encore réduite par son optimisation (2, 625 pour la version 2010 optimisée). Cependant, il est important de souligner l'aspect "subjectif" de ces nombres qui sont issus de calculs sur un nombre fini d'équilibres choisis (85 données) ne représentant pas toutes les situations possibles.

Concernant les écarts types des fonctions densité de probabilité σ_0 et σ_1 , on constate

le résultat présenté pour l'optimisation de la version 2007 : la probabilité de formation des liaisons H est plus importante au niveau des molécules de solvants qu'au niveau des solutés ($\sigma_0 > \sigma_1$). Cette observation tend à valider les conclusions précédentes (voir paragraphe V.3). Cependant, dans le cas de l'optimisation de la version 2010, on ne retrouve pas cette situation. On peut supposer que l'adaptation des paramètres C_{OH-OH} , C_{OT-OT} et C_{OH-OT} ont pris plus d'importance. Il est toutefois possible qu'une solution plus optimale tende vers $\sigma_0 < \sigma_1$.

Vis-à-vis des paramètres d'interaction, on peut, à partir des valeurs du tableau V.6, faire quelques remarques préliminaires avant même d'observer les résultats des modèles optimisés.

Premièrement, on remarque que les interactions de type hydrogène ne sont plus quantifiées de la même manière. Si on prend l'exemple de la révision de 2007, le coefficient c_{HB} passe de 3484,42 à 2075,3 $\text{Å}^4/e^2$, σ_0 de 0,007 à 0,00297 et σ_1 de 0,007 à $2 \cdot 10^{-5}$. Il y a plusieurs remarques et interprétations pour expliquer ces changements. La première a déjà été abordée à propos de la probabilité de formation de liaisons H pour des petites molécules (solvant) ou grosses molécules (soluté). On notera juste que le profil σ des solvants n'est presque pas impacté par l'optimisation. En effet, la possibilité de formation y est plus importante que pour les "grosses" molécules.

Ensuite, les coefficients d'interaction subissent des changements importants. Si on prend pour exemple la révision de 2007, une série de simulations a montré qu'une augmentation, ou diminution du paramètre c_{HB} , fait évoluer la valeur du coefficient d'activité prédit dans un sens précis. Deux cas de figures apparaissent généralement : soit le soluté montre une affinité avec le solvant, ce qui s'accompagne d'une solubilité importante et un coefficient d'activité inférieur à 1, soit il présente des interactions plus fortes avec lui-même (pour une solubilité plus faible et $\gamma > 1$). Le fait que le paramètre c_{HB} diminue dans l'optimisation du modèle de 2007 montre une évolution vers des interactions moins fortes. Ce qui signifie, par exemple, que dans le cas où le coefficient d'activité est très inférieur à 1, le nouveau coefficient d'activité trouvé avec le nouveau paramètre devrait être plus proche de l'unité. Les influences des liaisons hydrogène sont ainsi minimisées, quel que soit leur rôle au niveau de la solubilité prédite.

Enfin, il y a de nombreuses évolutions dans les paramètres du modèle de 2010. C_{OH-OH} passe de 4013 à 1150, C_{OT-OT} de 932 à 4080 et C_{OH-OT} de 3020 à 262 (en $\text{Å}^4/e^2$). On peut donc remarquer que, par rapport aux équilibres liquide-solide considérés, les interactions OT-OT prennent plus d'importance, et les interactions OH-OH ou OH-OT beaucoup moins. Ce nouvel équilibre montre que les interactions de type hydrogène sont quantitativement moins importantes, et que les interactions avec les molécules polaires sont "revalorisées" (paramètre OT-OT). Finalement, au lieu d'obtenir un $\sigma_0 \gg \sigma_1$, les paramètres d'interaction prennent des valeurs généralement plus faibles.

3.2 Résultats de l'optimisation de COSMO-SAC 2007 et 2010

3.2.1 Cas des solvants purs

COSMO-SAC 2007

La figure V.12 présente les résultats de la révision de 2007 optimisée. Le tableau V.3 donne des erreurs quadratiques moyennes qui varient de 0,34 à 24, ce qui est mieux, en

moyenne, que la version non optimisée.

Comme précédemment, la description des équilibres pour les produits apolaires aprotiques n'est pas améliorée, sachant que le paramètre d'interaction électrostatique reste le même.

Concernant les prédictions dans les trois catégories de solvants, on ne remarque pas réellement d'évolution pour les solvants aprotiques apolaires, mais une légère amélioration dans le cas des solvants aprotiques polaires.

Enfin, dans les solvants protiques, déjà bien représentés précédemment, il n'y a pas non plus d'évolution flagrante. Cependant, on note une réelle amélioration des résultats de l'acide 4-aminobenzoïque. Par ailleurs, les prédictions pour l'acide salicylique sont également plus proches des valeurs expérimentales, si l'on considère la marge d'erreur induite par le modèle. Ces derniers résultats sont intéressants et encourageants car les deux molécules précitées présentent de nombreuses possibilités d'interactions de part leur structure (groupements acide carboxylique, hydroxyle et amine). Notamment, l'acide salicylique présente des multiples conformations et des possibilités d'interactions intramoléculaires entre ses groupements fonctionnels.

Ensuite, d'un point de vue plus qualitatif, le tableau V.7 présente les ordres de grandeur et les échelles de solubilités.

Ce tableau ne montre pas de réelle évolution par rapport au tableau V.1. La seule différence notable est une meilleure représentation globale des ordres de grandeur, moins surestimés que précédemment.

Enfin, l'influence de la température est plutôt bien décrite, avec une légère amélioration par rapport au modèle non optimisé, notamment pour l'acide salicylique. Malgré tout, l'évolution reste surestimée dans le cas des solvants aprotiques polaires.

Pour conclure sur cette première optimisation, on peut noter une meilleure description globale de la méthode des équilibres liquide-solide, mais nuancée par les défauts persistants du modèle de 2007 concernant les solvant aprotiques, et les ordres de grandeur prédits par rapport aux autres solvants.

L'optimisation est donc pertinente, mais pas suffisante, probablement à cause d'une précision moindre dans la quantification des interactions. À priori, la description de 2010 semble toujours être plus adaptée.

Enfin, le paramètre électrostatique montre ici probablement ses faiblesses, comme précédemment (ce qui n'est pas surprenant car il n'a pas été optimisé).

COSMO-SAC 2010

Les performances de cette optimisation sont illustrées sur la figure V.13, et sur le tableau V.8.

Les erreurs quadratiques moyennes dans le cas présent varient entre 0,32 et 773 (voir tableau V.3). La haute valeur maximale obtenue provient essentiellement de la mauvaise prédiction de la solubilité de l'acide 4-aminobenzoïque dans le benzène et le cyclohexane, et du paracétamol dans le dichlorométhane. Sans ces données, l'erreur maximale descend à 40. Bien que les erreurs puissent paraître importantes, il faut bien noter que certaines données particulières de solubilités prédites sont mal représentées par le modèle.

Comparées aux résultats précédents, les erreurs moyennes (*MSE*) pour cette optimisation sont relativement proches, voire légèrement supérieures. Pourtant, la régression du

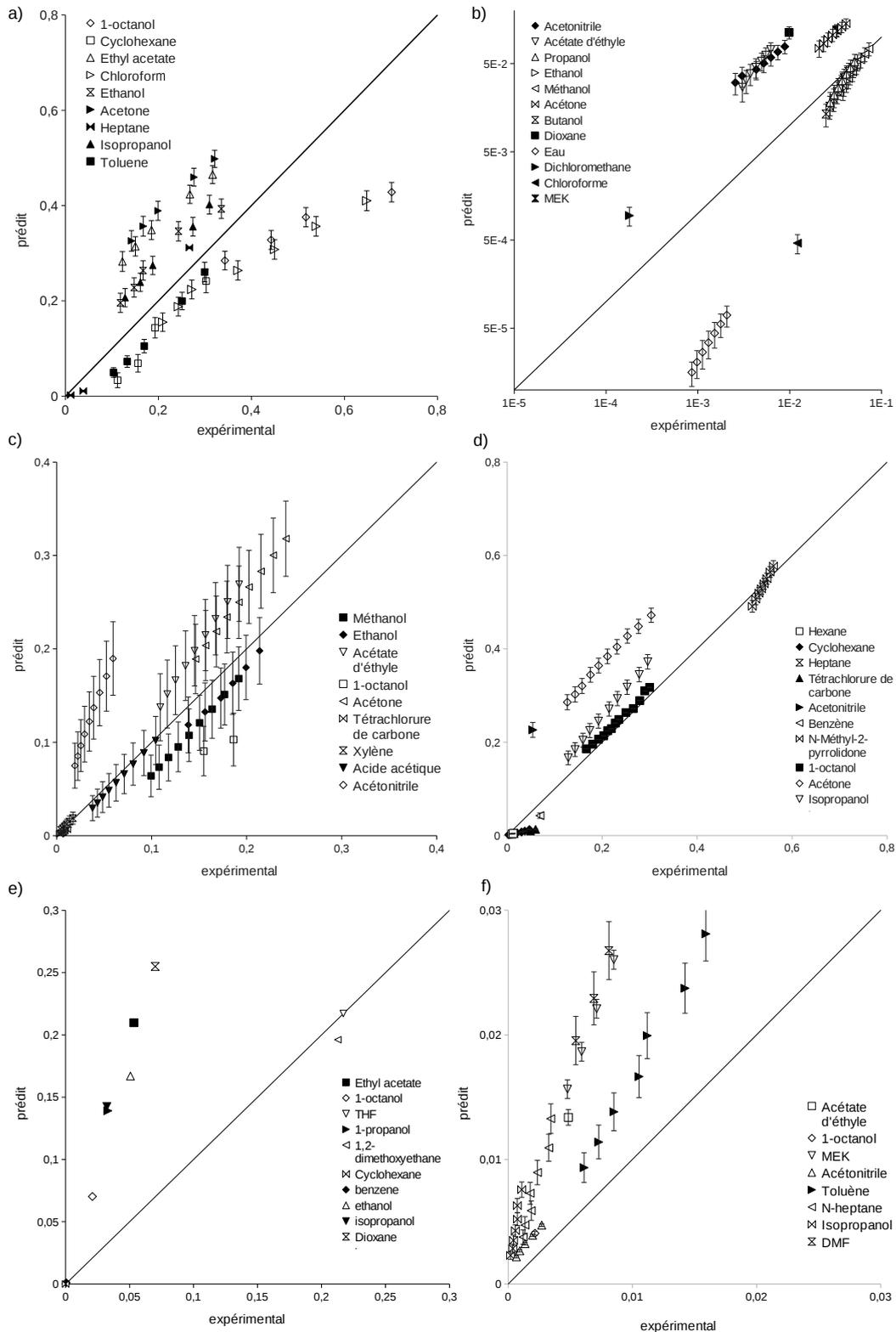


FIGURE V.12: Solubilité de l'ibuprofène prédite par COSMO-SAC mod. (2007) optimisé ($c_{hb} = 2075, 3$, $\sigma_0 = 0,000063$ et $\sigma_1 = 0,00297$) pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide salicylique, d) l'acide benzoïque, e) l'acide 4-aminobenzoïque, et f) l'anthracène par l'équation I.11 en fonction des données expérimentales.

TABLE V.7: Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par COSMO-SAC (2007) optimisé avec l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques.

Ibuprofène		Paracétamol	
Solvant	Ordre de grandeur	Solvant	Ordre de grandeur
Heptane	[-4; -3, 5]	Chloroforme	[-8; -7, 5]
Cyclohexane	[-3; -2, 5]	Dichlorométhane	[-7]
Toluène	[-2; -1, 5]	DMSO	[-5; -4, 5]
Chloroforme	[-1, 5; -1]	Heptanol	[-4; -3, 5]
Octanol		Butanol	[-3, 5; -3]
Éthanol		Propanol	[-3; -2, 5]
Isopropanol		Éthanol	
Acétate d'éthyle	[-1; -0, 5]	Acétate d'éthyle	
Acetone		Méthanol	
		Acétonitrile	
		Dioxane	[-2, 5; -2]
		MEK	
		Acétone	[-2; -1, 5]
Acide benzoïque		Acide salicylique	
Solvant	Ordre de grandeur	Solvant	Ordre de grandeur
Heptane	[-5, 5; -5]	Cyclohexane	[-7; -7, 5]
Cyclohexane		Hexane	
Hexane		Tétrachlorure de carbone	[-6, 5; -6]
Tétrachlorure de carbone	[-4, 5; -4]	Xylene	[-5; -4, 5]
Benzène	[-3; -2, 5]	Chloroforme	
DMSO	[-2; -1, 5]	Acide acétique	[-3; -2, 5]
Octanol	[-1, 5; -1]	Octanol	[-2, 5; -2]
Acétonitrile		Méthanol	
Butanol		Acétonitrile	
Isopropanol		Éthanol	
Dioxane	[-1; -0, 5]	Acétate d'éthyle	[-2; -1, 5]
Acétone		MEK	[-1, 5; -1]
N-méthylpyrrolidone		Acétone	

modèle sur les 85 données d'équilibres présentées en table I.1 donne une erreur plus faible qu'initialement ($RMS = 2,625$). Cela signifie donc que les paramètres sont plus représentatifs de ces 85 mélanges, mais pas nécessairement des cas étudiés dans cette étude. Il y a donc une ambiguïté sur les performances de cette optimisation. La cause est probablement une difficulté à décrire certains équilibres particuliers cités précédemment (dans le chloroforme, le dichlorométhane...). Cependant, on observe tout de même de meilleures performances générales.

Si on observe plus spécifiquement les résultats, la figure V.13 montre une amélioration de la représentation des équilibres faisant intervenir des solvants polaires aprotiques. Notamment, il y a une amélioration de la représentation des équilibres dans l'acétonitrile ou l'acétone (voir, par exemple, les cas de l'ibuprofène, de l'acide salicylique ou de l'acide benzoïque).

Un point notable est la prise en compte de la température dans l'évolution de la solubilité. À l'exception de l'anthracène, cette dépendance est bien rendue dans la majorité des cas. Cependant, une molécule comme l'anthracène est assez particulière car les seules interactions sont purement de type électrostatique. Il n'y a donc aucune raison de trouver une amélioration dans la présente optimisation, qui porte sur les paramètres d'interaction de type liaison hydrogène. Sinon, seuls les exemples de l'acide salicylique dans le xylène et l'acétonitrile, ou encore du paracétamol dans l'acétate d'éthyle contredisent cette remarque.

Ensuite, comme expliqué précédemment, les prédictions sur l'anthracène n'ont pas évoluées, ce qui est normal vu la nature de l'optimisation qui ne porte pas sur le paramètre électrostatique C_{ES} . Les solubilités prédites sont donc toujours surestimées. La conclusion reste la même que dans le cas initial : une inadéquation du paramètre électrostatique C_{ES} .

Qualitativement, le tableau V.8 montre bien que les échelles de solubilité entre les solvants n'est pas bien conservée pour les solvants aprotiques polaires. On note également une légère surestimation dans le cas des alcools. Cependant, les ordres de grandeur prédits dans le cas présent sont plus généralement proches des valeurs expérimentales, et il y a une amélioration dans le cas des solvants aprotiques polaires (acétonitrile, ou surtout le DMSO). Le cas des solvants aprotiques et apolaires est toujours relativement bien représenté. Ce modèle optimisé semble donc intéressant pour l'évaluation rapide de données de solubilité.

Pour conclure sur cette optimisation, il semble qu'au moins le paramètre d'interaction électrostatique pose des problèmes pour l'utilisation de la méthode. Une optimisation seule des nouveaux paramètres n'est peut être pas la meilleure option. Dans l'idéal, une nouvelle optimisation prenant en compte, en supplément, les paramètres A_{ES} et B_{ES} pourrait donner de nouvelles informations sur la pertinence du modèle dans l'écriture des interactions.

Dans le paragraphe V.3.2.3, on verra en quoi l'optimisation électrostatique est en réalité difficile à réaliser telle que le modèle se présente.

Avant d'aborder le paramètre C_{ES} plus en détails, l'utilité du modèle optimisé pour la prédiction dans les mélanges de solvants est présentée.

3.2.2 Cas des mélanges de solvants

La figure V.14 présente les solubilités prédites dans les mélanges de solvants par COSMO-SAC (optimisé) 2007 et 2010 en fonction de leur composition, et le tableau V.9 rend compte de la position des maxima expérimentaux et déterminés.

3.2 Résultats de l'optimisation de COSMO-SAC 2007 et 2010

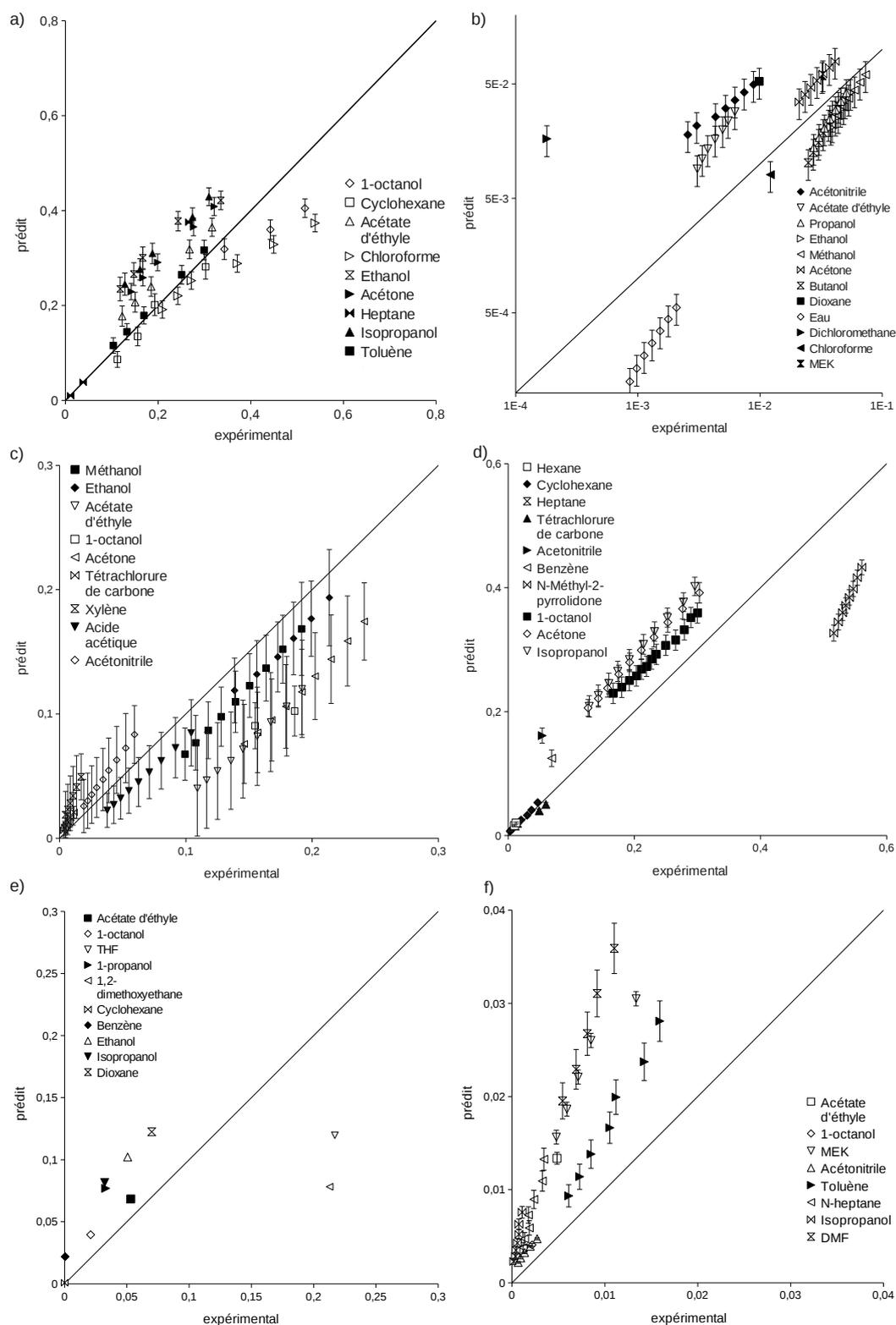


FIGURE V.13: Solubilité de l'ibuprofène prédite par COSMO-SAC mod. (2010) optimisé ($c_{OH-OH} = 1148,2$, $c_{OT-OT} = 4078,7$, $c_{OH-OT} = 262,4$, $\sigma_0 = 0,00555$, et $\sigma_1 = 0,00306$) pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide salicylique, d) l'acide benzoïque, e) l'acide 4-aminobenzoïque, et f) l'antracène par l'équation I.11 en fonction des données expérimentales.

TABLE V.8: Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par COSMO-SAC (2010) optimisé avec l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques.

Ibuprofène		Paracétamol	
Solvant	ordre de grandeur	Solvant	ordre de grandeur
Heptane	[-3; -2, 5]	Chloroforme	[-5; -4, 5]
Cyclohexane	[-2]	Dichlorométhane	
Toluène	[-1, 5; -1]	Heptanol	
Acétate d'éthyle	[-1, 5; -1]	Acétate d'éthyle	[-4; -3, 5]
Chloroforme		Butanol	[-3, 5; -3]
Octanol	[-1]	Propanol	
Acétone		Acétonitrile	[-3]
Éthanol	[< 1]	Dioxane	[-3; -2, 5]
Isopropanol	[-1; -0, 5]	Éthanol	
		MEK	[-3; -2, 5]
		Méthanol	
		Acétone	
		DMSO	[-2.5; -2]
Acide benzoïque		Acide salicylique	
Solvant	ordre de grandeur	Solvant	ordre de grandeur
Cyclohexane	[-4; -3, 5]	Cyclohexane	[-6; -5, 5]
Heptane		Hexane	
Hexane		Tétrachlorure de carbone	[-5; -4, 5]
Tétrachlorure de carbone	[-3]	Xylène	[-4; -3, 5]
Benzène	[-2; -1, 5]	Chloroforme	
Acétonitrile		Acide acétique	[-3, 5; -3]
Octanol	[-1, 5; -1]	Acétonitrile	
Dioxane		Acétate d'éthyle	[-3; -2, 5]
Butanol	[-1, 5; -1]	Octanol	[-2, 5; -2]
DMSO		Méthanol	
Acétone		MEK	
Isopropanol		Acétone	
N-méthylpyrrolidone		Éthanol	

3.2 Résultats de l'optimisation de COSMO-SAC 2007 et 2010

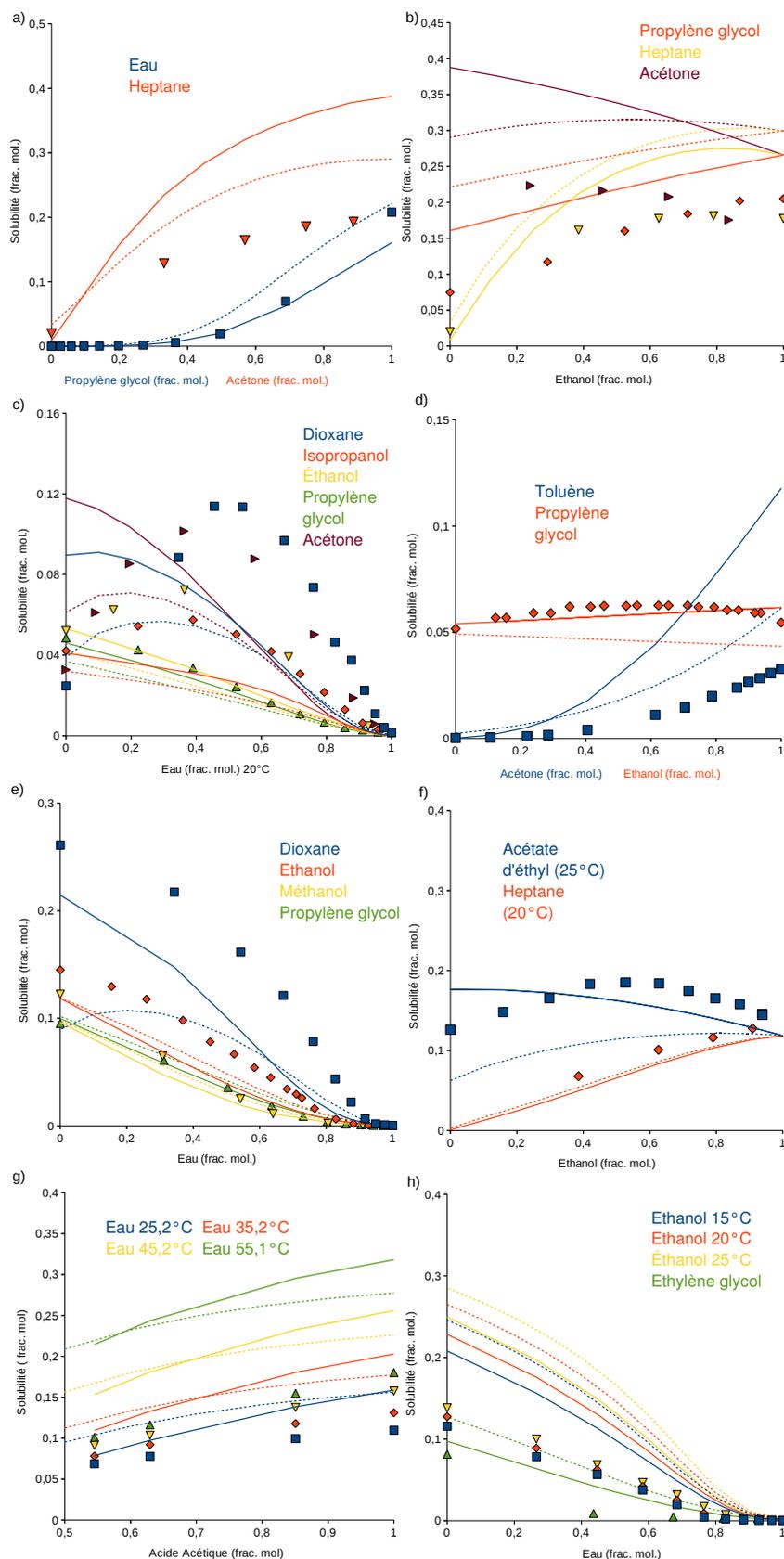


FIGURE V.14: Solubilité en mélanges ternaires expérimentales et prédites par les optimisations des versions 2007 (ligne) et 2010 (pointillés) de COSMO-SAC avec l'équation I.11 en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque.

TABLE V.9: Mélanges de solvants étudiés et maxima de solubilité par COSMO-SAC 2007 et 2010 optimisés.

COSMO-SAC (2007)			
Produit	Mélange (1/2)	Maxima de solubilité exp. (frac. mol. de 1)	Maxima de solubilité prédits (frac. mol. de 1)
Ibuprofène	heptane /éthanol	0,21	0,15
	acétone /éthanol	0,85 ?	aucun
Paracétamol	dioxane /eau	0,47	0,90
	isopropanol /eau	0,60	aucun
	éthanol /eau	0,60	aucun
	acétone /eau	0,58	aucun
	propylène glycol /éthanol	0,45	aucun
Acide salicylique	acétate d'éthyle /éthanol	0,45	aucun
COSMO-SAC (2010)			
Produit	Mélange (1/2)	Maxima de solubilité exp. (frac. mol. de 1)	Maxima de solubilité prédits (frac. mol. de 1)
Ibuprofène	heptane /éthanol	0,21	0,10
	acétone /éthanol	0,85 ?	0,50
Paracétamol	dioxane /eau	0,47	0,30
	isopropanol /eau	0,60	aucun
	éthanol /eau	0,60	aucun
	acétone /eau	0,58	0,80
	propylène glycol /éthanol	0,45	aucun
Acide salicylique	acétate d'éthyle /éthanol	0,45	0,20
	dioxane /eau	aucun	0,80

COSMO-SAC 2007

Il n'y finalement que peu d'améliorations pour le cas des mélanges de solvants. On remarque une amélioration globale, quant à la justesse des prédictions quantitatives, qui découle directement des interprétations du paragraphe V.3.2.1. En effet, l'optimisation de la méthode permet d'obtenir des prédictions avec une erreur moindre que dans le cas précité.

Cependant, les maxima prédits par le modèle ne sont pas particulièrement plus fidèles. À l'exception du maximum prédit pour la solubilité de l'ibuprofène dans un mélange heptane/éthanol, on ne retrouve pas les résultats escomptés.

Enfin, les prédictions lorsqu'au moins un des solvants est aprotique et apolaire sont assez représentatives des données expérimentales. Il y a en effet une différence entre les interactions du soluté avec le premier solvant et le second. Le fait que les résultats rendent compte de cette distinction montre qu'au niveau du modèle, la séparation entre les interactions de type hydrogène et électrostatique est pertinente.

COSMO-SAC 2010

Dans le cas du modèle optimisé de 2010, on conserve la bonne représentation des maxima de solubilité expérimentaux de la version non optimisée. Toutefois, les cas du paracétamol dans des mélanges alcool/eau sont moins bien simulés. L'une des causes pourrait être la réévaluation du paramètre C_{OH-OH} dans ce cas (paramètre fortement diminué), ce qui minimise l'effet de chaque solvant sur la solubilité.

La version optimisée de 2010 se montre parfois plus proche des compositions expérimentales auxquelles les solubilités sont maximales. De plus, comme précédemment, on retrouve un bon comportement du modèle lorsqu'au moins un des solvants est aprotique et apolaire, ce qui confirme l'observation précédente sur la pertinence du modèle.

Enfin, les allures des courbes de solubilité obtenues à partir du modèle sont globalement représentatives des données expérimentales. Toutefois, si on peut considérer que le modèle optimisé permet de rendre compte avec une bonne fidélité les équilibres ternaires, il faut noter que son utilité reste toujours purement qualitative.

Conclusion

Les optimisations de COSMO-SAC proposées dans ce chapitre montrent des évolutions positives, ce qui renforce la pertinence du modèle pour une meilleure prise en compte des interactions de types liaisons hydrogène. Particulièrement, le modèle de 2010 est certainement le plus intéressant.

Ensuite, malgré les réserves émises sur la qualité du coefficient d'interaction électrostatique, on peut constater que la distinction avec les interactions de type hydrogène est présente et permet une représentation assez fidèle des équilibres dans des mélanges de solvants de type protique/aprotique apolaire. On peut donc considérer que l'optimisation a du sens car elle permet de bien représenter les interactions soluté/solvant lorsque le solvant est protique ou polaire et aprotique.

3.2.3 Pertinence du modèle et de l'optimisation du paramètre électrostatique

On a vu dans les paragraphes précédents que les versions 2007 et 2010 de COSMO-SAC peuvent donner de meilleurs résultats en ré-optimisant les paramètres d'interaction des liaisons hydrogène pour les équilibres liquide-solide.

Cependant, malgré les bons résultats obtenus dans les solvants protiques pour des solutés dotés de groupements fonctionels riches, les interactions de type électrostatique ne sont généralement pas correctement prises en compte. La meilleure preuve à ce propos est la difficulté de représenter les équilibres de l'anthracène.

Afin de proposer une nouvelle optimisation incluant les paramètres A_{ES} et B_{ES} , et de mener une étude sur la pertinence de COSMO-SAC dans la représentation des interactions électrostatiques, une réflexion en deux étapes est proposée :

- une première optimisation de A_{ES} et B_{ES} à l'aide de mélanges où il n'y a pas de liaisons H,
- une seconde optimisation pour les autres paramètres une fois A_{ES} et B_{ES} fixés.

Pour la première étape, dans cette étude, on a fait une hypothèse assez forte : que la forme du modèle est pertinente et que les interactions électrostatiques peuvent toutes être correctement représentées (équation V.7).

Une fois cette hypothèse acceptée, les paramètres A_{ES} et B_{ES} ont été ajustés pour représenter les équilibres de l'anthracène dans le toluène. L'anthracène et le toluène sont toutes les deux des molécules simples dans leur structure (groupements de type CH ou ACH), et donc les paramètres C_{OH-OH} , C_{OT-OT} , C_{OH-OT} , σ_0 ou σ_1 n'ont aucune influence sur les prédictions du modèle. Les profils σ des deux molécules sont par ailleurs les mêmes que pour le modèle original car il n'y a que des atomes de carbone et d'hydrogène ($p_{nhb}(\sigma) = p(\sigma)$).

Afin de fixer A_{ES} et B_{ES} , les données de solubilité de l'anthracène dans le toluène à 25°C et 50°C ont été considérées. On rappelle que B_{ES} sert à donner la dépendance en température du paramètre C_{ES} , et par conséquent, pour déterminer A_{ES} et B_{ES} , il suffit de prendre pour référence un mélange à deux températures.

Pour retrouver la bonne solubilité de l'anthracène dans le toluène à 25°C ($x = 6,11 \cdot 10^{-3}$), on a trouvé la condition $C_{ES} = -19500,0 \text{ kcal/mol } \text{Å}^4/e^2$. À 50°C ($x = 1,59 \cdot 10^{-2}$), on a trouvé $C_{ES} = -27000,0 \text{ kcal/mol } \text{Å}^4/e^2$.

Les deux valeurs précédentes permettent de retrouver A_{ES} et B_{ES} :

$$\begin{aligned} A_{ES} &= -61860 \text{ kcal/mol } \text{Å}^4/e^2 \\ B_{ES} &= 3,6403 \cdot 10^{-9} \text{ kcal/mol } \text{Å}^4/e^2 \text{ K}^2 \end{aligned} \quad (\text{V.12})$$

Afin de vérifier la pertinence de ces deux nouvelles valeurs, des simulations sur la solubilité de l'anthracène dans l'heptane ont été réalisées, de sorte à reproduire les conditions précédentes. À 25°C, COSMO-SAC modifié donne une solubilité en fraction molaire de $1,67 \cdot 10^{-10}$ au lieu de $1,20 \cdot 10^{-3}$.

Ce dernier résultats montre que la méthode n'est pas capable de représenter correctement tous les cas où il n'y a pas de liaisons H. Dans deux utilisations similaires, les paramètres permettant de représenter les équilibres sont très différents. On peut donc conclure que COSMO-SAC n'est pas apte dans sa forme actuelle à modéliser correctement les interactions électrostatiques. La seconde étape proposée précédemment n'est donc plus utile, car il n'y a pas de "bons" paramètres A_{ES} et B_{ES} .

Malgré tout, dans des situations où les liaisons H prédominent, le modèle se montre bien plus performant, car le poids des paramètres d'interaction électrostatique est moins important.

4 Conclusion

Dans les paragraphes précédents, les évolutions successives de COSMO-SAC ont été étudiées et des tentatives d'améliorations ont été proposées. Il ressort des résultats précédents qu'à chaque affinement de la méthode, le modèle se montre plus performant pour la représentation des équilibres liquide-solide, et ce grâce à une meilleure représentation des interactions de type hydrogène.

Par ailleurs, une ré-optimisation des paramètres d'interaction hydrogène a été proposée. Si cette opération n'a pas permis d'améliorer grandement la qualité du modèle, au point de le rendre aussi intéressant et facile d'utilisation qu'UNIFAC, NRTL-SAC ou PC-SAFT, elle a permis de montrer plusieurs choses :

- la prise en compte des liaisons hydrogène est améliorée,
- la facilité de créer des liaisons entre des solvants et des molécules organiques complexes est moins aisée qu'entre des petites molécules (comme celles de solvant),
- le paramètre d'interaction électrostatique est parfois limitant.

Concernant les deux premiers points, on a pu constater la pertinence des améliorations du modèle, notamment de la possibilité de formation de liaisons hydrogène. Par ailleurs, les optimisations qui ont été effectuées sur la version 2010 de COSMO-SAC montrent que dans le cas des équilibres liquide-solide, il est pertinent de découper les différentes interactions possibles et de les quantifier par trois paramètres différents. Également, la diminution, par rapport au modèle de 2010, de la valeur des paramètres faisant intervenir les surfaces autour des groupement hydroxyles montre que l'influence des liaisons de type H entre des molécules organiques complexes et des molécules de solvants est moins importante qu'entre petites molécules. Cela vérifie donc ce qui était supposé dans les deux chapitres précédents.

À propos de ce dernier point, on a pu voir que le modèle montre des difficultés récurrentes pour prédire des solubilités des produits organiques simples qui ne peuvent former des liaisons hydrogène. Cette observation se répercute sur les cas d'équilibres dans des solvants simples (aprotiques et apolaires). Cependant, cette étude a montré qu'une amélioration des interactions électrostatiques au sein du modèle n'est pas aisée. Les tentatives ont donné des résultats contradictoires, et il serait probablement nécessaire de repenser cette partie du modèle.

Parmi les pistes et perspectives envisageables, le rôle des profils σ pourrait être revu dans le cas d'interactions électrostatiques, notamment l'expression $C_{ES}(\sigma_m + \sigma_n)^2$.

Également, on peut noter que les modèles COSMO-SAC souffrent d'un défaut inhérent à leur principe : la détermination correcte des profils σ qui représentent les molécules. En effet, plus les molécules seront complexes et plus les formes géométriques de celles-ci seront difficiles à déterminer. Elles ne seront bien sûr pas figées et la flexibilité des molécules pourrait, ou devrait, être prise en compte plus en amont du modèle.

Potentialités expérimentales d'un dispositif de microfluidique pour la détermination de solubilités



1 Objectifs

Dans les chapitres précédents, l'utilisation de modèles thermodynamique pour évaluer la solubilité de molécules d'intérêt pharmaceutique dans des solvants organiques a été présentée et analysée. Pour chaque type de modèle, des potentialités et des limitations ont été dégagées. À ce stade, l'étude aurait pu se terminer à la fin du chapitre précédent. Toutefois, il a semblé important de mentionner l'importance des expériences dans le processus de prédiction des solubilités. En effet, cette détermination expérimentale reste toujours nécessaire pour valider les modèles, ou obtenir les données nécessaires à leur utilisation. En tant qu'étape essentielle, la détermination des équilibres liquide-solide adaptés aux besoins du développement d'un procédé de cristallisation sera présentée sous forme de perspectives.

Dans le cadre de la mise au point d'un nouveau procédé de cristallisation, la quantité de produit disponible est relativement faible, et les coûts de fabrication sont encore élevés. A l'heure actuelle, la première étape conduisant au choix d'un solvant de cristallisation est l'étape de "screening" expérimental. Par dissolution des cristaux observée visuellement, on classe les solvants, des "moins bons" aux "meilleurs". Cette méthode, purement qualitative, peut en partie être remplacée, ou appuyée, par l'utilisation d'un modèle thermodynamique. Pour répondre aux attentes expérimentales, la mise au point d'un dispositif précis, rapide à mettre en place et nécessitant peu de produit est à envisager. Parmi les possibilités, les dispositifs de microfluidique semblent répondre à ces critères.

Dans ses travaux de thèse, Philippe Laval (Laval, 2007) a proposé une méthode de détermination de la solubilité de produits minéraux dans de l'eau dans des microcanaux de PDMS (voir aussi le paragraphe I.3.4.2 dans les éléments bibliographiques). Cette technique permet de déterminer la courbe d'équilibre simplement en utilisant très peu de produit. Toutefois, le PDMS n'autorise pas l'utilisation de solvants organiques et présente une certaine perméabilité aux solvants qui peut rendre les mesures délicates sur des temps longs.

Dans la méthode proposée par Laval et coll. (2007), des gouttes de solution sont préparées et stockées à chaud dans le microcircuit de PDMS. Puis, elles sont refroidies et

maintenues à basse température jusqu'à l'apparition de cristaux dans chacune d'entre elles. Ensuite, la température est augmentée en appliquant un gradient de température, et en fonction de la présence d'un cristal dans la goutte, la position de l'équilibre est déterminé. Dans ce protocole de cristallisation-redissolution, l'une des étapes qui semble particulièrement sensible, voire limitante, est l'étape de cristallisation. En effet, le temps d'induction (temps nécessaire à l'apparition du premier cristal en solution) est *a priori* inversement proportionnel au volume de la solution pour une cinétique de nucléation donnée.

L'objectif de ce chapitre, est donc d'étudier la potentialité pratique d'un dispositif de microfluidique pour la détermination de solubilité de molécules d'intérêt pharmaceutique dans des solvant organiques. Cette étude sera abordée par l'influence du volume de la solution sur l'étape de cristallisation. Puis, en guise de conclusion, le microsystème de mesure de solubilité disponible sera présenté. La mise en place et la définition des conditions d'utilisation d'un tel dispositif mériterait un travail plus complet, dans le cadre d'une nouvelle thèse par exemple.

2 Influence du volume sur le temps d'induction (loi d'échelle)

Dans ce premier paragraphe, la problématique se situe au niveau de l'étape de cristallisation à l'origine des mesures de solubilité. Cette phase, pour de très faibles volumes, peut être identifiée comme limitante, car le temps que peut prendre cette cristallisation peut se révéler très important en pratique. L'étude du temps d'induction est donc l'objet du présent paragraphe.

L'analyse du temps d'induction passe par deux approches. Tout d'abord, une approche théorique, dans laquelle les différents mécanismes qui sont mis en jeu seront décrits. Puis, cette approche théorique sera illustrée par la détermination expérimentale des temps d'induction d'une solution acide ascorbique/eau en fonction du volume du système.

2.1 Étude théorique

Le temps d'induction t_{ind} d'un système donne une mesure de sa capacité à rester dans un état métastable avant la cristallisation. La sortie de cet état métastable de la solution peut être attribué à deux mécanismes :

- Le mécanisme *mononucléaire* (Volmer, 1939) qui suppose que l'équilibre est brisé par l'apparition du premier nucleus en solution,
- le mécanisme *polynucléaire* (Nielsen, 1964) qui se base sur l'hypothèse que la perte de la métastabilité est due à la formation d'un nombre suffisamment important de nuclei stables d'une taille détectable.

Ces deux approches mènent à diverses valeurs théoriques du temps d'induction (voir aussi Kashchiev et coll. (1991)) qui sont développées dans la suite.

On considèrera que la solution de volume constant V est maintenue à sursaturation constante, S , établie à $t = 0$ et que les nuclei de la nouvelle phase se forment à un taux de nucléation constant, J .

2.1.1 L'approche mononucléaire (MN)

Toshev et coll. (1972) ont donné la probabilité P_1 qu'au moins un nucleus se forme au temps t :

$$P_1(t) = 1 - \exp(-JVt) \quad (\text{VI.1})$$

Ce qui donne avec l'approche mononucléaire :

$$t_{ind\ MN} = \int_0^\infty t dP_1(t) = \frac{1}{JV} \quad (\text{VI.2})$$

On peut noter que, plus le volume de la solution est faible, plus la probabilité qu'un nucleus se forme au temps t est faible.

Comme dans cette approche, la métastabilité est cassée par l'apparition du premier nucleus, il existe une difficulté de mesure expérimentale de t_{MN} . En effet, plus le volume de la solution considérée est important, plus il sera difficile de détecter le premier cristal. Si le volume devient "trop important", on privilégie plutôt une approche polynucléaire.

2.1.2 L'approche polynucléaire (PN)

Dans ce mécanisme, la solution perd sa métastabilité par l'apparition d'un nombre suffisamment important de cristaux en solution de taille détectable provoquant une augmentation de la turbidité de la solution. Kashchiev et coll. (1991) montre que l'équation VI.1 peut se réécrire :

$$P_1(t) = 1 - \exp(-aJB^3t^4) \quad (\text{VI.3})$$

où a est un facteur de forme (qui dépend de la forme des cristaux formés), et B la vitesse de croissance. Dans ce cas, le temps d'induction correspondant à la formation de la nouvelle phase par le mécanisme polynucléaire est :

$$t_{ind\ PN} = Const. \times \frac{1}{(aJB^3)^{\frac{1}{4}}} \quad (\text{VI.4})$$

On peut assimiler ce temps, à un facteur près, au temps nécessaire t_i à l'apparition d'une fraction volumique solide qui se forme en solution, $\alpha = V_{macro}/V$ (V_{macro} étant le volume de cristaux formés et V le volume de la solution) :

$$t_{PN} = \frac{\alpha}{(aJB^3)^{\frac{1}{4}}} \quad (\text{VI.5})$$

On considère en général α constant, car le trouble de la solution est détectable si les cristaux formés ont une taille de l'ordre du μm , quel que soit le système choisi. Dans ces conditions, le volume n'a pas d'influence sur le temps d'induction. Seuls le taux de nucléation et la vitesse de croissance sont pris en compte.

2.1.3 Cas intermédiaire MN/PN

Dans la pratique, les deux mécanismes sont en compétition. En effet, on peut soit observer la sortie de l'état métastable par un mécanisme MN, soit par un mécanisme PN. Plus particulièrement, on considère que l'état métastable de la solution est brisé dès que l'un de ces deux mécanismes est observé. Le facteur qui influe sur la prédominance d'un mécanisme sur un autre se révèle être le volume de la solution. Lorsque le volume est très faible, la détection du premier cristal est plus aisée. Dans un volume important, la détection de la sortie de l'état métastable est signalée par l'augmentation de la turbidité de la solution (la solution devient trouble sous l'apparition d'un certain nombre de nuclei stables de taille détectable en solution). Le volume critique qui permet d'établir une discrimination entre les deux mécanismes est donné par Kashchiev et coll. (1991) :

$$V_{crit} = \alpha^{-\frac{1}{4}} \left(\frac{B}{J} \right)^{\frac{3}{4}} \quad (\text{VI.6})$$

Le volume critique dépend de la vitesse de croissance B , du taux de nucléation J , et du paramètre α . Cette équation montre logiquement qu'un fort taux de nucléation encourage un mécanisme polynucléaire (volume critique faible), et qu'une vitesse de croissance forte favorise un mécanisme mononucléaire (volume critique important, car la présence d'un nucleus stable clairement détectable intervient plus rapidement). Le paramètre α peut prendre des valeurs comprises entre 10^{-6} et 10^{-2} , Kashchiev et coll. (1991) donnant une valeur classique de 10^{-4} . Le facteur $\alpha^{-\frac{1}{4}}$ prend donc des valeurs entre 30 et 3. Ce n'est donc pas le paramètre le plus influent de l'équation.

A titre d'exemple, Kashchiev et coll. (1991) ont noté un volume V_{crit} d'environ $10 \mu\text{L}$ pour des valeurs génériques des paramètres ($\alpha = 10^{-4}$, $B = 1 \mu\text{m s}^{-1}$ et $J = 1 \text{ cm}^{-1} \text{ s}^{-1}$).

Toutefois, lorsque le volume de la solution est intermédiaire, il est difficile de déterminer quel est le mécanisme prédominant. Obretenov et coll. (1989) et Kashchiev et coll. (1991) montrent que l'on peut écrire $t_{ind} = t_{MN} + t_{PN}$, c'est à dire :

$$t_{PN} = \frac{1}{JV} + \frac{\alpha}{(aJB^3)^{\frac{1}{4}}} \quad (\text{VI.7})$$

Lorsque le volume de la solution est petit ($V \ll V_{crit}$), l'équation VI.7 prend la forme de l'équation VI.2, ce qui correspond à un mécanisme mononucléaire. Lorsque le volume devient important ($V \gg V_{crit}$), l'équation VI.7 tend vers l'équation VI.5 (mécanisme polynucléaire). Enfin, pour un volume intermédiaire, les deux mécanismes sont pris en compte.

L'évolution logarithmique du temps d'induction en fonction du volume de la solution est illustrée sur la figure VI.1. On remarque bien sur cette figure les deux comportements correspondant aux deux mécanismes pour $V \ll V_{crit}$ et $V \gg V_{crit}$.

2.2 Étude d'un cas particulier : l'acide ascorbique dans l'eau

Après avoir détaillé la théorie du temps d'induction, on s'intéresse à un cas précis : la cristallisation de l'acide ascorbique (vitamine C) dans l'eau. Le principal intérêt est d'étudier quantitativement l'influence du volume sur le temps d'induction, d'utiliser les équations précédentes afin de déterminer les zones d'existence des deux mécanismes, et d'obtenir des

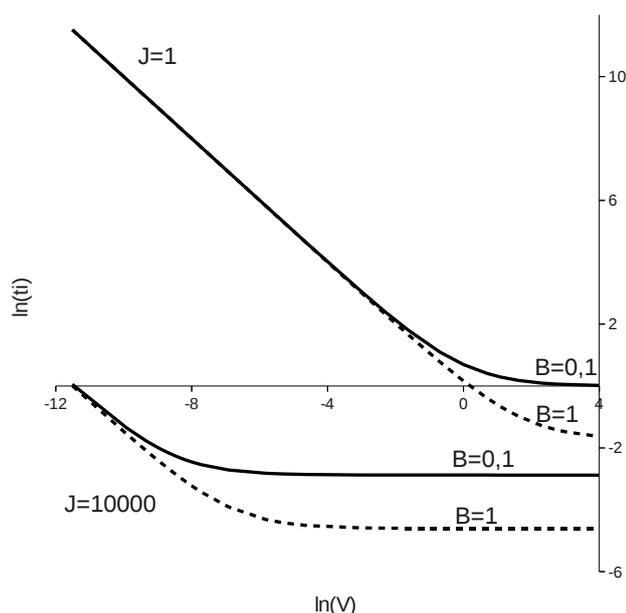


FIGURE VI.1: Courbe logarithmique du temps d'induction en fonction du volume pour diverses valeurs de B et J et $\alpha = 10^{-4}$ (Kashchiev et coll., 1991).

informations sur la pertinence de la mesure de solubilité dans de très faibles volumes (microfluidique).

Le choix du couple acide ascorbique/eau s'est fait par souci de simplicité. Notamment, on peut noter un certain nombre d'avantages pratiques :

- une solubilité ni trop faible, ni trop importante,
- une solubilité qui évolue rapidement avec la température (facilité de cristallisation car la sursaturation prend vite des valeurs importantes),
- des données de solubilité nombreuses disponibles dans la littérature.

Cependant, on peut signaler un problème issu de l'acide ascorbique : une dégradation dans le temps en solution aqueuse (la solution prend une couleur jaunâtre au bout de deux jours environ).

On retrouve dans la littérature un nombre important de données de solubilité de l'acide ascorbique dans l'eau (Shalmashi et Eliassi, 2008a; Apelblat et Manzurola, 1989). Ces valeurs sont compilées et répertoriées dans le tableau B.7 en annexe, et présentées sur la figure VI.2.

2.2.1 Matériel et méthode

Matériel

Dans cette étude, l'acide ascorbique a été acheté à Fischer Scientific (L(+)-Ascorbic Acid, 99%), et l'eau utilisée est de l'eau bidistillée ultrapure (résistivité $> 18 M\Omega$). Pour mesurer le temps d'induction, un spectroscope UV (Avantes AvaSpec Multichannel Fiber Optic Spectrometer) a été utilisé afin de suivre en continu l'évolution temporelle de la trans-

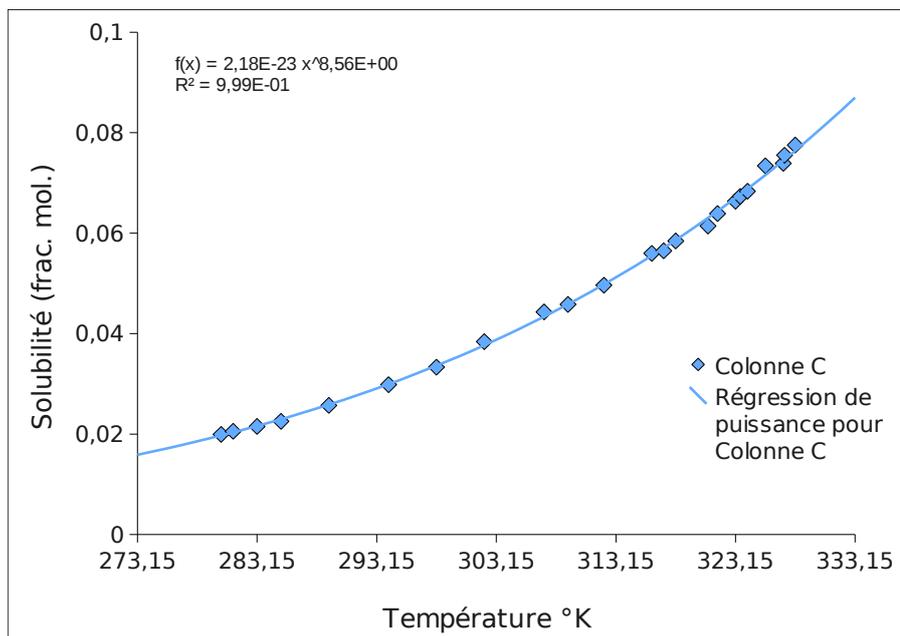


FIGURE VI.2: Solubilité expérimentale de l'acide ascorbic dans l'eau ((Shalmashi et Eliassi, 2008a; Apelblat et Manzurola, 1989)).

mission optique de la solution. Des exemples de spectrogrammes obtenus sont illustrés en annexe D.

Les mesures des temps d'induction ont été menées dans des petits réacteurs à double enveloppe dont les volumes varient de 5 à 100 mL. Ces derniers ont été contrôlés en température à l'aide d'un cryothermostat (VWR 1197P), et les solutions sont agitées à l'aide de barreaux magnétiques. Le schéma ainsi que la photo du dispositif sont donnés sur la figure VI.3

Méthode

Pour la mesure du temps d'induction, il est important d'obtenir rapidement un état de sursaturation donné. Dans ces travaux, la sursaturation est créée par un refroidissement brusque de la solution.

Afin de planifier les expériences, deux possibilités se présentent (voir figure VI.4) :

- travailler à sursaturation constante,
- travailler à température finale constante.

Afin de contrôler au mieux le degré de sursaturation lors des expériences, on a choisi dans cette étude de travailler à température finale constante.

En pratique, quatre séries de mesures ont été effectuées (voir tableau VI.1).

Pour chaque série, le temps d'induction a été mesuré dans plusieurs volumes de solution variant de 6,5 mL à 81,5 mL. Cet intervalle a été choisi car il est difficile de contrôler rapidement le refroidissement de la solution au-delà de 100 mL, ce qui diminue la précision

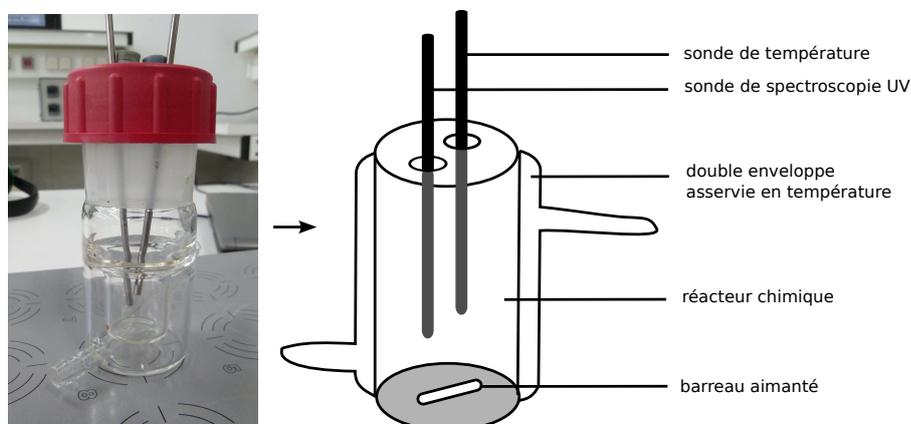


FIGURE VI.3: Dispositif expérimental de mesure du temps d'induction de la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau.

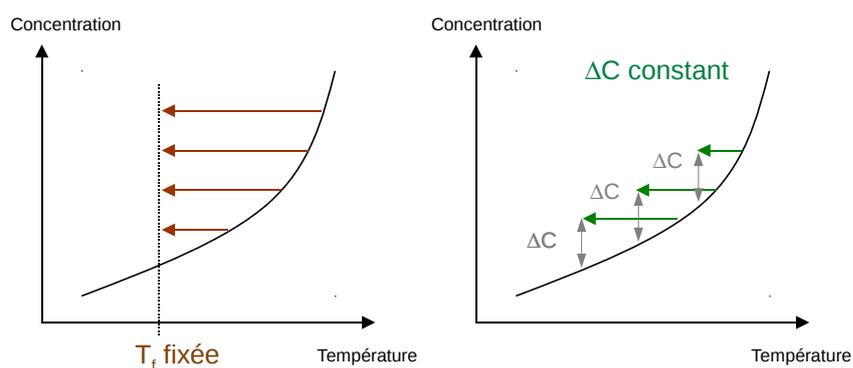


FIGURE VI.4: Mesure du temps d'induction par température finale constante ou par sursaturation constante.

TABLE VI.1: Protocole de mesure des temps d'induction de la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau.

Concentration initiale (C) $g_{\text{soluté}}/g_{\text{solvant}}$	Température de saturation (T_{sat}) °C	Température finale (T_f) °C	ΔT °C	Sursaturation S
0,56	42	30	12	1,42
0,51	39	30	9	1,30
0,47	36	30	6	1,19
0,40	33	30	3	1,09

de la mesure. En dessous de 5 mL, le dispositif montre ses limites et il faut alors s'orienter vers d'autres dispositifs expérimentaux.

Du point de vue de l'incertitude des mesures, plusieurs aspects sont notables. Par rapport à la vitesse de refroidissement des solutions, on a constaté l'obtention de la température finale au bout de 2 à 8 minutes. Dans l'idéal, le refroidissement doit être instantané, mais à la vue des volumes manipulés et des temps d'induction constatés, le temps de refroidissement est relativement court et négligeable dans une majorité des cas. Ensuite, on peut également remarquer une température finale qui subit une certaine inertie, ce qui la fait varier de $\pm 0,2 K$ pendant les premières minutes. Au final, il est difficile de quantifier l'erreur commise sur les temps mesurés.

2.2.2 Résultats et analyses

L'ensemble des résultats obtenus est détaillé en annexe E (tableau E.1). Le tableau VI.2 résume l'essentiel de ces mesures.

TABLE VI.2: Temps d'induction moyens (et erreurs moyennes) pour la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau pour diverses sursaturations à une température finale de 30 °C.

Température initiale (°C)	Sursaturation	Volume moyen (mL)	Temps d'induction moyen (min.)
42	1,417	6,5	11
		16,91 ($\pm 0,38$)	18,75 ($\pm 7,30$)
		74 (± 2)	26 (± 7)
39	1,300	6,72 ($\pm 0,26$)	60,44 ($\pm 33,28$)
		17,0 ($\pm 1,0$)	105,50 ($\pm 55,50$)
		25	52 ($\pm 8,54$)
		79 (± 1)	214,75 ($\pm 93,75$)
36	1,192	6,5	485,67 ($\pm 103,18$)
		17	279,5 ($\pm 108,5$)
		77,5 (± 4)	219 (± 166)
33	1,092	6,5	1004 (± 386)
		17 ($\pm 0,5$)	791 (± 459)

Tout d'abord, afin de valider en partie les mesures, la figure VI.5 illustre pour deux volumes différents l'évolution de $\ln(t_{ind})$ en fonction de $f^o(1/(\ln S)^2)$. Cette figure montre bien les zones de prédominance pour les nucléations primaires homogène et hétérogène (décrites par Mullin (1993)) dans le cas du couple acide ascorbique/eau. Il ressort par ailleurs que pour travailler dans le contexte d'une nucléation primaire homogène, il est préférable d'opérer à des sursaturations supérieures ou égales à 1,19 ($T_{sat} \geq 36$ °C pour une température finale de 30 °C, par exemple).

La figure VI.6 présente l'évolution logarithmiquement du temps d'induction en fonction du volume de solution pour la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau.

Les ensembles de points obtenus prennent la forme des paliers observés sur la figure VI.1. Cela traduit un mécanisme polynucléaire. Afin de vérifier cette hypothèse,

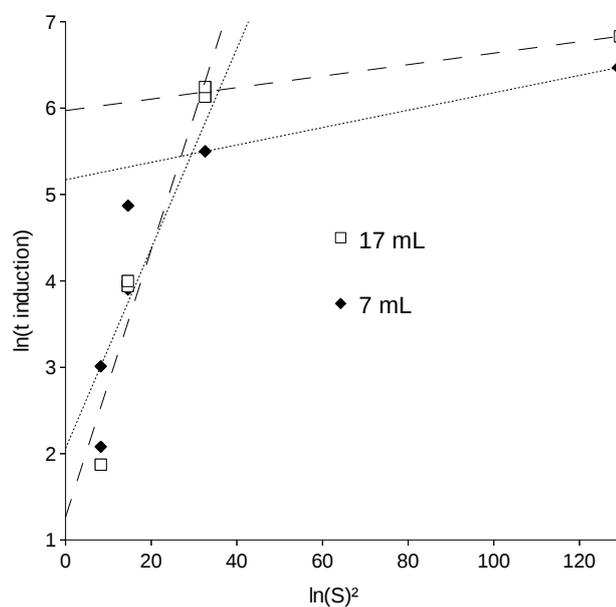


FIGURE VI.5: Logarithme du temps d'induction de la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau en fonction de l'inverse du carré du logarithme de la sursaturation.

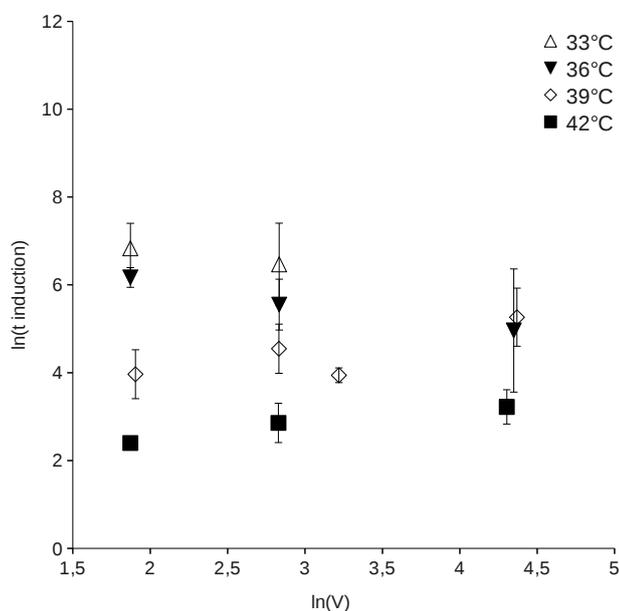


FIGURE VI.6: Logarithme du temps d'induction de la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau en fonction du logarithme du volume de la solution.

on peut comparer les volumes des solutions utilisés expérimentalement au volume V_{crit} théorique (équation VI.6). Pour ce calcul, il est nécessaire de connaître α , J et B .

Dans le cas de l'acide ascorbique, Omar (2006) fournit les valeurs $B = 5.10^{-6} cm s^{-1}$ pour $S = 1,19$ et $B = 1,8.10^{-5} cm s^{-1}$ pour $S = 1,30$. Ces résultats sont globalement proches des mesures expérimentales que l'on retrouve ailleurs dans la littérature (voir Wierzboska et coll. (2011)). Concernant le taux de nucléation J , Wierzboska et coll. (2011) donnent des valeurs de taux de nucléation de l'ordre de $3,7.10^7 s^{-1} m^{-3}$ à $2.10^8 s^{-1} m^{-3}$ dans des mélanges d'eau/éthanol pour des valeurs de sursaturation comprises entre 1,19 et 1,30 (environ 30% à 40% massique d'acide salicylique initialement en solution). Bien que les mesures aient été faites dans de l'eau pure, on prend cette valeur comme approximation. Enfin, on considère $\alpha = 10^{-4}$, comme suggéré par Kashchiev et coll. (1991). Dans cette configuration, on calcule $V_{crit}(S = 1,19) \approx 7,13.10^{-11} m^3 = 71,3 nL$ et $V_{crit}(S = 1,30) \approx 5,06.10^{-11} m^3 = 50,6 nL$.

Dans notre cas, on trouve $V \gg V_{crit}$, soit un mécanisme polynucléaire qui prédomine. Pour que le mécanisme mononucléaire prenne le pas, il est donc nécessaire de travailler à l'échelle du nanolitre. Il n'est donc pas surprenant que les résultats expérimentaux obtenus prennent la forme d'un palier (voir figure VI.1 ou VI.6). Comme précisé dans l'approche polynucléaire (voir équation VI.5), le volume de la solution n'influe pas sur le temps d'induction.

Maintenant, possédant des estimations de J et B et des informations sur le temps d'induction en mécanisme polynucléaire, on peut déterminer l'évolution théorique de $\ln(t_{induction})$ en fonction de $f^o(\ln V)$. Pour une sursaturation de 1,19, le temps d'induction moyen observé expérimentalement est de 309 minutes, et pour $S = 1,30$, ce temps est de 91 minutes. On peut donc exprimer les temps d'induction de la manière suivante :

$$\begin{aligned} t_{ind}(S = 1,19) &\approx \frac{1}{JV} + 18540 \approx \frac{1}{10^7 \times V} + 18540 \\ t_{ind}(S = 1,30) &\approx \frac{1}{JV} + 5460 \approx \frac{1}{10^6 \times V} + 5460 \end{aligned} \quad (VI.8)$$

La figure VI.7 illustre ces deux équations et les points expérimentaux extraits des expériences précédentes.

Enfin, si on s'intéresse au temps d'induction dans un mécanisme mononucléaire par l'utilisation de très petits volumes, il est possible d'estimer t_{MN} avec l'équation VI.8. À titre d'exemple, un dispositif de microfluidique concerne généralement des volumes de l'ordre de 20 à 500 nL. Le tableau VI.3 donne des valeurs de temps d'induction pour ces petits volumes. Dans le cas de la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau, le temps d'induction dans un volume de 20 nL est environ dix fois supérieur au cas d'un volume de 1 μL .

2.3 Quelques exemples de produits d'intérêt pharmaceutique

Afin d'étendre à d'autres exemples les résultats précédents, les mêmes calculs peuvent être reproduits pour différentes molécules. La figure VI.8 donne notamment la relation temps d'induction/volume pour quelques exemples ciblés : le paracétamol, l'éflucimibe et l'ibuprofène. Les valeurs numériques qui ont permis les tracés sont regroupées dans le tableau VI.4. Celles-ci ne sont bien évidemment valables que pour des mélanges (solvant/soluté) bien précis, car dépendantes de J et B .

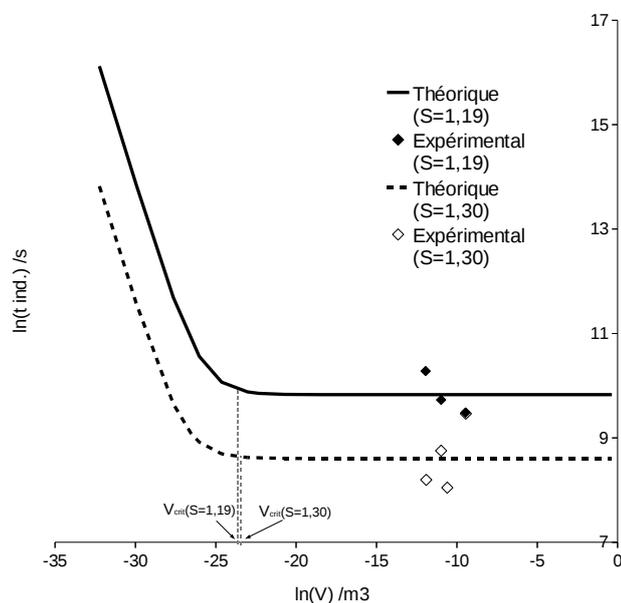


FIGURE VI.7: Logarithme du temps d'induction de la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau en fonction du logarithme du volume de la solution : courbes théoriques et points expérimentaux.

TABLE VI.3: Temps d'induction estimés pour des très petits volumes dans le cas de la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau pour diverses sursaturations à une température finale de 30 °C.

Sursaturation	Volume (nL)	Temps d'induction estimés	
		(s)	(h)
1, 18	5	38540	10, 71
	20	23540	6, 54
	100	19540	5, 43
	1000	18640	5, 17
1, 30	5	7460	2, 07
	20	5960	1, 66
	100	5560	1, 54
	1000	5470	1, 52

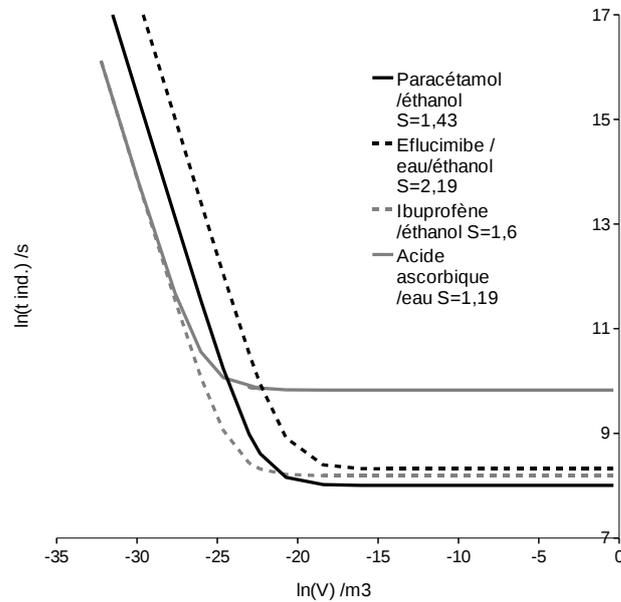


FIGURE VI.8: Logarithme du temps d'induction en fonction du logarithme du volume de la solution pour la cristallisation de l'acide ascorbique, du paracétamol, de l'ibuprofène et de l'éflucimibe dans divers solvants.

TABLE VI.4: Vitesses de croissance et taux de nucléation constatés dans la littérature (sauf pour l'ibuprofène pour lequel J est pris égal à une valeur moyenne constatée) pour diverses molécules d'intérêt pharmaceutique.

Produit	Solvant	S	J ($m^{-3} s^{-1}$)	B (m/s)	Source
Acide ascorbique	Eau	1,18	10^7	5.10^{-6}	Omar (2006); Wierzboska et coll. (2011)
Paracétamol	Ethanol	1,43	2.10^6	2.10^{-7}	Mitchell et coll. (2011); Worlitschek (2003)
Eflucimibe	Ethanol/Heptane	2,19	3.10^5	5.10^{-8}	Teychené (2004); Teychené et Biscans (2011)
Ibuprofène	Ethanol	1,6	$10^7 ?$	$1.50.10^{-8}$	Cano et coll. (2001)

On remarque sur la figure VI.8 qu'en fonction de la molécule, les temps d'induction peuvent se montrer très variables, tout comme les zones de prédominance de chaque mécanisme.

2.4 Conclusion

Dans cette première partie, on a vu que le temps d'induction n'est pas réellement sensible à l'influence du volume à l'échelle macroscopique (dans la gamme de volumes considérés $6 \text{ mL} \leq V \leq 100 \text{ mL}$). Le mécanisme alors prédominant est polynucléaire. Dans ce cas, les facteurs d'importance sont principalement le taux de nucléation et la vitesse de croissance. Ces grandeurs sont notamment influencées par le type de cristaux considérés, le solvant de cristallisation, la sursaturation et la température.

En dessous d'un volume critique, le temps d'induction se définit par un mécanisme mononucléaire et évolue théoriquement en $1/JV$. Le volume devient alors non négligeable. Le seuil critique correspond à des volumes de l'ordre du micro, voire du nanolitre.

Toutefois, il ressort des résultats précédents que la détermination de solubilités dans de très petits volumes semble envisageable dans des volumes de l'ordre de V_{crit} . Dans ce cas, le temps d'induction devient supérieur à celui obtenu dans des expériences plus "classiques", mais suffisamment court pour permettre des mesures de solubilité.

Cependant, il est important de vérifier l'hypothèse précédente avant toute mesure. En effet, en fonction du type de produits, les valeurs de taux de nucléation et de vitesse de croissance peuvent être sensiblement différentes. V_{crit} n'est donc pas constant.

Dans le paragraphe suivant, une présentation d'un dispositif existant est proposée.

3 Présentation d'un dispositif expérimental de la solubilité en microfluidique

3.1 Descriptif du dispositif expérimental en microcanaux

Le montage expérimental est illustré en figure VI.9. Contrairement aux exemples cités dans les travaux précédents (Laval, 2007), la matière qui compose le microsystème n'est pas du PDMS. On a déjà expliqué que le PDMS possède de graves défauts en terme de porosité et de tenue aux solvants organiques, rendant impossible la mesure de la solubilité de principes actifs dans les solvants classiques de l'industrie pharmaceutique. Dans le présent dispositif, les canaux ont été gravés dans du verre (Dolomite Microfluidics) afin de corriger les problèmes inhérents au PDMS.

Avec ce dispositif, il est désormais possible d'observer des solutions organiques, à condition de trouver une phase continue adéquate. Il ne doit pas y avoir de miscibilité entre la phase continue et les gouttes et, pour que ces dernières se forment, il ne doit pas y avoir d'affinité particulière avec le verre. Notons également que le soluté ne doit pas être soluble dans la phase continue.

Le principe est le suivant (similaire à Laval et coll. (2007)) :

Il y a en entrée du système un mélangeur en T alimenté, d'une part, par une solution chaude concentrée en soluté, et, d'autre part, par une solution chaude de solvant pur. Ce

premier mélange permet de fabriquer une solution de concentration donnée en jouant sur les débits de chaque alimentation.

A la sortie de ce mélangeur se trouve une jonction en croix par laquelle arrive la phase continue et qui sert à créer les gouttes (*flow focusing*).

Ensuite, chaque canal peut être rempli alternativement de gouttes à l'aide d'un système d'électrovannes. Une fois ces gouttes immobilisées dans la puce, la solution est refroidie et maintenue à basse température jusqu'à cristallisation. Le temps d'induction prend toute son importance à cette étape. Puis, en appliquant un gradient de température, on peut déterminer visuellement la, ou les, températures de saturation (T_{sat}). Dans la zone où $T > T_{sat}$, les cristaux sont dissous, et là où $T < T_{sat}$, les cristaux sont toujours présents dans les gouttes. Le contrôle de la température est assuré par des modules peltier. La gamme de T s'étend de 60°C à -10°C . La figure VI.9 présente le dispositif expérimental.

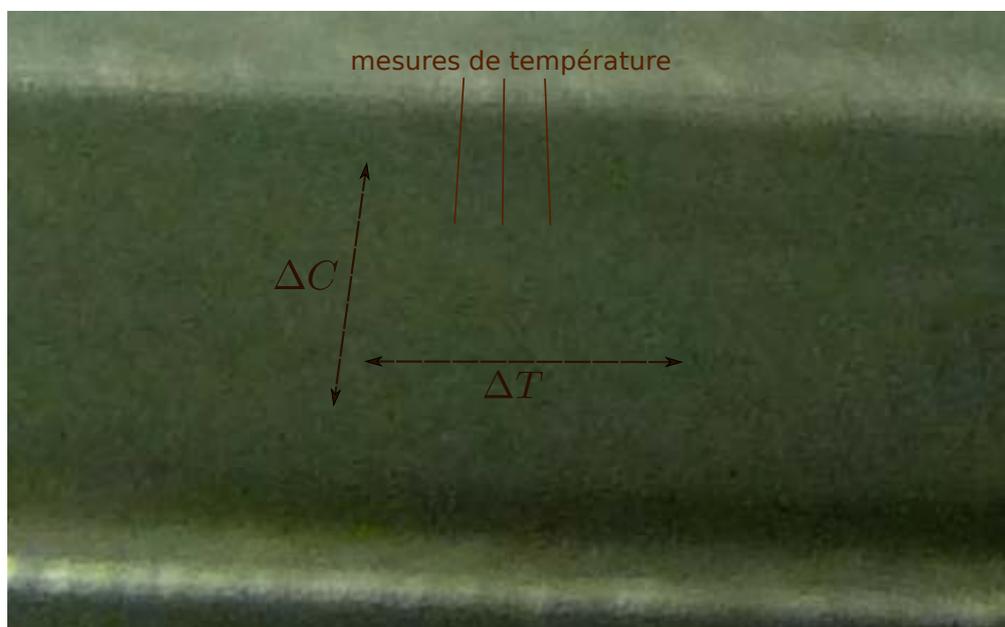


FIGURE VI.9: Dispositif de microfluidique de mesure de la solubilité de produits organiques.

Cette approche expérimentale peut également s'appliquer à l'étude de la solubilité dans les mélanges de solvants.

3.2 Remarques de conclusion

Étant donné le temps de fabrication d'une telle puce microfluidique, il n'a malheureusement pas été possible d'utiliser le dispositif pour déterminer les courbes de solubilité.

En revanche, des études préliminaires sur la détermination des cinétiques de nucléation et des transitions de phases ont été effectuées dans un dispositif similaire (Teychené et Biscans, 2011). Les résultats obtenus ont confirmé que le temps d'induction moyen dans des gouttes de 50 nL est l'étape limitante du dispositif. Par exemple, pour l'éflucimibe, à

un niveau de sursaturation de 2, le temps d'induction moyen est de l'ordre de 24 h alors qu'il est de quelques minutes dans un volume de solution de 10 mL.

Un autre point majeur pourrait également poser des problèmes lors de l'utilisation d'un tel dispositif. En effet, il a été observé dans de nombreuses expériences préliminaires, qu'il était impossible de former des cristaux d'ibuprofène ou de carbamazépine. Lors de cette étude, réalisée avec l'octanol comme solvant de cristallisation, et l'eau comme phase continue, une séparation de phase liquide-liquide a été observée pour l'ensemble des conditions opératoires testées (volume de la goutte, concentration, température). Des photographies de la séparation de phase observée sont présentées sur la figure VI.10. Des résultats similaires ont été obtenus pour l'ibuprofène par He et coll. (2007) dans des systèmes eau/alcool. Dans leur étude, les auteurs ont montré que la phase liquide formée était métastable vis-à-vis des cristaux et qu'aucune transition de phase liquide dense - cristal n'est observée, même pour des temps très longs.

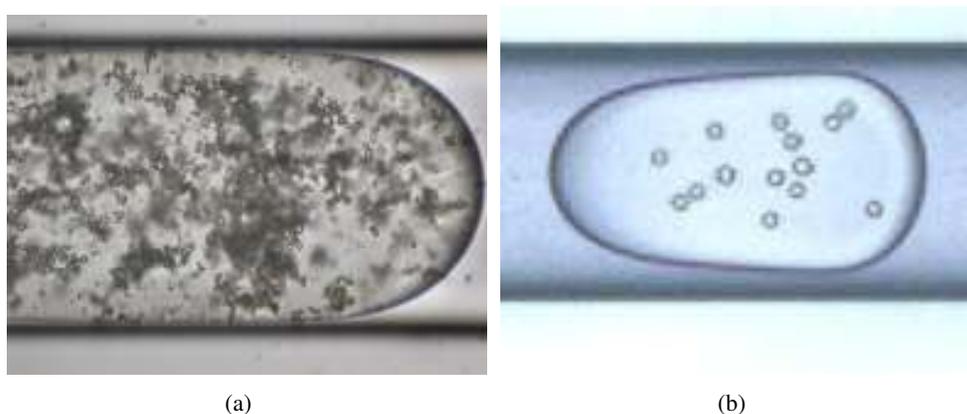


FIGURE VI.10: Photographie de la transition de phase liquide-liquide pour (a) l'ibuprofène, (b) la carbamazépine.

L'origine de ce phénomène peut être attribuée à l'existence d'une zone de décomposition spinodale dans les systèmes principe actif/solvant organique/ eau comme illustré sur la figure VI.11.

Le fait qu'il n'y ait pas de transition, de l'état métastable vers la forme cristalline, peut être expliqué par une modification des propriétés physico-chimiques du milieu (viscosité, diffusion des molécules dans les gouttes).

Même si ce dispositif se montre extrêmement intéressant, ces remarques montrent à quel point il est délicat de se prononcer actuellement sur la pertinence d'un tel système pour l'étude des équilibres liquide-solide. Afin de lever ces verrous scientifiques et technologiques, des études sont en cours au laboratoire.

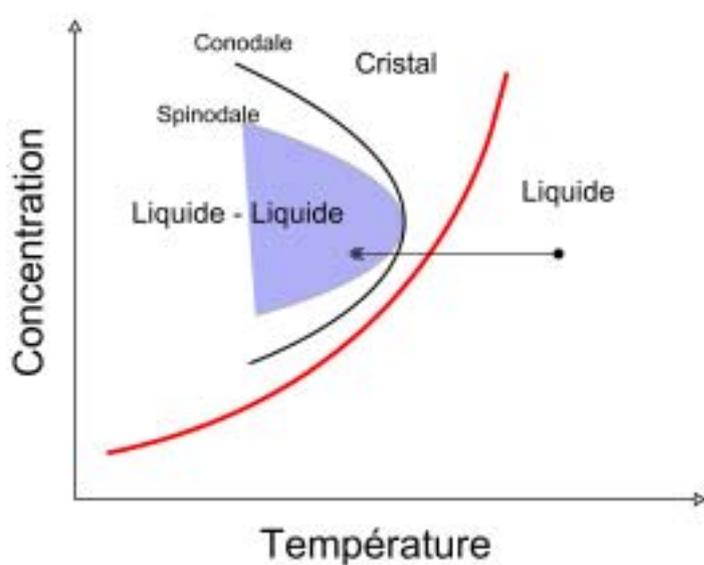


FIGURE VI.11: Exemple d'une décomposition spinodale (appelé également *oiling-out*) lors d'un procédé de cristallisation par refroidissement.

Conclusion générale

La connaissance de la solubilité des molécules organiques complexes dans des solvants organiques est un enjeu majeur de l'industrie pharmaceutique. C'est en effet une donnée essentielle pour le dimensionnement d'un procédé de cristallisation. L'objectif principal est la détermination du solvant de cristallisation. En général, ce choix est le fruit d'un lourd travail expérimental coûteux en temps et en produit, notamment pendant la phase de développement d'un nouveau principe actif, où la quantité disponible en molécule active est limitée.

Les industries pharmaceutiques, qui doivent faire face à cette problématique, sont de plus en plus intéressées par des méthodes de détermination de la solubilité qui soient rapides et utilisent très peu de produit. En réponse à ce questionnement, deux volets ressortent : une approche prédictive, et une approche expérimentale à petite échelle. Dans le présent travail, la première approche a été principalement étudiée, puis la seconde a été discutée.

Dans cette étude, une attention particulière a été portée sur la représentation des équilibres liquide-solide (LS) par une approche thermodynamique. Dans un premier temps, un état de l'art sur la cristallisation, et plus particulièrement sur la modélisation des équilibres liquide-solide a été effectué. La plupart des modèles thermodynamiques ont été présentés, des modèles à enthalpie libre d'excès aux équations d'état. Parmi ces modèles, cinq ont retenu l'attention de ce travail : UNIFAC et une de ses modifications, COSMO-SAC, NRTL-SAC et PC-SAFT.

Dans un premier chapitre, on a présenté des données fondamentales sur la cristallisation, la modélisation des équilibres thermodynamiques liquide-solide, ainsi que les différentes mesures des propriétés thermodynamiques des solides ou de la solubilité de solutés dans des solvants.

Dans un second chapitre, on a choisi plusieurs molécules organiques complexes de référence : l'ibuprofène, le paracétamol, l'acide salicylique, l'acide benzoïque, l'acide 4-aminobenzoïque et l'anthracène. Les cinq premiers composés sont des molécules d'intérêt pharmaceutique qui disposent de groupements fonctionnels variés. Le dernier sert de molécule de référence pour représenter les produits complexes par leur structure, mais contenant des groupements fonctionnels simples (de type CH).

Pour chacun de ces produits, une étude préliminaire a été effectuée afin de déterminer les propriétés thermodynamiques de base qui servent à modéliser les équilibres liquide-solide : enthalpie de fusion, température de fusion, et différence de capacités calorifiques. Ces gran-

deurs servent à représenter les équilibres LS au travers d'une équation d'équilibre issue de l'égalité des fugacités en phases liquide et solide du soluté. Cependant, il est important de noter que la mesure de chaque paramètre est soumise à une incertitude de mesure qui peut se montrer non négligeable (enthalpies de fusion et capacités calorifiques notamment). On montre dans cette étude qu'en théorie, le terme Δc_p peut être négligé sans trop de risques en fonction du produit concerné et de la gamme de température considérée (proche de la température de fusion).

Outre les données concernant les corps purs des produits étudiés, un certain nombre de données expérimentales de solubilité ont été collectées dans la littérature et mesurées en laboratoire. Ces résultats ont permis par la suite de valider, ou d'invalidier, les différentes méthodes utilisées pour modéliser les équilibres. Ils ont également permis d'observer le comportement réel de chaque produit dans divers solvants organiques. Notamment, le coefficient d'activité varie fortement en fonction des solvants, et peut prendre des valeurs importantes (> 1) lorsque les interactions soluté-solvant sont plutôt faibles (solvants aprotiques et apolaires par exemple), ou inférieures à l'unité lorsque ces interactions sont plus fortes (solvants protiques par exemple).

Dans les trois chapitres suivants les modèles thermodynamiques ont été étudiés, discutés, voire améliorés. Au-delà de l'étude simple de la performance de chaque modèle à prédire les solubilités de produits organiques complexes, ce travail a permis de mieux comprendre la nature des interactions intermoléculaires entre les molécules de soluté et de solvant.

Dans les troisième et quatrième chapitres, la qualité de chaque modèle a été identifiée qualitativement et quantitativement en fonction du type et du nombre de solvants en solution. Cette étude est passée par l'utilisation des équations d'équilibre (rigoureuse et simplifiée) et la comparaison avec des données expérimentales de la solubilité des six produits concernés. Le tableau VI.5 permet de donner une bonne synthèse des résultats obtenus. En parallèle, une étude de l'erreur des modèles issue de l'incertitude sur les propriétés thermodynamiques a été menée. Pour ce faire, des calculs basés sur une méthode de *Monte Carlo* ont permis d'établir pour chaque point l'écart type autour de la solubilité prédite. Les résultats ont montré une erreur parfois importante, mais souvent d'un ordre de grandeur moins important que l'erreur quantitative du modèle sur la prédiction des solubilités. En outre, à l'issue de cette première évaluation des modèles, on a remarqué que l'influence de l'équation d'équilibre sur les prédictions (rigoureuse ou simplifiée) n'est pas déterminante. En effet, bien souvent, l'erreur des modèles, en terme de précision et d'erreur provoquée par les incertitudes sur les propriétés thermodynamiques, est trop importante pour justifier l'utilisation d'une équation sur l'autre.

Pour résumer les conclusions sur ces deux chapitres, et prendre un point de vue plus *pratique*, on peut noter que le modèle UNIFAC est le plus polyvalent et facile d'utilisation. Il conserve bien les ordres de grandeur relatifs des solubilités, représente assez bien les phénomènes pour des mélanges de solvants et représente plutôt bien la dépendance en température en dessous de 30°C. La représentation de la dépendance en température est un élément important car cela permet, quelles que soient les qualités du modèle à prédire quantitativement les équilibres, des calculs de sursaturations, indispensables pour la mise au point d'un procédé de cristallisation. UNIFAC est donc intéressant pour des estimations rapides de solubilités. Cependant, comme l'utilisation d'UNIFAC repose sur une base de

TABLE VI.5: Comparaison générale entre les modèles en fonction des types de solvants, des mélanges et du type de soluté. * nécessite toutefois l'utilisation de logiciels d'optimisation géométrique et de chimie quantique tels *Visual Studio*. † en fonction des segments représentatifs du soluté. ‡ non testé. ° après optimisation.

	apolaire et aprotique	polaire et protique	polaire et aprotique	mélanges	soluté complexe	dépendance température
UNIFAC	++	-	+	~	-	+
COSMO-SAC 2002	++	-	-	-	+*	+
COSMO-SAC 2010°	+	+	~	+	+*	++
NRTL-SAC	+	+/-†	~	+	++	-
PC-SAFT Ass.	-	++	-	~	++	+
PPC-SAFT‡	?	?	+	?	?	?

données spécifique, il n'est pas utilisable pour des molécules trop complexes.

NRTL-SAC est intéressant au même titre qu'UNIFAC et peut s'adapter plus facilement à des molécules complexes. Toutefois, il nécessite une phase préliminaire sensible pour paramétrer les molécules de soluté. Par ailleurs, on a présenté dans ces travaux une méthode de sélection des points expérimentaux pour le calcul des paramètres du modèle.

PC-SAFT est très intéressant pour les prédictions dans les solvants protiques et peut s'appliquer à des molécules complexes. Il donne également une bonne représentation de la dépendance en température.

Enfin, COSMO-SAC est intéressant pour prédire les solubilités dans les solvants aprotiques et apolaires, ainsi que pour effectuer des calculs de sursaturation grâce à sa bonne représentation de la dépendance en température.

Dans un cinquième chapitre, on a choisi d'étudier plus spécifiquement la méthode COSMO-SAC. La première raison est la pertinence supposée de la méthode pour représenter les molécules.

Dans cette partie, deux évolutions majeures de la méthode ont été étudiées. Chacune d'entre elles a montré de meilleurs résultats que le modèle original, à la fois dans les solvants purs et dans les mélanges de solvants. Cependant, malgré cette amélioration, les paramètres d'interactions ne se montrent toujours pas adaptés pour modéliser les équilibres liquide-solide. C'est pourquoi on a proposé une réoptimisation des paramètres d'interaction entre les différentes parties des molécules. Pour cela, des données expérimentales de solubilité pour de nombreuses molécules organiques complexes ont été considérées.

A l'issue de cette phase, on a pu constater une amélioration de la méthode, la meilleure étant l'optimisation de la version 2010 de COSMO-SAC. Le tableau VI.5 donne une idée de la qualité du modèle en comparaison avec les autres méthodes étudiées. On peut noter à ce propos une très bonne représentation de la dépendance en température. Toutefois, on remarque des difficultés à rendre compte des interactions électrostatiques. Ce dernier point semble le plus important à ce niveau du travail sur COSMO-SAC.

Pour conclure, la prédiction de la solubilité n'est pas un exercice facile. Les résultats de cette étude montrent que, même si une approche thermodynamique de la solubilité peut permettre de guider le choix du solvant de cristallisation, une étape expérimentale est néces-

saire, ne serait-ce que pour valider les modèles, ou déterminer les informations nécessaires à leur utilisation.

Parmi les perspectives, plusieurs pistes semblent intéressantes :

- Prendre en compte la géométrie des molécules dans les méthodes de contribution de groupes,
- améliorer la modélisation des molécules en amont de la méthode COSMO-SAC,
- ré-optimiser les coefficients d'interaction des modèles (UNIFAC, COSMO-SAC, NRTL-SAC) pour le liquide-solide,
- faire une étude en suivant la méthode de paramétrisation des molécules proposée pour NRTL-SAC au paragraphe III.3.4,
- ajuster les coefficients d'interaction de NRTL-SAC avec la température.

Le premier point qui apparaît dans ces perspectives est l'importance de représenter la forme des molécules. Ce point est essentiel pour prendre en compte les interactions moléculaires dans toute leur complexité. Dans le modèle UNIFAC, cette amélioration n'est pas impossible, mais nécessite un travail de fond sur la méthode. La même remarque peut être faite pour le modèle COSMO-SAC. Même si celui-ci prend en compte la géométrie initiale des molécules, une information est perdue dans le formalisme des profils σ (profil de la densité surfacique de charge autour des molécules). En effet, les molécules organiques complexes ne sont pas rigides, mais flexibles, et elles peuvent prendre de nombreuses conformations. Cet aspect est important dans les calculs, mais négligé pour l'instant, car les molécules ne sont représentées que par des surfaces. Une partie de l'information sur la géométrie des molécules est donc perdue.

Ensuite, les modèles qui ont été utilisés n'ont pas été pensés pour des prédictions de solubilités. C'est pourquoi une ré-optimisation des coefficients d'interaction (à l'image de celle effectuée dans le chapitre V) pourrait améliorer les modèles. Par exemple, à la manière des nombreuses déclinaisons d'UNIFAC existantes (UNIFAC liquide-liquide par exemple), un nouveau calcul des coefficients d'interaction binaire pour les équilibre LS pourrait être judicieux. Même si cela ne corrigerait pas le problème fondamental des modèles, cela pourrait permettre d'obtenir de meilleurs ordres de grandeur.

En outre, en suivant la méthode décrite au chapitre III pour NRTL-SAC, il serait intéressant de proposer une nouvelle et "meilleure" optimisation des molécules d'intérêt pharmaceutique pour l'étude et l'utilisation du modèle.

Enfin, le modèle PC-SAFT montre des points intéressants et une approche qui a le mérite de pouvoir représenter facilement les molécules et leurs interactions en solution. De nombreux développements dans ses applications pour le liquide-solide sont probablement à venir.

Après avoir étudié en profondeur un certain nombre de modèles thermodynamiques et constaté la difficulté de la modélisation des équilibres liquide-solide, on remarque que l'aspect expérimental conserve toute son importance dans la détermination de la solubilité. Il est en effet nécessaire de procéder à des mesures expérimentales pour la validation et l'utilisation des modèles. Cet aspect expérimental incarne l'une des perspectives enthousiasmantes de ce travail.

Dans le chapitre bibliographique, des méthodes classiques de mesure de la solubilité ont été présentées. Ces méthodes ont l'inconvénient d'être coûteuses en temps et en produit. De nos jours, l'utilisation de l'échelle micro, voire nanométrique, est de plus en plus considérée.

La piste la plus intéressante peut être l'utilisation de dispositifs à très faibles volumes, ou dispositifs de microfluidique.

Dans le cadre de la microfluidique, il y a un certain nombre d'avantages : utilisation de faibles quantités de produits, procédé peu coûteux, une certaine praticité. Toutefois, même si les temps d'analyse devraient être courts en pratique, le temps de recristallisation nécessaire pour une mesure de solubilité ne doit pas être négligé.

Lorsque le volume devient très faible, le mécanisme qui prédomine pour la détection des cristaux en solution est mononucléaire. Dans cette approche, le temps d'induction évolue en fonction de l'inverse du volume. Il y a donc un risque qu'une mesure prenne un temps extrêmement long. C'est pourquoi on suggère d'étudier en premier lieu les cinétiques de croissance et de nucléation des cristaux afin de déterminer la faisabilité des expériences. Des études plus approfondies seront nécessaires pour mieux identifier l'importance du volume sur la cristallisation et pour pouvoir se dispenser des paramètres cinétiques indispensables. Ce genre d'étude nécessiterait un travail important qui pourrait prendre la forme d'un travail de thèse. Ceci fait, une nouvelle voie vers des mesures en microcanaux de la solubilité de nouveaux produits organiques complexes pourrait devenir un atout majeur dans le développement des nouvelles molécules actives.

Annexes

Mesure des propriétés thermodynamique par DSC



- 1 Enthalpie et température de fusion par DSC de l'ibuprofène
- 2 Différence de capacités calorifiques Δc_p par DSC de l'ibuprofène
- 3 Enthalpie et température de fusion par DSC du paracétamol
- 4 Différence de capacités calorifiques Δc_p par DSC du paracétamol
- 5 Enthalpie et température de fusion par DSC de l'acide salicylique
- 6 Différence de capacités calorifiques Δc_p par DSC de l'acide salicylique
- 7 Enthalpie et température de fusion par DSC de l'acide benzoïque
- 8 Différence de capacités calorifiques Δc_p par DSC de l'acide benzoïque

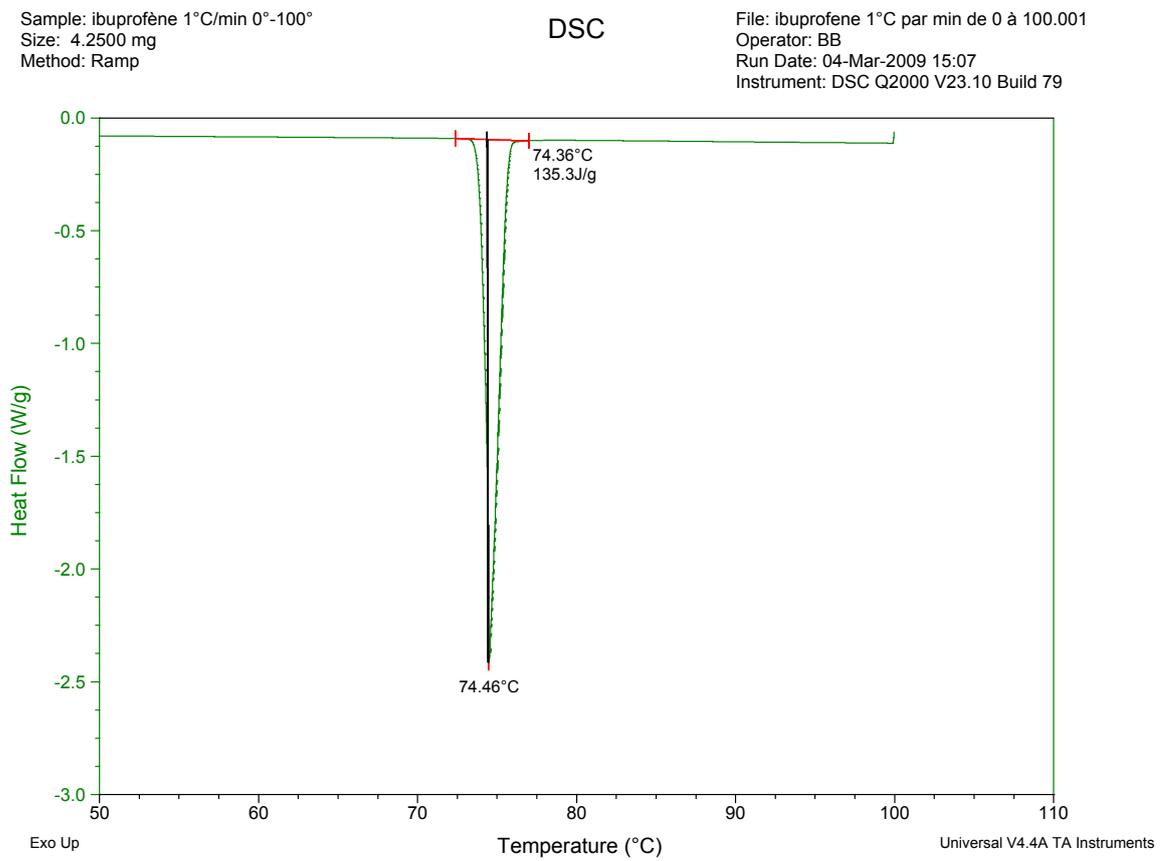
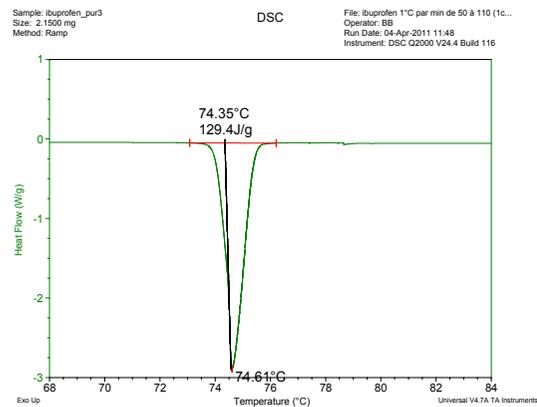
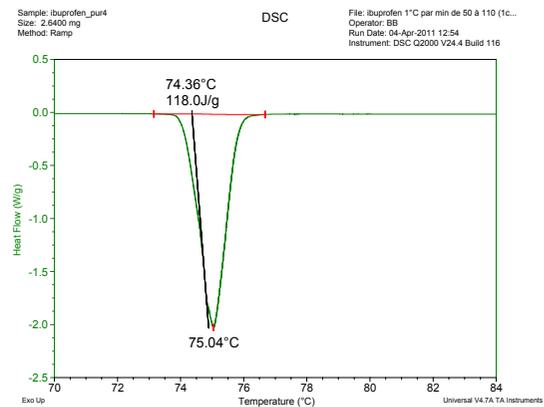


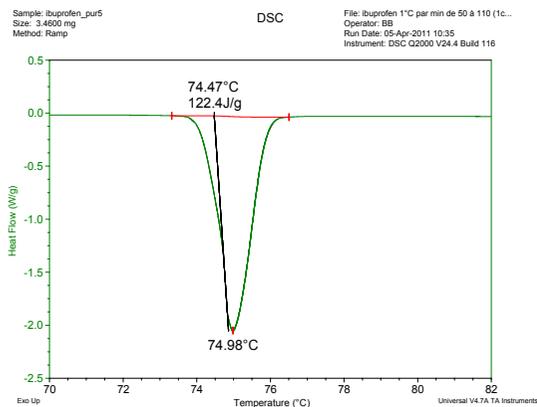
FIGURE A.1: DSC de l'ibuprofène à 1°C/min de 0°C à 100°C.



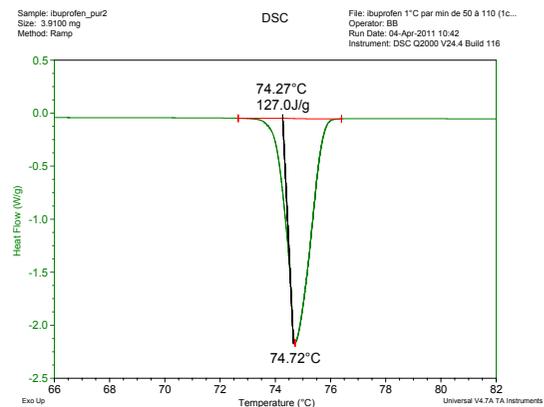
(a)



(b)



(c)



(d)

FIGURE A.2: DSC de l'ibuprofène à 1°C/min de 50°C à 110°C.

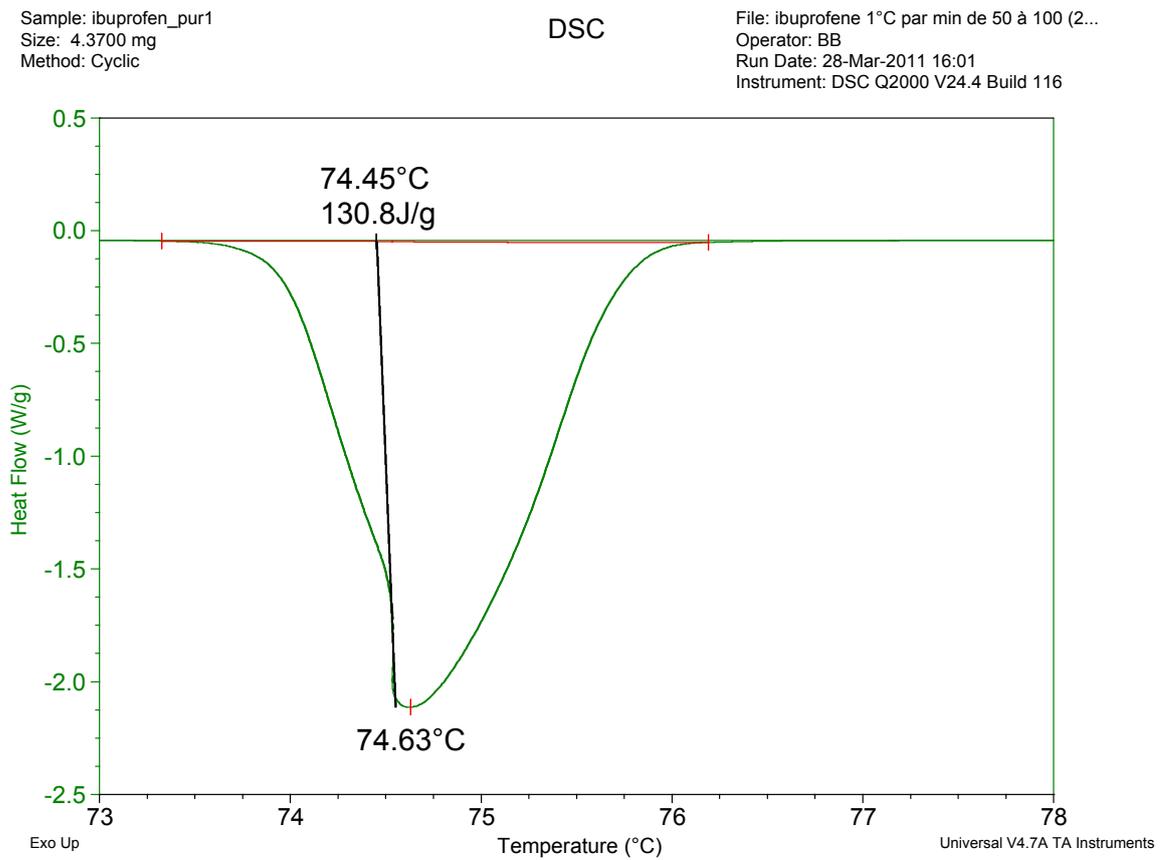
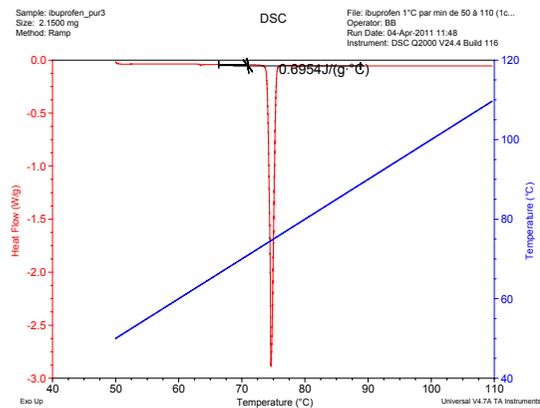
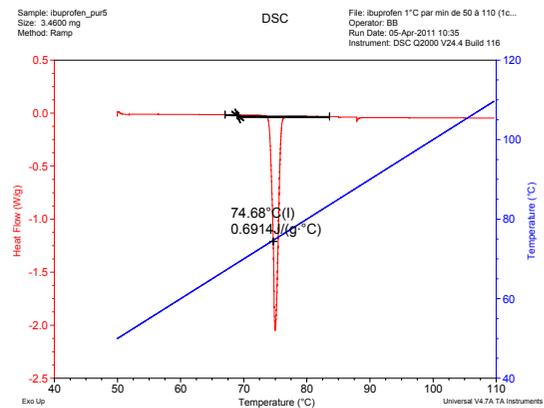


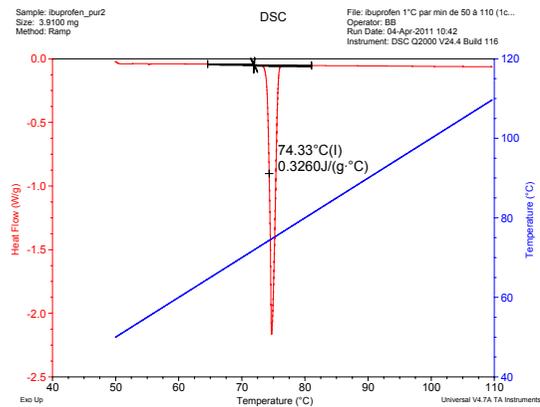
FIGURE A.3: Évaluation de la différence de capacités calorifiques Δc_p de l'ibuprofène par DSC à 1°C/min de 50°C à 100°C.



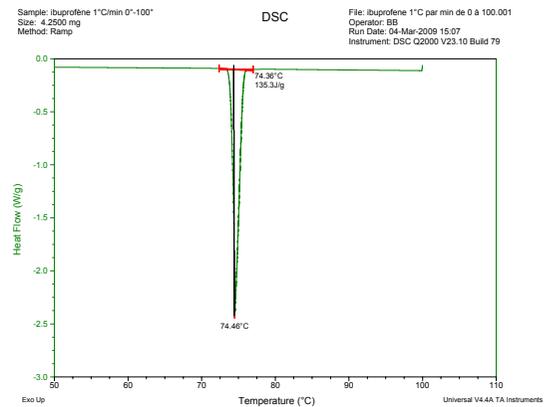
(a)



(b)

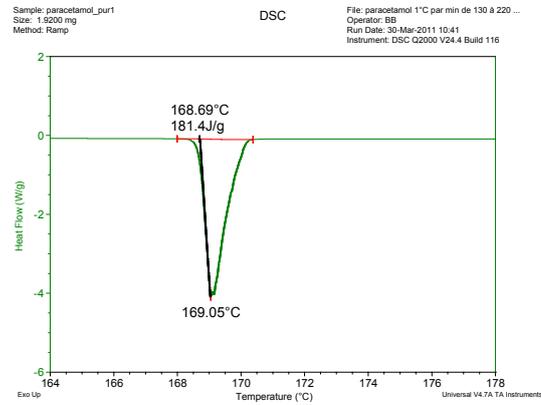


(c)

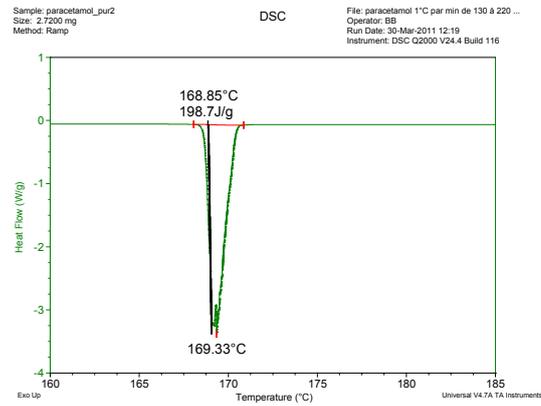


(d)

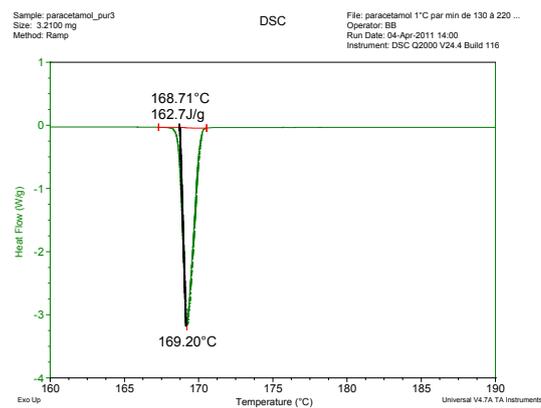
FIGURE A.4: Évaluation de la différence de capacités calorifiques Δc_p de l'ibuprofène par DSC à 1°C/min de 50°C à 110°C.



(a)

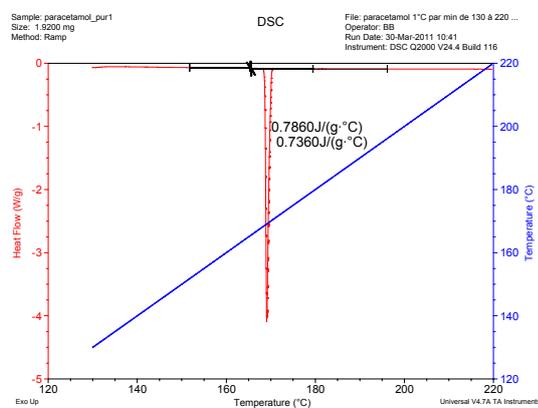


(b)

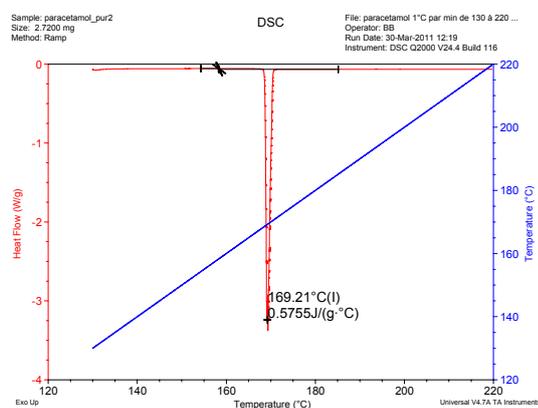


(c)

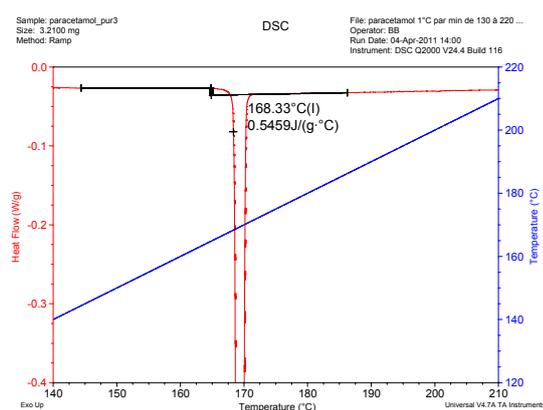
FIGURE A.5: DSC du paracétamol à 1°C/min de 130°C à 220°C.



(a)



(b)



(c)

FIGURE A.6: Évaluation de la différence de capacités calorifiques Δc_p du paracétamol par DSC à 1°C/min de 50°C à 110°C.

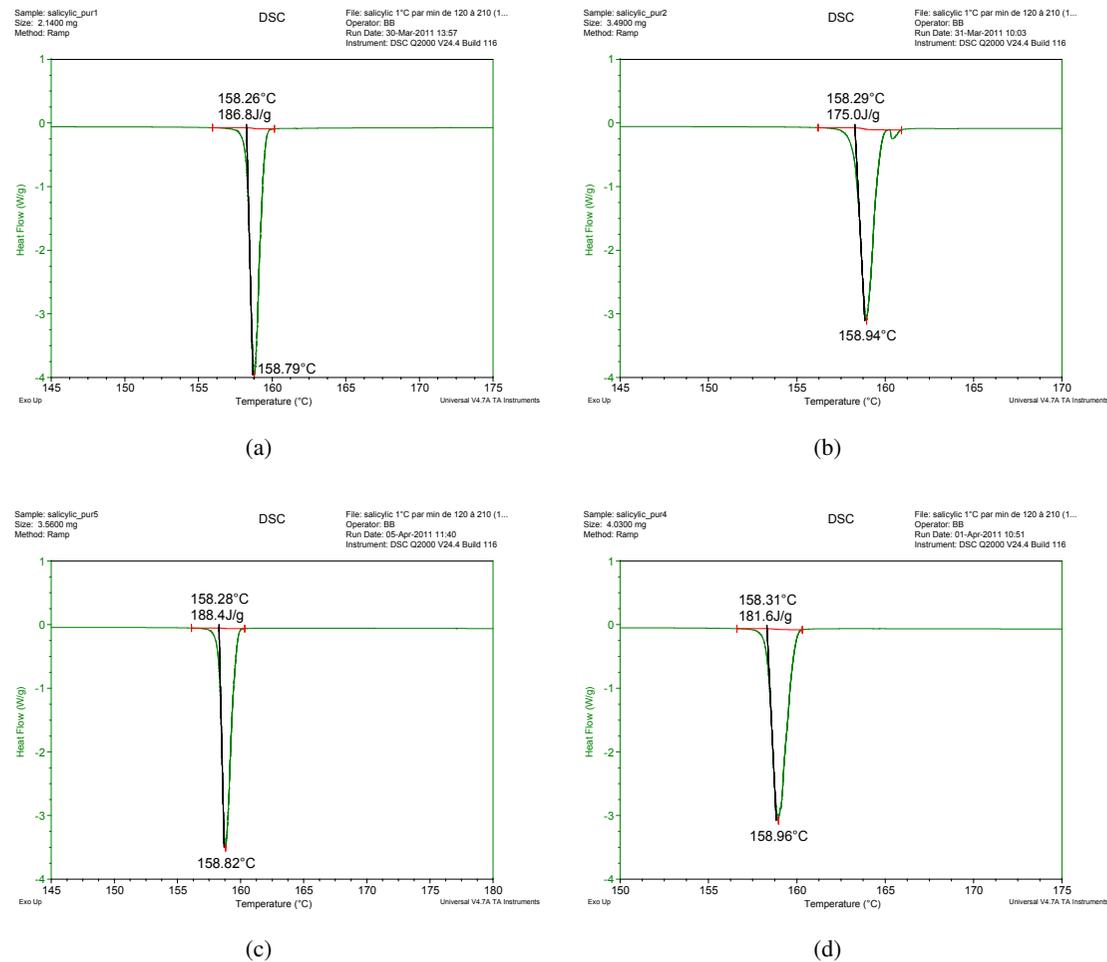
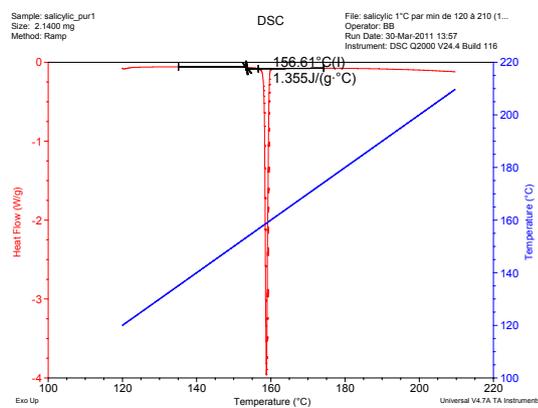
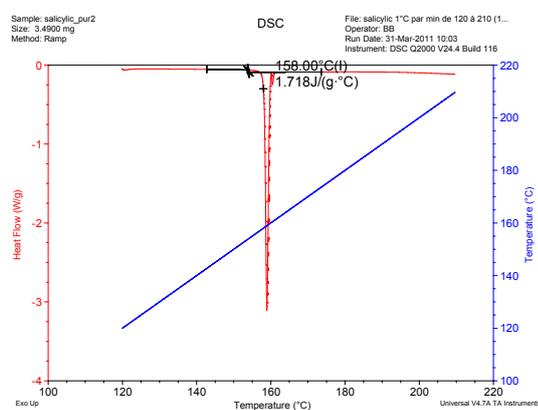


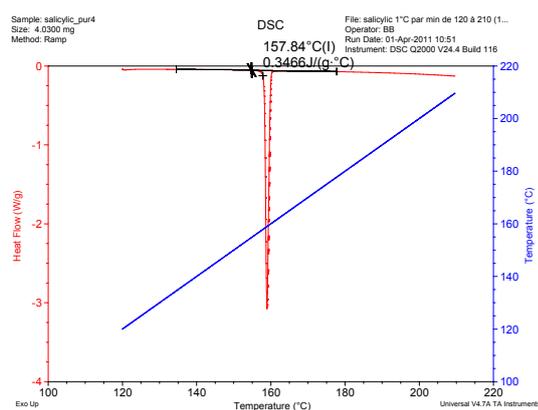
FIGURE A.7: DSC de l'acide salicylique à 1°C/min de 120°C à 210°C.



(a)



(b)



(c)

FIGURE A.8: Évaluation de la différence de capacités calorifiques Δc_p de l'acide salicylique par DSC à 1°C/min de 50°C à 110°C.

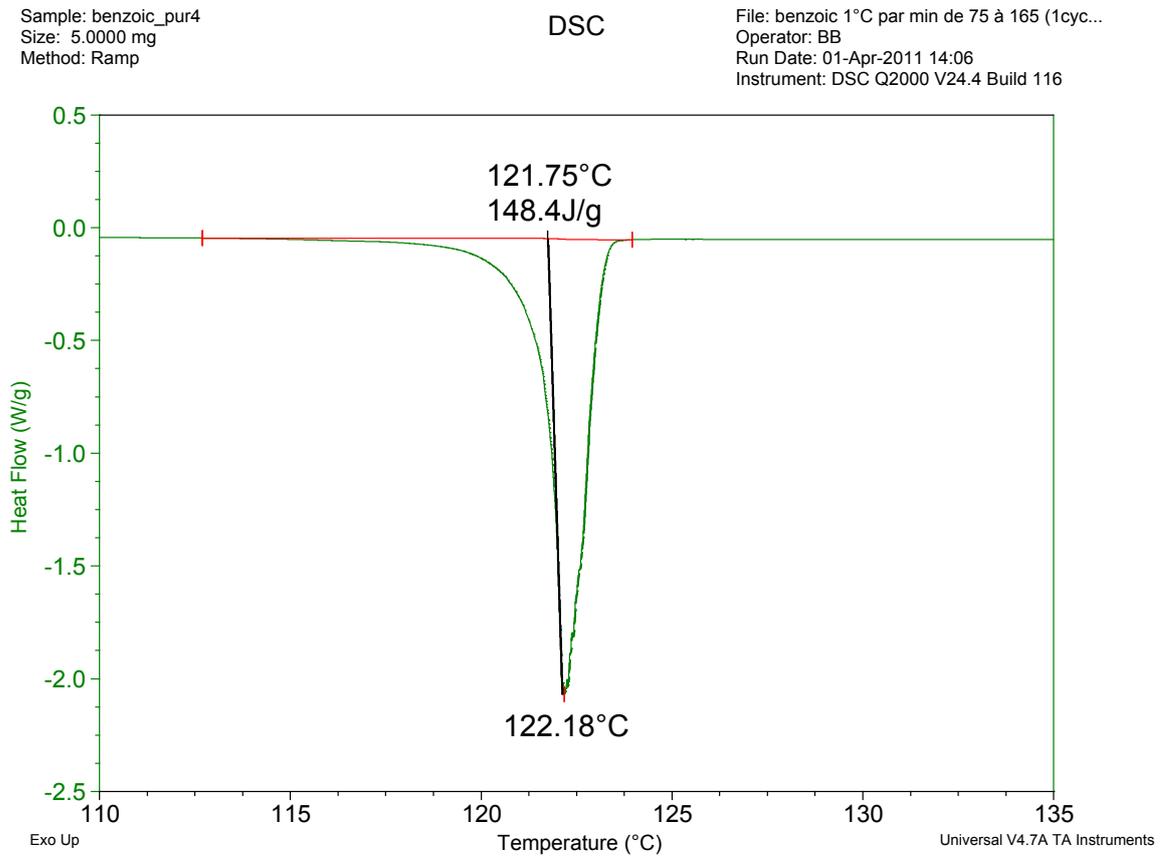
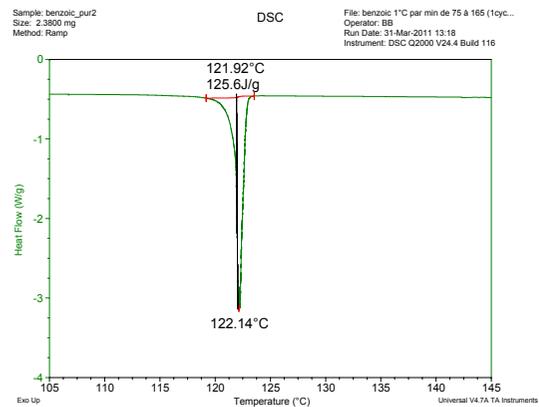
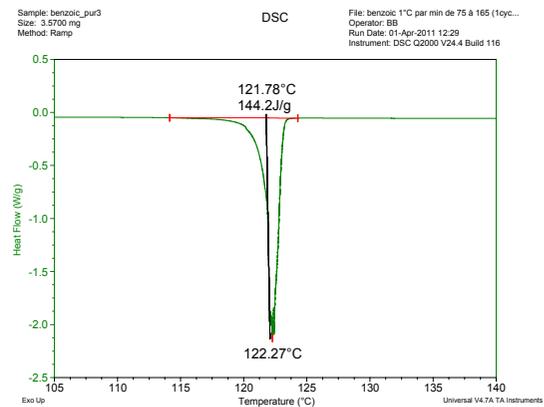


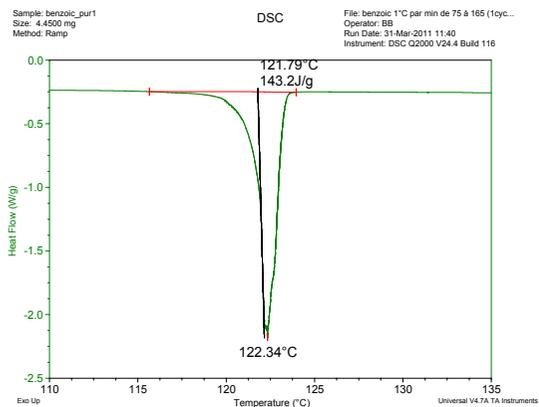
FIGURE A.9: DSC de l'acide benzoïque à 1°C/min de 75°C à 165°C.



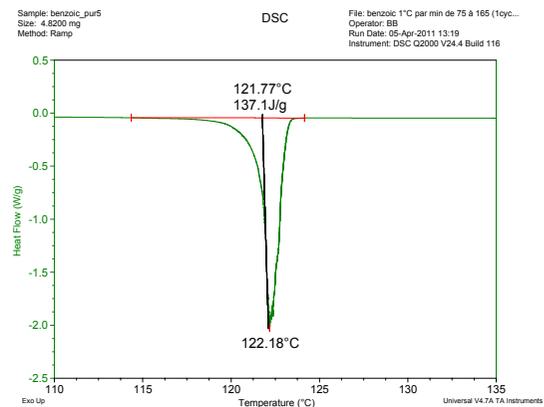
(a)



(b)



(c)



(d)

FIGURE A.10: DSC de l'acide benzoïque à 1°C/min de 75°C à 165°C.

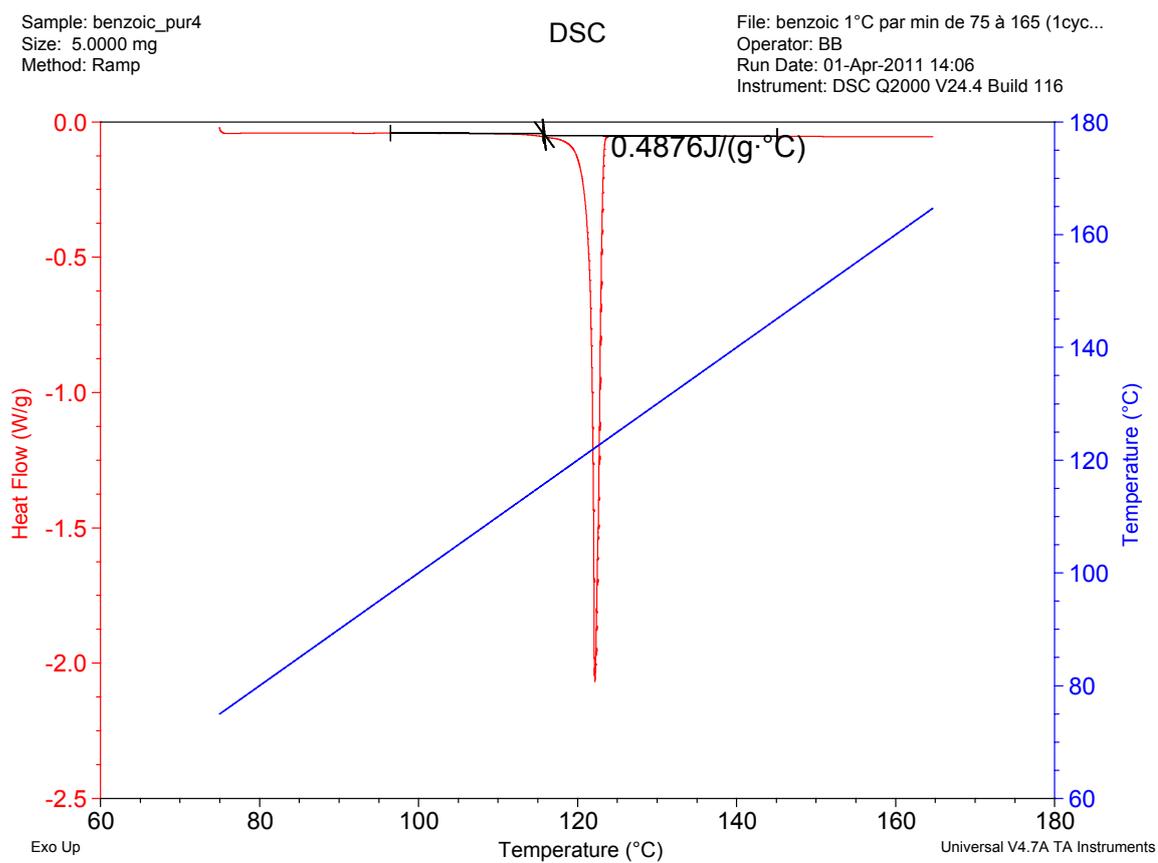
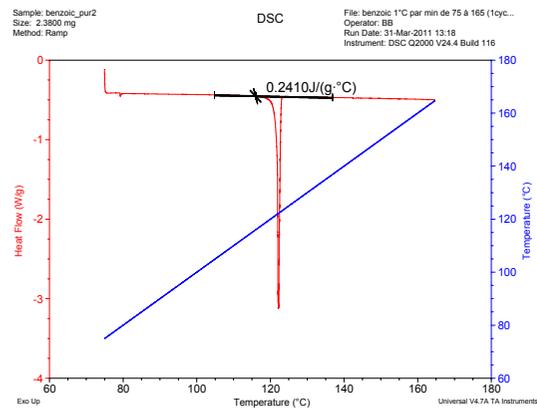
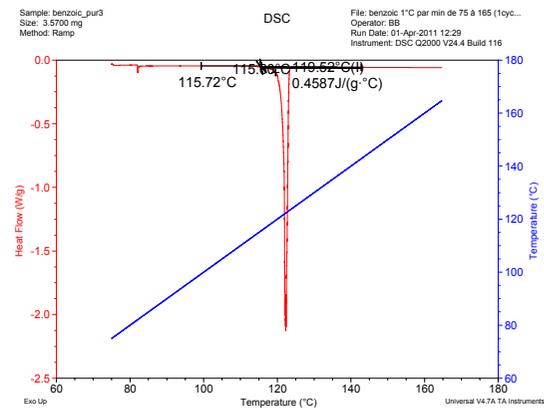


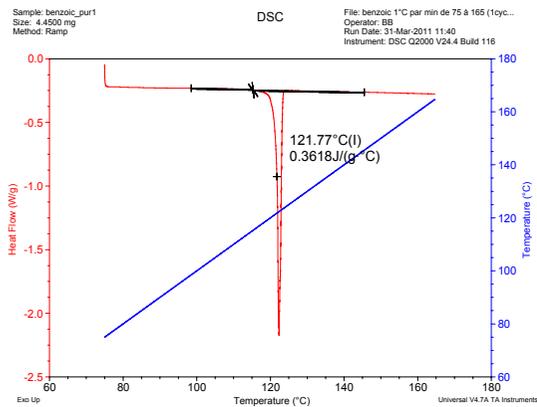
FIGURE A.11: Évaluation de la différence de capacités calorifiques Δc_p de l'acide benzoïque par DSC à 1°C/min de 50°C à 110°C.



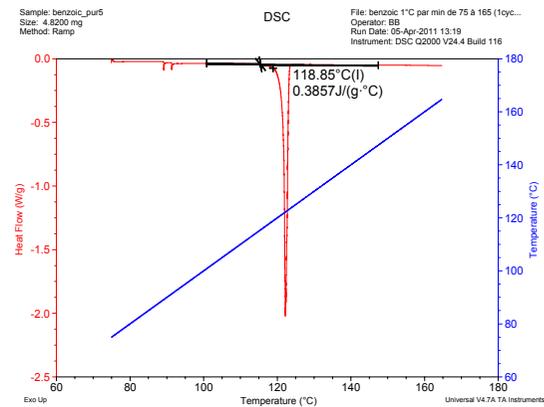
(a)



(b)



(c)



(d)

FIGURE A.12: Évaluation de la différence de capacités calorifiques Δc_p de l'acide benzoïque par DSC à 1°C/min de 50°C à 110°C.

Solubilités expérimentales issues de
la littérature



TABLE B.1: Solubilités expérimentales de l'ibuprofène dans des solvants organiques.

T (°C)	1-octanol	Cyclohexane	Acétate d'éthyle	Chloroforme (frac. mol.)	Ethanol	Acétone	Heptane	THF	DMSO
3						$1,12 \cdot 10^{-2}$			
10		$1,23 \cdot 10^{-1}$	$2,09 \cdot 10^{-1}$	$1,18 \cdot 10^{-1}$	$1,42 \cdot 10^{-1}$		$1,28 \cdot 10^{-1}$	$1,03 \cdot 10^{-1}$	
15		$1,51 \cdot 10^{-1}$	$2,43 \cdot 10^{-1}$	$1,48 \cdot 10^{-1}$	$1,67 \cdot 10^{-1}$	$1,75 \cdot 10^{-2}$	$1,61 \cdot 10^{-1}$	$1,33 \cdot 10^{-1}$	
20			$1,85 \cdot 10^{-1}$	$2,72 \cdot 10^{-1}$	$1,67 \cdot 10^{-1}$	$1,99 \cdot 10^{-1}$		$1,88 \cdot 10^{-1}$	$1,70 \cdot 10^{-1}$
22							$3,82 \cdot 10^{-2}$		
25	$3,43 \cdot 10^{-1}$	$1,12 \cdot 10^{-1}$		$3,71 \cdot 10^{-1}$			$4,59 \cdot 10^{-2}$		
30	$4,42 \cdot 10^{-1}$	$1,56 \cdot 10^{-1}$	$2,68 \cdot 10^{-1}$	$4,50 \cdot 10^{-1}$	$2,43 \cdot 10^{-1}$	$2,76 \cdot 10^{-1}$	$6,34 \cdot 10^{-2}$	$2,74 \cdot 10^{-1}$	$2,51 \cdot 10^{-1}$
35	$5,17 \cdot 10^{-1}$	$1,93 \cdot 10^{-1}$	$3,16 \cdot 10^{-1}$	$5,39 \cdot 10^{-1}$	$3,35 \cdot 10^{-1}$	$3,21 \cdot 10^{-1}$		$3,10 \cdot 10^{-1}$	$2,99 \cdot 10^{-1}$
40	$7,02 \cdot 10^{-1}$	$3,03 \cdot 10^{-1}$		$6,48 \cdot 10^{-1}$			$1,36 \cdot 10^{-1}$		
50							$2,67 \cdot 10^{-1}$		

TABLE B.2: Solubilités expérimentales du paracétamol dans des solvants organiques.

T (°C)	Toluene	Acétonitrile	Acétate d'éthyle	Propanol (frac. mol.)	Ethanol	Méthanol	Acétone	Butanol
0	$1,34 \cdot 10^{-4}$	$2,56 \cdot 10^{-3}$	$3,06 \cdot 10^{-3}$	$2,75 \cdot 10^{-2}$	$3,80 \cdot 10^{-2}$	$3,90 \cdot 10^{-2}$	$2,09 \cdot 10^{-2}$	$2,49 \cdot 10^{-2}$
5	$1,65 \cdot 10^{-4}$	$3,03 \cdot 10^{-3}$	$3,36 \cdot 10^{-3}$	$3,05 \cdot 10^{-2}$	$4,14 \cdot 10^{-2}$	$4,36 \cdot 10^{-2}$	$2,34 \cdot 10^{-2}$	$2,73 \cdot 10^{-2}$
10	$1,95 \cdot 10^{-4}$	$4,32 \cdot 10^{-3}$	$3,73 \cdot 10^{-3}$	$3,37 \cdot 10^{-2}$	$4,54 \cdot 10^{-2}$	$4,83 \cdot 10^{-2}$	$2,61 \cdot 10^{-2}$	$3,01 \cdot 10^{-2}$
15	$2,19 \cdot 10^{-4}$	$5,22 \cdot 10^{-3}$	$4,28 \cdot 10^{-3}$	$3,73 \cdot 10^{-2}$	$4,97 \cdot 10^{-2}$	$5,33 \cdot 10^{-2}$	$2,93 \cdot 10^{-2}$	$3,29 \cdot 10^{-2}$
20	$2,25 \cdot 10^{-4}$	$6,23 \cdot 10^{-3}$	$4,94 \cdot 10^{-3}$	$4,15 \cdot 10^{-2}$	$5,49 \cdot 10^{-2}$	$5,94 \cdot 10^{-2}$	$3,27 \cdot 10^{-2}$	$3,64 \cdot 10^{-2}$
25	$2,25 \cdot 10^{-4}$	$7,42 \cdot 10^{-3}$	$5,48 \cdot 10^{-3}$	$4,60 \cdot 10^{-2}$		$6,58 \cdot 10^{-2}$	$3,69 \cdot 10^{-2}$	$3,92 \cdot 10^{-2}$
30	$2,07 \cdot 10^{-4}$	$8,84 \cdot 10^{-3}$	$6,22 \cdot 10^{-3}$	$5,09 \cdot 10^{-2}$		$7,30 \cdot 10^{-2}$	$4,11 \cdot 10^{-2}$	$4,39 \cdot 10^{-2}$
T (°C)	Dioxane	Eau	Heptanol	Dichlorométhane (frac. mol.)	Chloroforme	DMSO	MEK	
0		$8,59 \cdot 10^{-4}$						
5		$9,78 \cdot 10^{-4}$						
10		$1,12 \cdot 10^{-3}$						
15		$1,31 \cdot 10^{-3}$						
20		$1,52 \cdot 10^{-3}$						
25		$1,77 \cdot 10^{-3}$						
30	$9,86 \cdot 10^{-3}$	$2,07 \cdot 10^{-3}$	$2,80 \cdot 10^{-2}$	$1,80 \cdot 10^{-4}$	$1,22 \cdot 10^{-2}$	$3,69 \cdot 10^{-1}$	$3,23 \cdot 10^{-2}$	

TABLE B.3: Solubilités expérimentales de l'acide salicylique dans des solvants organiques.

T (°C)	Méthanol	Ethanol	Acétate d'éthyle	1-octanol	Cyclohexane (frac. mol.)	Glycérol	Chloroforme	MEK	Hexane
10	$9,94 \cdot 10^{-2}$		$1,09 \cdot 10^{-1}$						
15	$1,08 \cdot 10^{-1}$		$1,17 \cdot 10^{-1}$						
20	$1,18 \cdot 10^{-1}$		$1,25 \cdot 10^{-1}$						
25	$1,28 \cdot 10^{-1}$	$1,39 \cdot 10^{-1}$	$1,36 \cdot 10^{-1}$	$1,55 \cdot 10^{-1}$	$4,30 \cdot 10^{-4}$			$1,85 \cdot 10^{-1}$	$4,80 \cdot 10^{-4}$
30	$1,39 \cdot 10^{-1}$	$1,56 \cdot 10^{-1}$	$1,45 \cdot 10^{-1}$	$1,86 \cdot 10^{-1}$					
30,5	$8,08 \cdot 10^{-2}$	$1,38 \cdot 10^{-1}$	$1,62 \cdot 10^{-1}$			$7,91 \cdot 10^{-3}$	$1,16 \cdot 10^{-3}$		
35	$1,51 \cdot 10^{-1}$	$1,73 \cdot 10^{-1}$	$1,57 \cdot 10^{-1}$						
40	$1,64 \cdot 10^{-1}$	$1,85 \cdot 10^{-1}$	$1,67 \cdot 10^{-1}$						
45	$1,77 \cdot 10^{-1}$	$1,99 \cdot 10^{-1}$	$1,80 \cdot 10^{-1}$						
50	$1,92 \cdot 10^{-1}$	$2,14 \cdot 10^{-1}$	$1,92 \cdot 10^{-1}$						
T (°C)	Acétone	Tétrachlorure de carbone	Eau	Xylène	Acide acétique	Acétonitrile			
			(frac. mol.)						
10	$1,46 \cdot 10^{-1}$		$1,56 \cdot 10^{-1}$		$3,78 \cdot 10^{-2}$	$1,92 \cdot 10^{-2}$			
15	$1,57 \cdot 10^{-1}$		$1,78 \cdot 10^{-1}$		$4,29 \cdot 10^{-2}$	$2,23 \cdot 10^{-2}$			
20	$1,68 \cdot 10^{-1}$		$2,08 \cdot 10^{-1}$		$4,84 \cdot 10^{-2}$	$2,55 \cdot 10^{-2}$			
25	$1,79 \cdot 10^{-1}$	$3,33 \cdot 10^{-3}$	$2,47 \cdot 10^{-1}$	$4,74 \cdot 10^{-3}$	$5,49 \cdot 10^{-2}$	$2,94 \cdot 10^{-2}$			
30	$1,92 \cdot 10^{-1}$	$4,20 \cdot 10^{-3}$	$3,04 \cdot 10^{-1}$	$6,49 \cdot 10^{-3}$	$6,25 \cdot 10^{-2}$	$3,44 \cdot 10^{-2}$			
35	$2,02 \cdot 10^{-1}$	$5,44 \cdot 10^{-3}$	$3,68 \cdot 10^{-1}$	$8,48 \cdot 10^{-3}$	$7,11 \cdot 10^{-2}$	$3,90 \cdot 10^{-2}$			
40	$2,15 \cdot 10^{-1}$	$7,02 \cdot 10^{-3}$	$4,52 \cdot 10^{-1}$	$1,07 \cdot 10^{-2}$	$8,05 \cdot 10^{-2}$	$4,53 \cdot 10^{-2}$			
45	$2,28 \cdot 10^{-1}$	$8,56 \cdot 10^{-3}$	$5,53 \cdot 10^{-1}$	$1,35 \cdot 10^{-2}$	$9,18 \cdot 10^{-2}$	$5,24 \cdot 10^{-2}$			
50	$2,41 \cdot 10^{-1}$	$1,13 \cdot 10^{-2}$	$6,82 \cdot 10^{-1}$	$1,71 \cdot 10^{-2}$	$1,04 \cdot 10^{-1}$	$5,94 \cdot 10^{-2}$			

TABLE B.4: Solubilités expérimentales de l'acide benzoïque dans des solvants organiques.

T	Hexane	Heptane	Tétrachlorure de carbone	Dioxane	Butanol	Heptanol	Hexanol	Benzène	DMSO	Eau	
(°C)											(frac. mol.)
25	$1,00.10^{-2}$	$1,14.10^{-2}$	$4,92.10^{-2}$	$2,85.10^{-1}$	$2,02.10^{-1}$	$1,95.10^{-1}$	$1,91.10^{-1}$	$5,39.10^{-2}$	$6,89.10^{-2}$	$5,10.10^{-1}$	$5,00.10^{-4}$
30	$1,26.10^{-2}$	$1,47.10^{-2}$	$5,98.10^{-2}$								$5,34.10^{-4}$
T	Cyclohexane	T	1-octanol	T	Acétone	T	Isopropanol	T	Acide acétique	T	N-Methyl pyrrolidone
(°C)	(frac. mol.)	(°C)	(frac. mol.)	(°C)	(frac. mol.)	(°C)	(frac. mol.)	(°C)	(frac. mol.)	(°C)	(frac. mol.)
10	$3,18.10^{-3}$	22,15	$1,67.10^{-1}$	4,44	$1,27.10^{-1}$	4,91	$1,29.10^{-1}$	19,8	$1,29.10^{-1}$	23,2	$5,16.10^{-1}$
14,8	$4,72.10^{-3}$	24,5	$1,80.10^{-1}$	9,06	$1,43.10^{-1}$	9,81	$1,43.10^{-1}$	25,3	$1,48.10^{-1}$	28	$5,24.10^{-1}$
20	$7,41.10^{-3}$	27	$1,92.10^{-1}$	13,88	$1,58.10^{-1}$	15	$1,60.10^{-1}$	29,9	$1,66.10^{-1}$	31,9	$5,30.10^{-1}$
24,85	$1,10.10^{-2}$	28,7	$2,03.10^{-1}$	20,05	$1,75.10^{-1}$	20	$1,74.10^{-1}$	34,6	$1,88.10^{-1}$	34,8	$5,35.10^{-1}$
25	$1,15.10^{-2}$	31,1	$2,11.10^{-1}$	25	$1,93.10^{-1}$	24,64	$1,92.10^{-1}$	39	$2,11.10^{-1}$	37,9	$5,41.10^{-1}$
30	$1,46.10^{-2}$	32,1	$2,19.10^{-1}$	29,8	$2,11.10^{-1}$	30,3	$2,15.10^{-1}$	45,2	$2,37.10^{-1}$	41,1	$5,47.10^{-1}$
30,15	$1,53.10^{-2}$	34,6	$2,27.10^{-1}$	34,6	$2,31.10^{-1}$	34,87	$2,32.10^{-1}$	50	$2,66.10^{-1}$	45,2	$5,54.10^{-1}$
34,87	$2,05.10^{-2}$	36,2	$2,35.10^{-1}$	39,9	$2,53.10^{-1}$	39,65	$2,53.10^{-1}$			49,76	$5,61.10^{-1}$
40,03	$3,02.10^{-2}$	39,15	$2,50.10^{-1}$	44,48	$2,77.10^{-1}$	44,7	$2,78.10^{-1}$				
44,6	$3,70.10^{-2}$	40,8	$2,66.10^{-1}$	49,57	$3,03.10^{-1}$	49,57	$2,96.10^{-1}$				
49,76	$4,68.10^{-2}$	44	$2,79.10^{-1}$								
		47,7	$2,90.10^{-1}$								
		49	$3,00.10^{-1}$								

TABLE B.5: Solubilités expérimentales de l'acide 4-aminobenzoïque dans des solvants organiques.

T (°C)	Acétate d'éthyle	THF	Hexane	Propanol	1,2-diméthoxyéthane (frac. mol.)	Ethanol	Isoopropanol	Dioxane
25	$5,32 \cdot 10^{-2}$	$2,17 \cdot 10^{-1}$	$1,00 \cdot 10^{-6}$	$3,29 \cdot 10^{-2}$	$2,13 \cdot 10^{-1}$	$5,06 \cdot 10^{-2}$	$3,22 \cdot 10^{-2}$	$7,00 \cdot 10^{-2}$
T (°C)	1-octanol	Cyclohexane (frac. mol.)	Benzène					
30	$2,09 \cdot 10^{-2}$	$1,20 \cdot 10^{-5}$	$4,30 \cdot 10^{-4}$					

TABLE B.6: Solubilités expérimentales de l'anthracène dans des solvants organiques.

T (°C)	Acétate d'éthyle	1-octanol	MEK	Acétonitrile (frac. mol.)	Toluène	Heptane	Isopropanol	DMF
20					$6,11 \cdot 10^{-3}$	$1,20 \cdot 10^{-3}$		
25	$4,84 \cdot 10^{-3}$	$2,16 \cdot 10^{-3}$	$4,77 \cdot 10^{-3}$	$6,60 \cdot 10^{-4}$	$7,28 \cdot 10^{-3}$	$1,35 \cdot 10^{-3}$	$4,11 \cdot 10^{-4}$	
30			$5,91 \cdot 10^{-3}$	$9,30 \cdot 10^{-4}$	$8,51 \cdot 10^{-3}$	$1,86 \cdot 10^{-3}$		$5,44 \cdot 10^{-3}$
35			$7,12 \cdot 10^{-3}$	$1,35 \cdot 10^{-3}$	$1,05 \cdot 10^{-2}$	$1,77 \cdot 10^{-3}$		$6,90 \cdot 10^{-3}$
40			$8,50 \cdot 10^{-3}$	$1,96 \cdot 10^{-3}$	$1,12 \cdot 10^{-2}$	$2,35 \cdot 10^{-3}$		$8,11 \cdot 10^{-3}$
45			$1,34 \cdot 10^{-2}$	$2,70 \cdot 10^{-3}$	$1,42 \cdot 10^{-2}$	$3,26 \cdot 10^{-3}$		$9,16 \cdot 10^{-3}$
50					$1,59 \cdot 10^{-2}$	$3,43 \cdot 10^{-3}$		$1,10 \cdot 10^{-2}$

TABLE B.7: Solubilités expérimentales de l'acide ascorbique dans l'eau (Shalmashi et Eliassi, 2008a; Apelblat et Manzurola, 1989).

Température (°C)	Solubilité (frac. mol.)	Solubilité ($g_{\text{soluté}}/g_{\text{solvant}}$)
7	0,01994	0,1990826072
8	0,02056	0,2054026791
10	0,02153	0,2153066011
12	0,02254	0,2256398216
16	0,02572	0,258314037
21	0,02984	0,3009652016
25	0,03334	0,3374836033
29	0,03884	0,3907487521
34	0,04433	0,4538899934
36	0,04582	0,4698785344
39	0,04965	0,5112066607
43	0,05598	0,580246499
44	0,05649	0,5858492756
45	0,05845	0,6074380012
47,7	0,06144	0,6405455165
48,5	0,0639	0,6679430616
50	0,06636	0,6954849835
50,4	0,06733	0,7063849486
51	0,06834	0,7177585171
52,5	0,0734	0,7751122383
54	0,07391	0,7809277176
54,1	0,07552	0,7993284874
55	0,07754	0,8225060165
60,03	0,08158	0,8691669389
62	0,08336	0,8898559958
65	0,0885	0,9500521119

Solubilités expérimentales dans les
mélanges de solvants issues de la
littérature



TABLE C.1: Solubilités expérimentales de l'ibuprofène dans des mélanges de solvants (Jouyban, 2010).

Solvant 1	Solvant 2	Composition (frac. mol. solv. 2)	Température (°C)	Solubilité (frac. mol.)
propylène glycol	eau	1	20	$1,20^{-5}$
propylène glycol	eau	0,973	20	$1,99^{-5}$
propylène glycol	eau	0,942	20	$3,07^{-5}$
propylène glycol	eau	0,905	20	$6,83^{-5}$
propylène glycol	eau	0,859	20	$1,79^{-4}$
propylène glycol	eau	0,803	20	$5,69^{-4}$
propylène glycol	eau	0,731	20	$1,75^{-3}$
propylène glycol	eau	0,636	20	$5,68^{-3}$
propylène glycol	eau	0,505	20	$1,91^{-2}$
propylène glycol	eau	0,312	20	$6,97^{-2}$
propylène glycol	eau	0	20	$2,08^{-1}$
propylène glycol	eau	1	20	$1,12^{-5}$
propylène glycol	eau	0,944	20	$1,79^{-5}$
propylène glycol	eau	0,864	20	$8,78^{-5}$
propylène glycol	eau	0,738	20	$4,96^{-4}$
propylène glycol	eau	0,514	20	$6,51^{-3}$
propylène glycol	eau	0	20	$7,47^{-2}$
éthanol	propylène glycol	1	20	$7,47^{-2}$
éthanol	propylène glycol	0,708	20	$1,17^{-1}$
éthanol	propylène glycol	0,476	20	$1,60^{-1}$
éthanol	propylène glycol	0,288	20	$1,84^{-1}$
éthanol	propylène glycol	0,131	20	$2,02^{-1}$
éthanol	propylène glycol	0	20	$2,05^{-1}$
heptane	éthanol	1	20	$1,77^{-1}$
heptane	éthanol	0,790	20	$1,81^{-1}$
heptane	éthanol	0,626	20	$1,78^{-1}$
heptane	éthanol	0,386	20	$1,61^{-1}$
heptane	éthanol	0	20	$2,00^{-2}$
heptane	acétone	0,888	20	$1,93^{-1}$
heptane	acétone	0,748	20	$1,86^{-1}$
heptane	acétone	0,568	20	$1,65^{-1}$
heptane	acétone	0,331	20	$1,29^{-1}$
heptane	acétone	0	20	$2,00^{-2}$
acétone	éthanol	0,836	20	$1,75^{-1}$
acétone	éthanol	0,656	20	$2,08^{-1}$
acétone	éthanol	0,459	20	$2,16^{-1}$
acétone	éthanol	0,241	20	$2,23^{-1}$

TABLE C.2: Solubilités expérimentales du paracétamol dans des mélanges de solvants (Granberg et Rasmuson, 2000; Jouyban, 2010).

Solvant 1	Solvant 2	Composition (frac. mol. solv. 2)	Température (°C)	Solubilité (frac. mol.)
1,4-dioxane	eau	1	20	$1,70^{-3}$
1,4-dioxane	eau	0,977	20	$4,10^{-3}$
1,4-dioxane	eau	0,950	20	$1,09^{-2}$
1,4-dioxane	eau	0,917	20	$2,25^{-2}$
1,4-dioxane	eau	0,877	20	$3,75^{-2}$
1,4-dioxane	eau	0,826	20	$4,65^{-2}$
1,4-dioxane	eau	0,760	20	$7,36^{-2}$
1,4-dioxane	eau	0,670	20	$9,69^{-2}$
1,4-dioxane	eau	0,543	20	$1,14^{-1}$
1,4-dioxane	eau	0,456	20	$1,14^{-1}$
1,4-dioxane	eau	0,345	20	$8,84^{-2}$
1,4-dioxane	eau	0	20	$2,47^{-2}$
isopropanol	eau	1	20	$1,45^{-3}$
isopropanol	eau	0,958	20	$2,97^{-3}$
isopropanol	eau	0,911	20	$6,29^{-3}$
isopropanol	eau	0,857	20	$1,29^{-2}$
isopropanol	eau	0,793	20	$2,16^{-2}$
isopropanol	eau	0,719	20	$3,07^{-2}$
isopropanol	eau	0,630	20	$4,18^{-2}$
isopropanol	eau	0,523	20	$5,03^{-2}$
isopropanol	eau	0,390	20	$5,74^{-2}$
isopropanol	eau	0,221	20	$5,44^{-2}$
isopropanol	eau	0	20	$4,22^{-2}$
acétone	toluène	0	20	$3,27^{-2}$
acétone	toluène	0,032	20	$3,08^{-2}$
acétone	toluène	0,065	20	$2,83^{-2}$
acétone	toluène	0,100	20	$2,66^{-2}$
acétone	toluène	0,136	20	$2,39^{-2}$
acétone	toluène	0,213	20	$1,99^{-2}$
acétone	toluène	0,296	20	$1,47^{-2}$
acétone	toluène	0,387	20	$1,11^{-2}$
acétone	toluène	0,595	20	$3,95^{-3}$
acétone	toluène	0,716	20	$1,62^{-3}$
acétone	toluène	0,781	20	$1,08^{-3}$
acétone	toluène	0,893	20	$3,98^{-4}$
acétone	toluène	1	20	$2,25^{-4}$

TABLE C.3: Solubilités expérimentales du paracétamol dans des mélanges de solvants (Granberg et Rasmuson, 2000; Jouyban, 2010).

Solvant 1	Solvant 2	Composition (frac. mol. solv. 2)	Température (°C)	Solubilité (frac. mol.)
éthanol	propylène glycol	0	25	$5,45^{-2}$
éthanol	propylène glycol	0,081	25	$5,91^{-2}$
éthanol	propylène glycol	0,166	25	$6,04^{-2}$
éthanol	propylène glycol	0,254	25	$6,18^{-2}$
éthanol	propylène glycol	0,346	25	$6,26^{-2}$
éthanol	propylène glycol	0,443	25	$6,26^{-2}$
éthanol	propylène glycol	0,544	25	$6,24^{-2}$
éthanol	propylène glycol	0,650	25	$6,20^{-2}$
éthanol	propylène glycol	0,761	25	$5,91^{-2}$
éthanol	propylène glycol	0,877	25	$5,68^{-2}$
éthanol	propylène glycol	1	25	$5,16^{-2}$
éthanol	eau	1	20	$1,74^{-3}$
éthanol	eau	0,967	20	$2,40^{-3}$
éthanol	eau	0,928	20	$4,95^{-3}$
éthanol	eau	0,683	20	$3,92^{-2}$
éthanol	eau	0,364	20	$7,24^{-2}$
éthanol	eau	0,146	20	$6,25^{-2}$
éthanol	eau	0	20	$5,21^{-2}$
propylène glycol	eau	1	20	$1,52^{-3}$
propylène glycol	eau	0,958	20	$1,88^{-3}$
propylène glycol	eau	0,911	20	$2,87^{-3}$
propylène glycol	eau	0,857	20	$4,03^{-3}$
propylène glycol	eau	0,793	20	$6,76^{-3}$
propylène glycol	eau	0,719	20	$1,09^{-2}$
propylène glycol	eau	0,630	20	$1,64^{-2}$
propylène glycol	eau	0,523	20	$2,43^{-2}$
propylène glycol	eau	0,390	20	$3,36^{-2}$
propylène glycol	eau	0,221	20	$4,26^{-2}$
propylène glycol	eau	0	20	$4,86^{-2}$
eau	acétone	0	20	$1,52^{-3}$
eau	acétone	0,023	20	$2,97^{-3}$
eau	acétone	0,052	20	$5,86^{-3}$
eau	acétone	0,117	20	$1,88^{-2}$
eau	acétone	0,237	20	$5,02^{-2}$
eau	acétone	0,420	20	$8,78^{-2}$
eau	acétone	0,637	20	$1,02^{-1}$
eau	acétone	0,805	20	$8,53^{-2}$
eau	acétone	0,909	20	$6,11^{-2}$
eau	acétone	1	20	$3,27^{-2}$

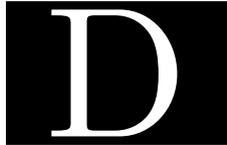
TABLE C.4: Solubilités expérimentales de l'acide salicylique dans des mélanges de solvants (Jouyban, 2010).

Solvant 1	Solvant 2	Composition (frac. mol. solv. 2)	Température (°C)	Solubilité (frac. mol.)
1,4-dioxane	eau	1	25	$3,00^{-4}$
1,4-dioxane	eau	0,976	25	$8,00^{-4}$
1,4-dioxane	eau	0,949	25	$1,80^{-3}$
1,4-dioxane	eau	0,917	25	$6,60^{-3}$
1,4-dioxane	eau	0,875	25	$2,21^{-2}$
1,4-dioxane	eau	0,827	25	$4,36^{-2}$
1,4-dioxane	eau	0,761	25	$7,84^{-2}$
1,4-dioxane	eau	0,671	25	$1,21^{-1}$
1,4-dioxane	eau	0,543	25	$1,62^{-1}$
1,4-dioxane	eau	0,343	25	$2,17^{-1}$
1,4-dioxane	eau	0	25	$2,61^{-1}$
éthanol	acétate d'éthyle	1	25	$1,38^{-1}$
éthanol	acétate d'éthyle	0,839	25	$1,65^{-1}$
éthanol	acétate d'éthyle	0,701	25	$1,77^{-1}$
éthanol	acétate d'éthyle	0,580	25	$1,81^{-1}$
éthanol	acétate d'éthyle	0,474	25	$1,81^{-1}$
éthanol	acétate d'éthyle	0,372	25	$1,84^{-1}$
éthanol	acétate d'éthyle	0,287	25	$1,74^{-1}$
éthanol	acétate d'éthyle	0,205	25	$1,75^{-1}$
éthanol	acétate d'éthyle	0,130	25	$1,62^{-1}$
éthanol	acétate d'éthyle	0,061	25	$1,45^{-1}$
éthanol	acétate d'éthyle	0	25	$1,45^{-1}$
éthanol	eau	1	25	$2,00^{-4}$
éthanol	eau	0,967	25	$5,00^{-4}$
éthanol	eau	0,928	25	$7,00^{-4}$
éthanol	eau	0,883	25	$1,90^{-3}$
éthanol	eau	0,829	25	$7,50^{-3}$
éthanol	eau	0,764	25	$1,61^{-2}$
éthanol	eau	0,683	25	$3,68^{-2}$
éthanol	eau	0,581	25	$6,79^{-2}$
éthanol	eau	0,447	25	$8,52^{-2}$
éthanol	eau	0,265	25	$1,28^{-1}$
éthanol	eau	0	25	$1,40^{-1}$
Méthanol	eau	1	25	$3,00^{-4}$
Méthanol	eau	0,910	25	$6,00^{-4}$
Méthanol	eau	0,806	25	$2,10^{-3}$
Méthanol	eau	0,640	25	$1,13^{-2}$
Méthanol	eau	0,542	25	$2,52^{-2}$
Méthanol	eau	0,308	25	$6,50^{-2}$
Méthanol	eau	0	25	$1,22^{-1}$
propylène glycol	eau	1	25	$2,47^{-4}$
propylène glycol	eau	0,973	25	$3,36^{-4}$
propylène glycol	eau	0,942	25	$4,91^{-4}$
propylène glycol	eau	0,905	25	$8,62^{-4}$
propylène glycol	eau	0,859	25	$1,67^{-3}$
propylène glycol	eau	0,803	25	$4,05^{-3}$
propylène glycol	eau	0,731	25	$8,93^{-3}$
propylène glycol	eau	0,636	25	$1,87^{-2}$
propylène glycol	eau	0,505	25	$3,56^{-2}$
propylène glycol	eau	0,312	25	$6,09^{-2}$
propylène glycol	eau	0	25	$9,51^{-2}$
heptane	éthanol	0,909	20	$1,28^{-1}$
heptane	éthanol	0,790	20	$1,16^{-1}$
heptane	éthanol	0,626	20	$1,01^{-1}$
heptane	éthanol	0,386	20	$6,79^{-2}$

TABLE C.5: Solubilités expérimentales de l'acide benzoïque dans des mélanges de solvants (Jouyban, 2010).

Solvant 1	Solvant 2	Composition (frac. mol. solv. 2)	Température (°C)	Solubilité (frac. mol.)
acide acétique	eau	0,455	25,2	$6,87^{-2}$
acide acétique	eau	0,371	25,2	$7,77^{-2}$
acide acétique	eau	0,149	25,2	$9,95^{-2}$
acide acétique	eau	0	25,2	$1,10^{-1}$
acide acétique	eau	0,455	35,2	$7,81^{-2}$
acide acétique	eau	0,371	35,2	$9,22^{-2}$
acide acétique	eau	0,149	35,2	$1,18^{-1}$
acide acétique	eau	0	35,2	$1,31^{-1}$
acide acétique	eau	0,455	45,2	$9,12^{-2}$
acide acétique	eau	0,371	45,2	$1,04^{-1}$
acide acétique	eau	0,149	45,2	$1,38^{-1}$
acide acétique	eau	0	45,2	$1,58^{-1}$
acide acétique	eau	0,455	55,1	$1,01^{-1}$
acide acétique	eau	0,371	55,1	$1,16^{-1}$
acide acétique	eau	0,149	55,1	$1,55^{-1}$
acide acétique	eau	0	55,1	$1,80^{-1}$
éthanol	eau	1	15	$3,62^{-4}$
éthanol	eau	0,967	15	$3,95^{-4}$
éthanol	eau	0,929	15	$4,72^{-4}$
éthanol	eau	0,883	15	$1,06^{-3}$
éthanol	eau	0,830	15	$2,08^{-3}$
éthanol	eau	0,765	15	$4,31^{-3}$
éthanol	eau	0,685	15	$1,97^{-2}$
éthanol	eau	0,583	15	$3,77^{-2}$
éthanol	eau	0,447	15	$5,67^{-2}$
éthanol	eau	0,266	15	$7,84^{-2}$
éthanol	eau	0	15	$1,16^{-1}$
éthanol	eau	1	20	$4,33^{-4}$
éthanol	eau	0,967	20	$5,38^{-4}$
éthanol	eau	0,929	20	$7,02^{-4}$
éthanol	eau	0,883	20	$1,71^{-3}$
éthanol	eau	0,830	20	$4,06^{-3}$
éthanol	eau	0,765	20	$9,17^{-3}$
éthanol	eau	0,685	20	$2,51^{-2}$
éthanol	eau	0,583	20	$4,20^{-2}$
éthanol	eau	0,447	20	$6,24^{-2}$
éthanol	eau	0,266	20	$8,90^{-2}$
éthanol	eau	0	20	$1,28^{-1}$
éthanol	eau	1	25	$5,12^{-4}$
éthanol	eau	0,967	25	$7,19^{-4}$
éthanol	eau	0,929	25	$1,10^{-3}$
éthanol	eau	0,883	25	$2,40^{-3}$
éthanol	eau	0,830	25	$7,56^{-3}$
éthanol	eau	0,765	25	$1,75^{-2}$
éthanol	eau	0,685	25	$3,17^{-2}$
éthanol	eau	0,583	25	$4,68^{-2}$
éthanol	eau	0,447	25	$6,86^{-2}$
éthanol	eau	0,266	25	$1,00^{-1}$
éthanol	eau	0	25	$1,38^{-1}$
éthylène glycol	eau	1	25	$4,79^{-4}$
éthylène glycol	eau	0,925	25	$2,76^{-3}$
éthylène glycol	eau	0,823	25	$3,05^{-3}$
éthylène glycol	eau	0,673	25	$4,69^{-3}$
éthylène glycol	eau	0,436	25	$8,81^{-3}$
éthylène glycol	eau	0	25	$8,13^{-2}$

Exemples de spectrogrammes
obtenus pour la mesure des temps
d'induction



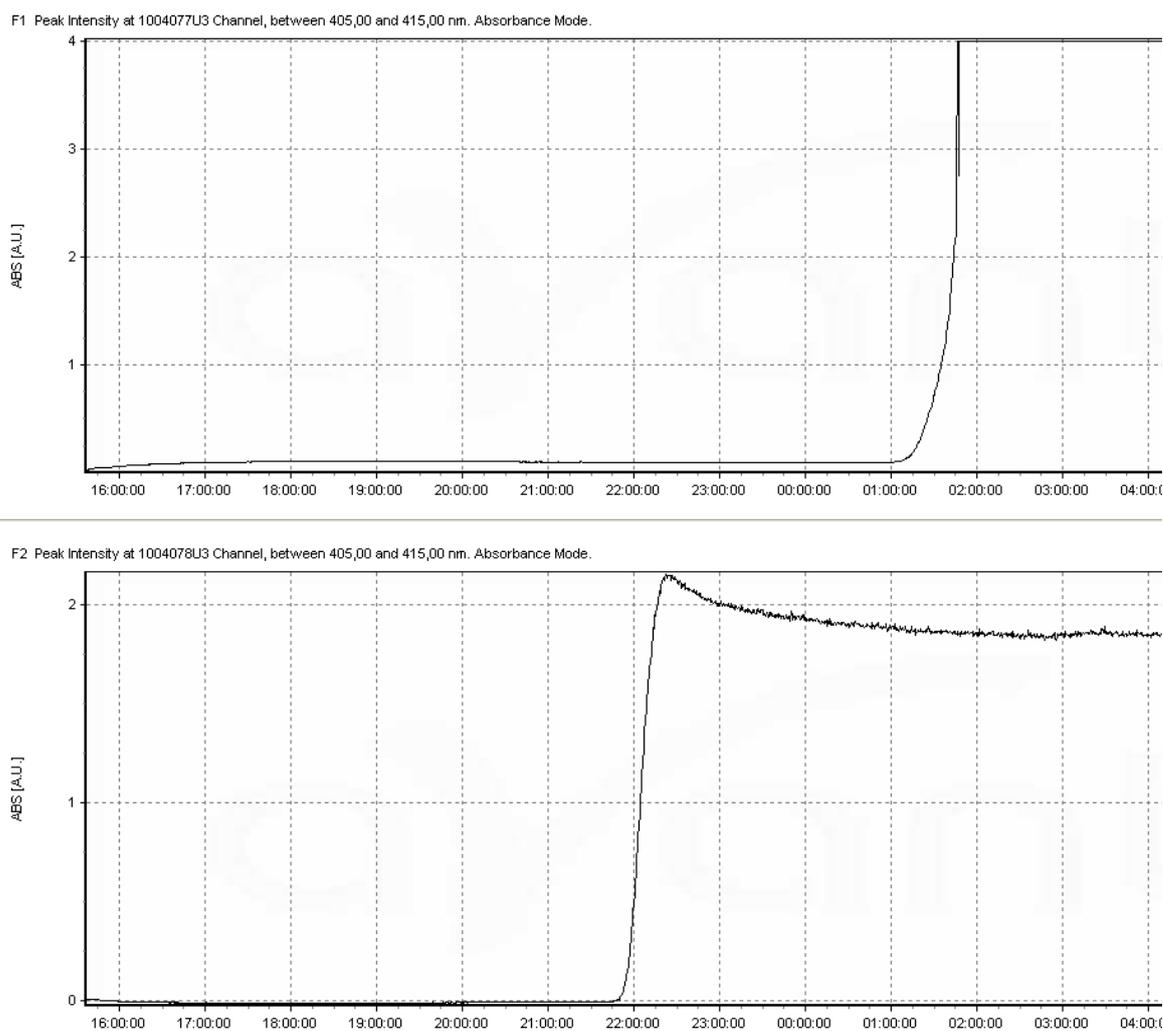


FIGURE D.1: Transmissions observées par spectrométrie UV après un refroidissement brutal à 30 °C d'une solution acide ascorbique/eau saturée à 36 °C (volumes d'environ 6mL).

Temps d'induction expérimentaux
de la cristallisation de l'acide
ascorbique dans l'eau



TABLE E.1: Mesures expérimentales des temps d'induction de la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau (* mesures discutables).

$T_{i(sat)}$ (°C)	C_i (g_{solut}/g_{solv})	C^* (g_{solut}/g_{solv})	S	Temps de refroidissement (min.)	erreur sur le refroidissement (%)	t_{ind} (min.)	Volume (mL)
42	0,56	0,395	1,418	5	11	45,5	6,5
				7	16	43,8	16,5
				6	26	23,1	16,5
				6	17	33,3	17
				5	28	17,9	17
				6	8	75,0	17
				7	18	38,9	17,5
				6	19	31,6	72
				5	33	15,2	76
				39	0,513	0,395	1,300
4	99	4,0	6,5				
4	28	14,3	6,5				
4	59	6,8	6,5				
4	119	3,4	6,5				
6	42	14,3	7				
6	269*	2,2	7				
4	25	16,0	7				
4	34	11,8	7				
4	84	4,8	7				
4	10*	40,0	7				
4	70	5,7	15,5				
5	130	3,8	17				
6	51	10,9	17,5				
6	172	3,2	18				
4	60	6,7	25				
4	53	7,5	25				
4	43	9,3	25				
6	309	1,8	78				
5	121	4,1	80				
36	0,471	0,395	1,192	3	515	0,6	6,5
				3	371	0,8	6,5
				3	571	0,5	6,5
				3	22*	13,6	17
				3	388	0,8	17
				3	171	1,8	17
				8	385	2,1	73,5
				4	53	7,5	81,5
33	0,431	0,395	1,092	1	619	0,2	6,5
				1	1389	0,1	6,5
				2	1250	0,2	16,5
				2	332	0,6	17,5



Détermination des profils σ

La détermination des profils σ est une tâche délicate. Celle-ci nécessite une représentation géométrique dans l'espace de la molécule, puis une optimisation de cette géométrie et enfin des calculs de chimie quantique pour établir les densités électroniques de charge sur les diverses surfaces du composé. Cette première phase s'effectue à l'aide du paquet *Dmol³* du logiciel *Material Studio*.

A l'issue des calculs, plusieurs informations sont révélées :

- les coordonnées des atomes de la molécule dans l'espace (optimisation géométrique),
- le volume de Van der Waals de la molécule ("Total volume of cavity"),
- la surface de Van der Waals ("Total surface area of cavity")
- le rayon, la charge, la surface et la densité de charge de chaque atome,
- le nombre de segments (nombre de surfaces qui possèdent des densités surfaciques de charge différentes) que contient la molécule,
- l'atome, les coordonnées, la charge, la surface et la densité de charge qui correspondent à chaque surface n .

Un exemple de fichier obtenu pour l'éthanol est le suivant :

DMol3/COSMO Results

```
COSMO input
Dielectric Constant = infinity
Basic Grid Size = 1082
Number of Segments = 92
Solvent Radius = 1.30
A - Matrix Cutoff = 7.00
Radius Increment = 0.00
Non-Electrostatic Energy = A+B*area
A = 1.88219 B = 0.01014
Molecular car file :
COSMO-RS Atomic data :
Segment information :
```

total number of segments : 371

Atom	x	y	z
C1	-0.730365495	0.020619301	-0.568732294
C2	0.190043797	-0.095845836	0.640917349
O1	1.565609879	-0.354539831	0.285505628
H1	-1.774584606	0.174990962	-0.250007851
H2	-0.684130089	-0.890630928	-1.184042578
H3	-0.447332613	0.877759958	-1.203130912
H4	-0.105306766	-0.948302926	1.269471820
H5	0.121252197	0.811028677	1.270583446
H6	1.864813695	0.404920624	-0.260564607

Atom number	name	Radius	Charge	Surface	Charge Density
1	C1	2.00	0.03895	16.75787	0.00232
2	C2	2.00	0.00354	11.57715	0.00031
3	O1	1.72	0.21060	16.85044	0.01250
4	H1	1.30	-0.02956	6.81365	-0.00434
5	H2	1.30	-0.02282	7.02288	-0.00325
6	H3	1.30	-0.02765	7.05809	-0.00392
7	H4	1.30	-0.03365	6.98796	-0.00482
8	H5	1.30	-0.02618	6.86548	-0.00381
9	H6	1.30	-0.11432	8.47293	-0.01349

n : segment number

atom : atom associated with segment n

position : segment coordinates

charge : segment charge

area : segment area

potential : solute potential on a segment

Les informations particulières sur les segments (atome correspondant, charge, surface et position) permettent d'établir le σ – *profile*.

n	atom	x	y	z	charge	area	charge/area	potential
1	1	-3.12641	3.29661	-1.86389	0.00113	0.23228	0.00487	0.01074
2	1	-3.91075	-0.16046	-3.87486	0.00120	0.37165	0.00324	-0.00271
3	1	-3.81429	-2.84593	-1.26604	0.00165	0.37165	0.00445	-0.00214
4	1	1.13403	0.56351	-3.84746	0.00031	0.09291	0.00333	0.00963
5	1	0.79618	0.12606	-4.16346	0.00100	0.18582	0.00540	-0.00185
6	1	1.14663	-0.68569	-3.79033	0.00107	0.23228	0.00462	-0.01443
7	1	0.98856	-1.37673	-3.65722	0.00031	0.04646	0.00665	-0.01983
8	1	-4.42546	-2.19600	-0.95096	0.00105	0.27874	0.00377	0.00335
9	1	-4.62526	0.02270	-3.01212	0.00102	0.41810	0.00244	0.00444
...								
371	6	1.10282	3.40447	-1.69630	-0.00051	0.21774	-0.00233	0.05942

Calcul du σ – profile

L'établissement du σ – profile, $p(\sigma)$, passe par un travail sur les données prises pour exemple ci-dessus (voir aussi (Mullins et coll., 2008)). Ce travail passe par deux étapes principales :

- une normalisation des valeurs des densités surfaciques de charge,
- une division en 51 segments.

Afin de réaliser la normalisation, l'équation suivante est appliquée à chaque segment :

$$\sigma_m = \frac{\sum_n \sigma_n^* \frac{r_n^2 r_{av}^2}{r_n^2 + r_{av}^2} \exp\left(-\frac{d_{mn}^2}{r_n^2 + r_{av}^2}\right)}{\sum_n \frac{r_n^2 r_{av}^2}{r_n^2 + r_{av}^2} \exp\left(-\frac{d_{mn}^2}{r_n^2 + r_{av}^2}\right)} \quad (\text{F.1})$$

où les σ_n^* sont les anciennes valeurs des densités surfaciques de charge des segments, r_n le rayon de la surface du segment n, r_{av} la valeur du rayon moyen ($= 0,81764\text{\AA}$), et d_{mn} la distance entre le segment m et le segment n. Les valeurs qui ressortent de ce calcul sont toutes comprises entre $-0,025$ et $0,025 e/\text{\AA}^2$.

Une fois toutes les nouvelles valeurs des densités surfaciques de charge (σ) obtenues, la probabilité $p(\sigma)$ pour une densité surfacique σ de correspondre à une certaine surface est créée. Cette dernière s'écrit :

$$p(\sigma_i) = A_i/A_{total} \quad (\text{F.2})$$

où A_i est la valeur de la surface de densité surfacique de charge σ_i autour de la molécule et A sa surface totale.

Au final, la fonction $p(\sigma)$ prend la forme d'un histogramme, les valeurs possibles en σ étant discrètes et appartenant, par pas de 0,001, à l'intervalle $[-0,025 \ 0,025]$ (soit 51 valeurs). Pour établir cet histogramme, chaque segment est considéré l'un après l'autre. On note la valeur de sa surface et de sa densité surfacique de charge σ_n , et on repère sa position dans l'intervalle $[-0,025 \ 0,025]$. Puis, en fonction de son éloignement avec la valeur directement supérieure (σ_{sup}) et inférieure (σ_{inf}) dans les 51 possibles, la valeur de sa surface est répartie proportionnellement sur $p(\sigma_{sup})$ et $p(\sigma_{inf})$.

A l'issue de ces deux étapes, un profil σ , noté $p(\sigma)$, émerge. Le nombre de segments initiaux, quelle que soit la molécule, est réduit à 51. $p(\sigma)$ représente bien la surface autour de la molécule qui possède une densité surfacique de charge σ , et cette surface est assimilable à la probabilité qu'un segment puisse avoir la densité surfacique de charge σ .

Le programme écrit en Fortran 90 qui a permis le calcul des nouveaux σ – profile est recopié en annexe J.1.

Décompositions UNIFAC des produits



TABLE G.1: Décompositions UNIFAC des molécules de soluté et solvant.

	Molécule	Formule	Décomposition UNIFAC
Solutés	Ibuprofène	C ₁₃ H ₁₈ O ₂	3(CH ₃), 1(CH ₂), 6(ACH), 1(COOH)
	Paracétamol	C ₈ H ₉ NO ₂	4(ACH), 1(ACOH), 1(ACNH ₂), (1CH ₃ CO)
	Acide Salicylique	C ₇ H ₆ O ₃	4(ACH), 1(AC), 1(ACOH), 1(COOH)
	Acide Benzoïque	C ₇ H ₆ O ₂	5(ACH), 1(AC), 1(COOH)
	Acide 4-aminobenzoïque	C ₇ H ₇ NO ₂	4(ACH), 1(AC), 1(ACNH ₂), 1(COOH)
	Anthracène	C ₁₄ H ₁₀	10(ACH) et 4(AC)
Solvants	Hexane	C ₆ H ₁₄	4(CH ₂), 2(CH ₃)
	Cyclohexane	6(CH ₂)	6(CH ₂)
	Heptane	C ₇ H ₁₆	5(CH ₂), 2(CH ₃)
	Benzène	C ₆ H ₁₂	6(ACH)
	Toluène	C ₇ H ₈	1(AC), 5(ACH), 1(CH ₃)
	Xylène	C ₈ H ₁₀	1(AC), 5(ACH), 2(CH ₃)
	Méthanol	CH ₃ OH	1(CH ₃), 1(OH)
	Ethanol	C ₂ H ₅ OH	1(CH ₃), 1(CH ₂), 1(OH)
	1-Propanol	C ₃ H ₇ OH	1(CH ₃), 2(CH ₂), 1(OH)
	Isopropanol	C ₃ H ₇ OH	2(CH ₃), 1(CH), 1(OH)
	1-Butanol	C ₄ H ₉ OH	1(CH ₃), 4(CH ₂), 1(OH)
	1-Heptanol	C ₇ H ₁₅ OH	1(CH ₃), 6(CH ₂), 1(OH)
	1-Octanol	C ₈ H ₁₇ OH	1(CH ₃), 7(CH ₂), 1(OH)
	Acide Acétique	CH ₃ COOH	1(CH ₃), 1(COOH)
	Acétate d'éthyle	C ₄ H ₈ O ₂	1(CH ₃), 1(CH ₂), 1(CH ₃ COO)
	Acétone	2(CH ₃)CO	1(CH ₃), 1(CH ₃ CO)
	MEK	C ₄ H ₈ O	1(CH ₃), 1(CH ₂), 1(CH ₃ CO)
	Glycérol	C ₃ H ₈ O ₃	1(CH), 2(CH ₂), 3(OH)
	THF	4(CH ₂)O	3(CH ₂), 1(CH ₂ O) ou 2(c-CH ₂), 1(c-CH ₂ OCH)
	1,4-Dioxane	C ₄ H ₈ O ₂	2(CH ₂), 2(CH ₂ O ₂)
	Acétonitrile	CH ₃ CN	1(CH ₃ CN)
	DMSO	2(CH ₃)SO	1(DMSO) ou 1((CH ₂) ₂ SO)
	Dichlorométhane	CH ₂ Cl ₂	1(CH ₂ Cl ₂)
	Chloroforme	CHCl ₃	1(CHCl ₃)
	Tétrachlorure de Carbone	CCl ₄	1(CCl ₄)
	N-méthyl-2-pyrrolidone	C ₅ H ₉ NO	1(CH ₃), 1(c-CH ₂), 1(CH ₂ N), 1(CH ₂ CO) ou NMP
	Eau	H ₂ O	1(H ₂ O)

Données des segments NRTL-SAC
des solvants organiques classiques



TABLE H.1: Valeurs des segments hydrophobe (X), polaire répulsif (Y^-) et attracteur (Y^+), et hydrophile (Z) des solvants organiques classiques de l'industrie pharmaceutique.

Solvant	X	Y^-	Y^+	Z
aceticacid	0.045	0.164	0.157	0.217
acetone	0.131	0.109	0.513	0.
acetonitrile	0.018	0.131	0.883	0.
anisole	0.722	0.	0.	0.
benzene	0.607	0.	0.190	0.
1-butanol	0.414	0.007	0.	0.485
2-butanol	0.335	0.082	0.	0.355
n-butylacetate	0.317	0.030	0.330	0.
methyltert-butylether	1.040	0.219	0.172	0.
carbontetrachloride	0.718	0.	0.141	0.
chlorobenzene	0.710	0.	0.424	0.
chloroform	0.278	0.	0.039	0.
cumene	1.208	0.	0.541	0.
cyclohexane	0.892	0.	0.	0.
1,2-dichloroethane	0.394	0.	0.691	0.
1,1-dichloroethylene	0.529	0.	0.208	0.
1,2-dichloroethylene	0.188	0.	0.832	0.
dichloromethane	0.321	0.	1.262	0.
1,2-dimethoxyethane	0.081	0.194	0.858	0.
N,N-dimethylacetamide	0.067	0.030	0.157	0.
N,N-dimethylformamide	0.073	0.564	0.372	0.
dimethylsulfoxide	0.532	2.890	0.	0.
1,4-dioxane	0.154	0.086	0.401	0.

Solvent	X	Y^-	Y^-	Z
ethanol	0.256	0.081	0.	0.507
2-ethoxyethanol	0.071	0.318	0.	0.237
ethylacetate	0.322	0.049	0.421	0.
ethyleneglycol	0.	0.141	0.	0.338
diethylether	0.448	0.041	0.165	0.
ethylformate	0.257	0.	0.280	0.
formamide	0.	0.089	0.341	0.252
formicacid	0.707	2.470	0.	0.
n-heptane	1.340	0.	0.	0.
n-hexane	1.000	0.	0.	0.
isobutylacetate	1.660	0.	0.108	0.
isopropylacetate	0.552	0.154	0.498	0.
methanol	0.088	0.149	0.027	0.562
2-methoxyethanol	0.052	0.043	0.251	0.560
methylacetate	0.236	0.	0.337	0.
3-methyl-1-butanol	0.419	0.	0.538	0.314
methylbutylketone	0.673	0.224	0.469	0.
methylcyclohexane	1.162	0.	0.251	0.
methylethylketone	0.247	0.036	0.480	0.
methylisobutylketone	0.673	0.224	0.469	0.
isobutylalcohol	0.566	0.	0.067	0.485
N-methyl-2-pyrrolidone	0.197	0.322	0.	0.305
nitromethane	0.025	0.	1.216	0.
n-pentane	0.898	0.	0.	0.
1-pentanol	0.474	0.223	0.426	0.248
1-propanol	0.375	0.030	0.	0.511
isopropylalcohol	0.351	0.070	0.003	0.353
n-propylacetate	0.514	0.134	0.587	0.
pyridine	0.205	0.135	0.174	0.
sulfolane	0.210	0.	0.	0.457
tetrahydrofuran	0.235	0.040	0.320	0.
1,2,3,4-tetrahydronaphthalene	0.443	0.555	0.	0.
toluene	0.604	0.	0.304	0.
1,1,1-trichloroethane	0.548	0.	0.287	0.
trichloroethylene	0.426	0.285	0.	0.
m-xylene	0.758	0.021	0.316	0.
water	0.	0.	0.	1.000
triethylamine	0.557	0.105	0.	0.
1-octanol	0.766	0.032	0.624	0.335

Mélanges pour l'optimisation des paramètres de COSMO-SAC modifié



Les données d'équilibres (issues de Marrero et Abildskov (2003) ,abildskov05) ayant servi pour l'optimisation des paramètres de COSMO-SAC modifié (2007 et 2010) sont répertoriées dans le tableau suivant :

TABLE I.1: Données expérimentales de solubilité pour l'optimisation des paramètres COSMO-SAC.

Produit	Solvant	Température (K)	Solubilité (frac. mol.)
ibuprofène	1-octanol	303,15	0,442
	cyclohexane	303,15	0,156
	acétate d'éthyle	303,15	0,268
	acétone	303,15	0,276
paracétamol	acetonitril	293,15	0,00623
	acétate d'éthyle	293,15	0,00494
	acétone	293,15	0,03274
	n-butanol	293,15	0,03641
acide benzoïque	benzène	298,15	0,0689
	DMSO	298,15	0,51
	1-octanol	295,30	0,167
acide salicylique	acétone	293,20	0,1753
	éthanol	298,15	0,139
	acétate d'éthyle	293,15	0,125
	cyclohexane	298,15	0,00043
estriol	chloroform	303,75	0,00116
	benzène	298,15	0,0000016384
	éthanol	298,15	0,0015765
acide citrique	1-pentanol	298,15	0,064633
	acétate d'éthyle	298,15	0,02910
	DMF	298,15	0,1872
caféine	hexane	298,15	0,00000394
	1-octanol	298,15	0,0024547
	dioxane	298,15	0,0083
	water	303,15	0,000273
nicotinamide	hexane	298,15	0,0943
lidocaine	acétate d'éthyle	298,15	0,3894
	THF	298,15	0,4346
	1-propanol	298,15	0,4095
	1-octanol	298,15	0,089125
flurbiprofène	acétone	298,15	0,124
	hexane	298,15	0,000494
	acétate d'éthyle	298,15	0,111
	éthanol	298,15	0,0855
aspirine	benzène	298,15	0,00101
	acetonitril	298,15	0,0185
	acétate d'éthyle	298,15	0,04583
	1-octanol	303,15	0,01
acide fumarique	1-octanol	303,15	0,01
acide 3-hydroxybenzoïque	cyclohexane	303,15	0,00000973

Produit	Solvant	Température (K)	Solubilité (frac. mol.)
acide 4-hydroxybenzoïque	acétate d'éthyle	298,15	0,0737
	éthanol	298,15	0,1213
	acétone	298,15	0,1185
theophylline	acétate d'éthyle	298,15	0,000743
	1-octanol	303,15	0,001479
theobromine	hexane	298,15	0,000019704
acide p-toluique	chloroform	298,25	0,0217
acétanilide	heptane	298,15	0,0001
	1-octanol	303,15	0,1
acide p-tolylacétique	cyclohexane	293,15	0,01335
éthyl-p-aminobenzoate	1-octanol	303,15	0,064565
ganciclovir	1-octanol	298,15	0,0000263
métharbital	éthanol	298,15	0,01224
propylhydroxybenzoate	éthanol	298,15	0,197
phénacétine	1-octanol	303,15	0,01072
	dioxane	298,15	0,01716
éphedrin	hexane	298,15	0,7114
	acétate d'éthyle	298,15	0,7168
butabarbital	éthanol	298,15	0,022674
sulfapyridine	dioxane	298,15	0,00033935
antipyrine	éthanol	298,15	0,11688
	dioxane	298,15	0,077655
sulfamerazine	ethoxyéthanol	293,15	0,0109
sulfaméthoxy-pyridazine	hexane	298,15	0,000000376
	acétate d'éthyle	298,15	0,0020582
butylparabène	éthanol	298,15	0,36
butambène	1-octanol	303,15	0,19055
4-hexylrésorcinol	hexane	298,75	0,0004988
	acétate d'éthyle	298,75	0,6174
acide méfénamique	acétate d'éthyle	298,15	0,003837
	éthanol	298,15	0,001818
prostaglandine	1-octanol	303,15	0,15488
cortisone	1-octanol	303,15	0,0014125
nandrolonepropionate	cyclohexane	298,15	0,084
fentanyl	hexane	308,15	0,012324
hexachlorobenzène	cyclohexane	298,15	0,002950
	acétate d'éthyle	298,15	0,00211
acide 4aminobenzoïque	cyclohexane	303,15	0,0000116
acide 3-méthylbenzoïque	cyclohexane	303,15	0,01790
	THF	298,15	0,3329
	éthanol	298,15	0,1617
méthylaminobenzoate	éthanol	298,15	0,04190
propylaminobenzoate	éthanol	298,15	0,1634
butylaminobenzoate	éthanol	298,15	0,2212
estrone	acétone	303,15	0,003809
éthyl-4-hydroxybenzoate	éthanol	298,15	0,165


```

REAL*8, DIMENSION (:), ALLOCATABLE :: CHG, SIGMA, POTENT, SIGMANEW_NHB,
    SIGMANEW_HB, SIGMASUM, RAD, NORMDIST
REAL*8, DIMENSION (:), ALLOCATABLE :: NORMSUM, DMN, SIGMANEW
REAL*8, DIMENSION(1:51) :: CHGDEN, SP_NHB, SP_HB !, SP

!-----
! PREPARATION OF THE NUMBER(UNIT) OF THE FILES
! ESTABLISH INPUT FILE UNIT NUMBERS (the .cosmo files)
DO N = 1, 150
    FILEIN(N) = N+10
ENDDO

! ESTABLISH OUTPUT FILE UNIT NUMBERS (the .txt files)
DO O = 1, 150
    FILEOUT(O) = O+200
ENDDO
!-----

! ESTABLISH CONSTANTS
PI = 3.14159265358979
REFE = 0.81764200000000 ! =rav = AVERAGE RADIUS (USED LATER)

!-----
! REPETITION LOOP TO CALCULATE MULTIPLE P(S)
DO F = 1, 150

    ! INPUT VARIABLES DEFINED FROM ARRAYS FILENAME AND NUMBSEGMENT
    ! FILELOOP = 'C:\COSMO\VT-2006_AMBER\' // FILENAME(F)
    ! FILEOUTPUT = 'C:\PROFILES\VT-2006_AMBER\' // FILENAME(F)
    ! NUMSEGMENT = NUMBSEGMENT(F)

    ! ESTABLISHING THE COSMO FILE TO READ
    ! WRITE(*,*) "TYPE THE NAME OF THE FILE YOU WISH TO READ IN,"
    ! WRITE(*,*) "INCLUDING LOCATION (MAX 256 CHARACTERS), AND HIT ENTER"
    READ (*,*) FILENAME
    WRITE(*,*) "Enter the name of the molecule and of the input file"
    READ (*,*) CHEMICAL
    FILENAME= TRIM(CHEMICAL) // '1.cosmo'
    FILEOUTPUT = TRIM(CHEMICAL) // '_refined.txt'
    WRITE(*,*) CHEMICAL
!-----

    ! OPEN THE COSMO FILE WITH ALL SEGMENTS AND CORRESPONDING CHARGE
    ! DENSITIES
    OPEN(UNIT=FILEIN(F), FILE = FILENAME, STATUS = "OLD", ACTION = "READ",
        POSITION = "REWIND")

    ! ESTABLISH THE NUMBER OF SURFACE SEGMENTS AND ALLOCATE THE ARRAYS
    WRITE(*,*) "TYPE THE NUMBER OF SURFACE SEGMENTS, FROM THE COSMO OUTPUT
        , AND HIT ENTER"
    READ (*,*) NUMSEGMENT

    WRITE(*,*) "HOW MANY HB ATOMS ARE THERE?"
    READ(*,*) Z

    ALLOCATE(ATOM(NUMSEGMENT), POSXAU(NUMSEGMENT), POSYAU(NUMSEGMENT), &

```

```

      POSZAU(NUMSEGMENT) , POSXA(NUMSEGMENT) , POSYA(NUMSEGMENT) , ATHB(Z)
      , &
      POSZA(NUMSEGMENT) , A(NUMSEGMENT) , CHG(NUMSEGMENT) , SIGMA(
      NUMSEGMENT) , &
      POTENT(NUMSEGMENT) , SIGMANEW(NUMSEGMENT) , SIGMASUM(NUMSEGMENT) , &
      RAD(NUMSEGMENT) , NORMDIST(NUMSEGMENT) , NORMSUM(NUMSEGMENT) , DMN(
      NUMSEGMENT) , &
      SIGMANEW_NHB(NUMSEGMENT) , SIGMANEW_HB(NUMSEGMENT) , A_NHB(
      NUMSEGMENT) , A_HB(NUMSEGMENT) )

WRITE(* ,*) "WHAT_ARE_THE_HB_ATOMS_"
IF (Z.GT.0) THEN
  DO I=1, Z
    READ(* ,*) ATHB(I)
  ENDDO
  ELSE
    Z=1
    ATHB(1)=500
  ENDIF

  !READ THE COSMO FILE, DISTRIBUTE IN THE NHB AND HB FILES, AND
  ESTABLISH THE DATA ARRAYS
  DO I = 1, NUMSEGMENT
    READ(FILEIN(F) ,*) DUMBI,ATOM(I) ,POSXAU(I) ,POSYAU(I) ,POSZAU(I) ,CHG(I)
    ,A(I) ,SIGMA(I) ,POTENT(I)
  !CONVERT THE POSITIONS FROM ATOMIC UNITS TO ANGSTROMS AND ASSIGN NEW
  ARRAYS
    POSXA(I) = POSXAU(I) * 0.529177249 ! Changement d' unite
    POSYA(I) = POSYAU(I) * 0.529177249
    POSZA(I) = POSZAU(I) * 0.529177249
    RAD(I) = SQRT(A(I)/PI) ! = reff dans la publi de Mullins
  ENDDO

  !CLOSE COSMO FILE
  CLOSE(FILEIN(F))
!-----
  !BEGIN AVERAGING SURFACE CHARGES
  DO J=1, NUMSEGMENT
    SIGMANEW(J) = 0.D0
    NORMSUM(J)=0.D0
    DO K=1, NUMSEGMENT
      DMN(K) = SQRT((POSXA(K)-POSXA(J))**2+(POSYA(K)-POSYA(J))
      **2+ &
      (POSZA(K)-POSZA(J))**2) ! =dmn = distance
      between two segments
      SIGMASUM(K)= SIGMA(K) *(RAD(K)**2*REFF**2)/(RAD(K)**2+
      REFF**2)* &
      DEXP(-(DMN(K)**2)/(RAD(K)**2+REFF**2)) !=partie
      superieure de sigma(m)
      NORMDIST(K) =(RAD(K)**2*REFF**2)/(RAD(K)**2+REFF**2)* &
      DEXP(-(DMN(K)**2)/(RAD(K)**2+REFF**2)) !=partie
      inferieure pour normaliser
      NORMSUM(J) = NORMSUM(J) + NORMDIST(K)
      SIGMANEW(J) = SIGMANEW(J) + SIGMASUM(K)
    ENDDO
    SIGMANEW(J) = SIGMANEW(J)/NORMSUM(J)

```

```

ENDDO

! OPEN (451, FILE = "sigmanew.txt", STATUS="REPLACE", ACTION="WRITE")

P=0
DO I = 1, NUMSEGMENT
DO J=1,Z
  IF (ATOM(I).EQ.ATHB(J)) THEN !8.OR.ATOM(I)==9) THEN
    SIGMANEW_HB(P+1)=SIGMANEW(I)
    A_HB(P+1)=A(I)
    P=P+1
  EXIT
ENDIF
  SIGMANEW_NHB(I-P)= SIGMANEW(I)
  A_NHB(I-P)=A(I)
ENDDO
ENDDO

! close(51)
!-----
!TRANSFORMATION IN TWO PROFILE FOR 51 SEGMENTS
!CONTAINS AVERAGED SIGMA-PROFILE
OPEN (FILEOUT(F), FILE = FILEOUTPUT, STATUS="REPLACE", ACTION="WRITE")

!SETTING CHGDEN MATRIX = on réduit les nombreux segments a 51 segments
DO J=1,51
  !SP(J)=0.D0
  SP_NHB(J)=0.D0
  SP_HB(J)=0.D0
  CHGDEN(J) = -0.025D0+0.001D0*DBLE(J-1)
ENDDO

!NHB SIGMA PROFILE SORTING TAKEN FROM LIN DISSERTATION
DO J=1,NUMSEGMENT-P
  TMP=INT((SIGMANEW_NHB(J)-CHGDEN(1))/0.001D0)
  SP_NHB(TMP+1)=SP_NHB(TMP+1)+A_NHB(J)*(CHGDEN(TMP+2)-
    SIGMANEW_NHB(J))/0.001D0
  SP_NHB(TMP+2)=SP_NHB(TMP+2)+A_NHB(J)*(SIGMANEW_NHB(J)-CHGDEN(
    TMP+1))/0.001D0
ENDDO
write (*,*) "ok"

!HB SIGMA PROFILE SORTING TAKEN FROM LIN DISSERTATION
DO J=1,P
  TMP=INT((SIGMANEW_HB(J)-CHGDEN(1))/0.001D0)
  SP_HB(TMP+1)=SP_HB(TMP+1)+A_HB(J)*(CHGDEN(TMP+2)-SIGMANEW_HB(J)
    )/0.001D0
  SP_HB(TMP+2)=SP_HB(TMP+2)+A_HB(J)*(SIGMANEW_HB(J)-CHGDEN(TMP+1)
    )/0.001D0
ENDDO

DO J=1,51
  WRITE(FILEOUT(F),*) CHGDEN(J),SP_NHB(J), SP_HB(J)
ENDDO

CLOSE(FILEOUT(F))

```

```
! CLOSURE OF THE INPUT FILES FOR HB AND NONHB
  DEALLOCATE(ATOM, POSXAU, POSYAU, POSZAU, &
             POSXA, POSYA, POSZA, A, A_NHB, A_HB, &
             CHG, SIGMA, POTENT, SIGMANEW, SIGMANEW_NHB, &
             SIGMANEW_HB, SIGMASUM, RAD, NORMDIST, &
             NORMSUM, DMN, ATHB )

!REPEAT SIGMA PROFILE CALCULATION FOR ANOTHER COMPOUND
WRITE (*,*) "DO_YOU_WISH_TO_CALCULATE_ANOTHER_SIGMA_PROFILE_(Y_or_N)"
READ (*,*) RESPONSE

IF (RESPONSE=="N") EXIT

! END LOOP ON ALL THE CALCULATION (SEVERAL COMPOUNDS)
ENDDO

END PROGRAM SIGMAPROFILEV2
```

2 Programmes Fortran et Matlab de COSMO-SAC original

2.1 Programme Fortran

Le programme écrit en langage Fortran 90 d'après les travaux d'Eric Mullins, Virginia Tech, Departement of chemical engineering (<http://www.design.che.vt.edu/VT-Databases.html>) est disponible dans les ressources numériques qui accompagnent ce manuscrit.

2.2 Programme Matlab

La version Matlab issue du programme Fortran 90 est la suivante :

```
function [y] = cosmosac02 ()
%
% cosmosac02erreur renvoie la solubilité prédite par cosmosac de 2002
% avec pour entrée
% Tm la température de fusion, Hf, l'enthalpie de fusion, n la taille du
% vecteur Tm ou Hf, et p le numéro du mélange à traiter
%
%chb=X(1);
%S0=X(2);
comp=2;
%
compseg = 51;% NUMBER OF INTERVALS IN SIGMA PROFILE (-0.025 TO 0.025)
EO = 0.0002395 ;% PERMITTIVITY OF FREE SPACE (e^2 *MOL/KCAL/ANG^2)
R = 0.001987 ;% KCAL/(MOL K)
aeffprime = 7.50 ;% ANGSTROMS^2
ANORM = 79.5300 ;% NORMALIZED SURFACE AREA, ANGSTROMS^2
VNORM = 66.6900 ;% NORMALIZED CAVITY VOLUME, ANGSTROMS^3
COORD = 10.0000 ;% COORDINATE NUMBER, Z, KLAMT SET TO 7.2
EPS = 3.667 ;% DIELECTRIC CONSTANT, LIN AND SANDLER USE A CONSTANT FPOL
% WHICH YIELDS EPS=3.68
```

```

CHB = 85580.0;
FPOL = (EPS-1.0)/(EPS+0.5);
ALPHA = (0.3*aeffprime^(1.5))/(EO) ;
alphaprime = FPOL*ALPHA ;
sigmahb = 0.0084 ;% Hydrogen bonding interaction cut-off
SIGMAHBNEW = 0.022 ;
%
% Lecture des donnees d'entree et initialisation de la boucle
A = importdata('input02.txt'); % A(p,1)=solu,2=solv,3=Vcosmosolu,4=
    vcosmosolv,5=Tm,6=Hm,7=T,8=X2
% A.txtdata{p,1}=solu.txt, (2)=solv.txt
%A.data(p,1)=Vcosmosolu, (p,2)=Vcosmosolv, (p,3)=Tm, (p,4)=Hm, (p,5)=T, (
    p,6)=X2
N = size(A.data,1);
sol=zeros(N,1);
solub=zeros(N,1);
mixprofile=zeros(compseg,2);
x=zeros(2,1);
sigmasol=zeros(compseg,2);
retol = 1E-6;
%sigmasolv=zeros(compseg,2,2);
%
    Solute = load(A.txtdata{1,1});
    Solv = load(A.txtdata{1,2});
for p=1:N
% ajouter une condition sur le cas precedent pour pas tout refaire...
%     w=p-1;
%     if (p~=1&&A.txtdata{p,1}~=A.txtdata{w,1}) %aime pas le (p-1) en
        argument...
        Solute = load(A.txtdata{p,1});
%     end
        Solv = load(A.txtdata{p,2});
        Delta=zeros(51,51);
        Acosmo=zeros(2);
        Acosmo(1)=ones(1,51)*Solv(:,2);
        Acosmo(2)=ones(1,51)*Solute(:,2);
        x(2)=A.data(p,6);
        x(1)=1-x(2);
        iter=-1;
%while err > 10^-8 % boucle sur l'erreur entre solubilite predite
    et exp
        change = 1;
        while change > retol % boucle sur la determination de x(2)
            iter = iter + 1 ;
            % Calcul du gamma combinatoire
            lngammag = lngammac(A.data(p,1),A.data(p,2),Acosmo(1),
                Acosmo(2),x(2),VNORM,ANORM,COORD);
%         % Calcul du gamma residuel
            sigmasol(:,1)=Solv(:,2);
            sigmasol(:,2)=Solute(:,2);
            mixprofile=((x(1)*sigmasol(:,1))+x(2)*sigmasol(:,2)))
                ./((x(1)*Acosmo(1)+x(2)*Acosmo(2)));
            %x(1)=1-x(2);
            x2old=x(2);
            for i=1:compseg
                for k=1:compseg

```

```

        if (Solv(i,1)>=Solv(k,1))
            sigmaacc = Solv(i,1);
            sigmadon = Solv(k,1);
        end
        if (Solv(i,1)<Solv(k,1))
            sigmaacc = Solv(k,1);
            sigmadon = Solv(i,1);
        end
        Delta(i,k)=(alphaprime/2)*(Solv(i,1)+Solv
            (k,1))^2+CHB*max(0.0,(sigmaacc -
            sigmahb))*min(0.0,(sigmadon + sigmahb)
            );
    end
end
seggamma = ones(compseg);
converg=ones(compseg,2);
while max(max(converg))>=0.00001 % boucle pour seggamma
    du melange
        seggammaold = seggamma;
        for i=1:compseg
            summation = 0;
            for k=1:compseg
                summation = summation + mixprofile(k)*
                    seggammaold(k)*...
                    exp(-Delta(i,k)/(R*A.data(p,5)));
            end
            seggamma(i)=exp(-log(summation));
            seggamma(i)=(seggamma(i)+2*seggammaold(i)
                )/3;
        end
        converg=abs((seggamma-seggammaold)./seggammaold);
end % Fin boucle
if iter==0
    conpr=ones(51,2);
    seggampureold=ones(compseg,comp);
    for l=1:comp
        seggampure=ones(compseg,comp);
        while (max(max(max(conpr(:,l))))>=0.00001) %
            debut boucle pour calcul de seggampure
            conpr(:,l)=zeros(51,1); %zeros(51,2);
            seggampureold(:,l)=seggampure(:,l);
            for i=1:compseg
                summation=0;
                for k=1:51
                    summation=summation+(sigmasol(k,l)/Acosmo(l))...
                        *seggampureold(k,l)*exp(-Delta(i,k)/(R*A.data(
                            p,5)));
                end
                seggampure(i,l)=exp(-log(summation));
                seggampure(i,l)=(seggampure(i,l)+
                    seggampureold(i,l))/2;
            end
            conpr(:,l)=abs((seggampure(:,l)-seggampureold
                (:,l))./seggampureold(:,l));
            end %fin boucle seggampure (WHILE)
    end %fin boucle sur l
end

```

```

end
%
% Calcul de gamma residuel
gamma=ones(2,1);
lngamma=ones(2,1);
sumgamma=zeros(2,1);
for k=1:2
for i=1:compseg
sumgamma(k)=sumgamma(k) + ((sigmasol(i,k)/aeffprime)*(log
(seggamma(i)/...
seggamma(i,k)))));
end
gamma(k)=exp(sumgamma(k)+(lngamma(k)));
lngamma(k)=log(gamma(k));
end
% Recalcul de la fraction molaire
x(2) = exp(A.data(p,4)/8.3145./A.data(p,3)*(1-A.data(p,3)
./A.data(p,5))-lngamma(2));
x(2) = (x(2)+2*x2old)/3;
mfsum=x(1)+x(2);
x(1)=x(1)/mfsum;
x(2)=x(2)/mfsum;
change=abs((x(2)-x2old)/(x2old+1E-16));
end
disp(lngamma(2));
disp(sumgamma(2));
sol(p)=x(2);
end
y=sol;
end

function [y]=lngammac(Vcosmosolute,Vcosmosolv,Acosmosolv,Acosmosolute,Xs,
Vnorm,Anorm,COORD)
%theta=zeros(2,1);
%phi=zeros(2,1);
%lsg=zeros(2,1);
%lngamma=zeros(2,1);
X(1)=1-Xs;
X(2)=Xs;
Rnorm(1)=Vcosmosolv/Vnorm;
Rnorm(2)=Vcosmosolute/Vnorm;
Qnorm(1)=Acosmosolv/Anorm;
Qnorm(2)=Acosmosolute/Anorm;
theta=(X.*Qnorm)/(X.*Qnorm');
phi=(X.*Rnorm)/(X.*Rnorm');
lsg=(COORD/2).*(Rnorm-Qnorm)-(Rnorm-1);
lngamma=log(phi./X)+(COORD/2).*Qnorm.*log(theta./phi)+lsg...
-(phi./X).*(X.*lsg');
%[X(2),Rnorm(2),Qnorm(2),theta(2),phi(2),lsg(2)]
y=lngamma;
end

```

3 Programmes Fortran et Matlab de COSMO-SAC modifié 2007

Programme en langage Matlab, adapté du programme de l'annexe 2.1, pour le modèle COSMO-SAC mod. (2007) issu des travaux de Wang et coll. (2007).

La version en langage Fortran 90 de ce programme est disponible dans les ressources numériques qui accompagnent ce manuscrit.

```

function [y] = cosmosac(X) %[chb S0]
%
% Cosmo-sac renvoie l'erreur entre la solubilité attendue et celle
%   trouvée
% on rentre comme paramètre : CHB et S0
%
chb=X(1);
S0=X(2);
comp=2;
compseg = 51;% NUMBER OF INTERVALS IN SIGMA PROFILE (-0.025 TO 0.025)
EO = 0.0002395 ;% PERMITTIVITY OF FREE SPACE (e^2*MOL/KCAL/ANG^2)
R = 0.001987 ;% KCAL/(MOL K)
aeffprime = 7.2500 ;% ANGSTROMS^2
ANORM = 79.5300 ;% NORMALIZED SURFACE AREA, ANGSTROMS^2
VNORM = 66.6900 ;% NORMALIZED CAVITY VOLUME, ANGSTROMS^3
COORD = 10.0000 ;% COORDINATE NUMBER, Z, KLAMT SET TO 7.2
EPS = 3.667 ;% DIELECTRIC CONSTANT, LIN AND SANDLER USE A CONSTANT FPOL
%   WHICH YIELDS EPS=3.68
FPOL = 0.6916;
ALPHA = (0.3000*aeffprime^(1.5))/(EO) ;
alphaprime = FPOL*ALPHA ;
%SIGMAHB = 0.022 ;% Hydrogen bonding interaction cut-off
%SIGMANEW = 0 ;
%CHB = 85580 ;
%FPOL = (EPS-1.0000)/(EPS+0.5000) ;
%
% Lecture des données d'entrée et initialisation de la boucle
A = importdata('input2.txt'); % A(p,1)=solu,2=solv,3=Vcosmosolu,4=
%   vcosmosolv,5=Tm,6=Hm,7=T,8=X2
% A.txtdata{p,1}=solu.txt, (2)=solv.txt
% A.data(p,1)=Vcosmosolu, (p,2)=Vcosmosolv, (p,3)=Tm, (p,4)=Hm, (p,5)=T, (
%   p,6)=X2
N = size(A.data,1)
sol=zeros(N,1);
solub=zeros(N,1);
mixprofile=zeros(compseg,2);
x=zeros(2,1);
sigmasol=zeros(compseg,2,2);
retol = 1E-6;
Solute = load(A.txtdata{1,1});
Solv = load(A.txtdata{1,2});
for p=1:N
% ajouter une condition sur le cas précédent pour pas tout refaire...
%   w=p-1;
%   if (p~=1&&A.txtdata{p,1}~=A.txtdata{w,1}) %aime pas le (p-1) en
%   argument...
%       Solute = load(A.txtdata{p,1});
%   end

```

```

Solv = load(A.textdata{p,2});
Delta=zeros(51,51,2,2);
Acosmo=zeros(2);
Acosmo(1)=ones(1,51)*Solv(:,2)+ones(1,51)*Solv(:,3);
Acosmo(2)=ones(1,51)*Solute(:,2)+ones(1,51)*Solute(:,3);
x(2)=A.data(p,6);
x(1)=1-x(2);
iter=-1;
%while err > 10^-8 % boucle sur l'erreur entre solubilité prédite
%et exp
change = 1;
while change > retol % boucle sur la détermination de x(2)
    iter = iter + 1 ;
    % Calcul du gamma combinatoire
    %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
    lngammasg = lngammac(A.data(p,1),A.data(p,2),Acosmo(1),
        Acosmo(2),x(2),VNORM,ANORM,COORD);
    %
    %
    % Calcul du gamma residuel
    %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
    % Multiplication par la fonction densite de probabilité
    sigmasol(:,1,1)=Solv(:,2)+Solv(:,3).*(exp-(Solv(:,1).^2)
        ./((2*S0^2)));
    sigmasol(:,2,1)=Solute(:,2)+Solute(:,3).*(exp-(Solute
        (:,1).^2)./(2*S0^2)));
    sigmasol(:,1,2)=Solv(:,3).*(1-exp-(Solv(:,1).^2)./(2*S0
        ^2)));
    sigmasol(:,2,2)=Solute(:,3).*(1-exp-(Solute(:,1).^2)
        ./((2*S0^2)));
    mixprofile(:,1)=((x(1)*sigmasol(:,1,1))+x(2)*sigmasol
        (:,2,1))./((x(1)*Acosmo(1)+x(2)*Acosmo(2)));
    mixprofile(:,2)=((x(1)*sigmasol(:,1,2))+x(2)*sigmasol
        (:,2,2))./((x(1)*Acosmo(1)+x(2)*Acosmo(2)));
    x2old=x(2);
    % Ecriture du DeltaW(sigma_m, sigma_n)
    for h=1:2
        for b=1:2
            for i=1:compseg
                for k=1:compseg
                    if (h==b&&h==2&&(Solv(i,1)*Solv(k
                        ,1)<0)
                        Delta(i,k,h,b)=(alphaprim/2)*
                            (Solv(i,1)+Solv(k,1))^2-chb*(
                                Solv(i,1)-Solv(k,1))^2;
                    else
                        Delta(i,k,h,b)=(alphaprim/2)*
                            (Solv(i,1)+Solv(k,1))^2;
                    end
                end
            end
        end
    end
    seggamma = ones(compseg,2);
    converg=ones(compseg,2);
    while max(max(converg))>=0.00001 % boucle pour seggamma
        du melange

```

```

seggammaold = seggamma;
for b=1:2
    for i=1:compseg
        summation = 0;
        for h=1:2
            for k=1:compseg
                summation = summation +
                    mixprofile(k,h)*seggammaold(k,
                    h) * ...
                    exp(-Delta(i,k,b,h)/(R*A.data(p
                    ,5)));
            end
        end
        seggamma(i,b)=exp(-log(summation)
        );
        seggamma(i,b)=(seggamma(i,b)+2*
        seggammaold(i,b))/3;
    end
    end
    converg=abs((seggamma-seggammaold)./seggammaold);
end % Fin boucle
if iter==0
    conpr=ones(51,2,2);
    seggammapureold=ones(compseg,comp,2);
    for l=1:comp
        seggammapure=ones(compseg,comp,2);
        while (max(max(max(conpr(:,l,:)))) >=0.00001) %
            debut boucle pour calcul de seggammapure
            conpr(:,l,:)=zeros(51,2); %zeros(51,2,2);
            seggammapureold(:,l,:)=seggammapure(:,l,:);
            for i=1:compseg
                for b=1:2
                    summation=0;
                    for h=1:2
                        for k=1:51
                            summation=summation+(sigmasol(k,l
                            ,h)/Acosmo(l)) ...
                            *seggammapureold(k,l,h)*exp(-
                            Delta(i,k,b,h)/(R*A.data(p,5)
                            ));
                        end
                    end
                    seggammapure(i,l,b)=exp(-log(
                    summation));
                    seggammapure(i,l,b)=(seggammapure
                    (i,l,b)+seggammapureold(i,l,b)
                    )/2;
                end
            end
            conpr(:,l,:)=abs((seggammapure(:,l,:))-
            seggammapureold(:,l,:))./seggammapureold(:,l
            ,:));
            end %fin boucle seggammapure (WHILE)
    end %fin boucle sur l
end

```

%

```

gamma=ones(2,1);
lngamma=ones(2,1);
sumgamma=zeros(2,1);
for k=1:2
    for b=1:2
        for i=1:compseg
            sumgamma(k)=sumgamma(k) + ((sigmasol(i,k,
                b)/aeffprime)*(log(seggamma(i,b)/...
                seggammapure(i,k,b))));
        end
        gamma(k)=exp(sumgamma(k)+(lngamma(k)));
        lngamma(k)=log(gamma(k));
    end
    % Recalcul de la fraction molaire
    x(2) = exp((A.data(p,4)/8.3145/A.data(p,3))*(1-A.data(p,
        3)/A.data(p,5))-lngamma(2));
    x(2) = (x(2)+2*x2old)/3;
    mfsum=x(1)+x(2);
    x(1)=x(1)/mfsum;
    x(2)=x(2)/mfsum;
    change=abs((x(2)-x2old)/(x2old+1E-16));
end
sol(p)=x(2);
solub(p)=(log(A.data(p,6))-log(sol(p)))/sqrt(N);
end
%y=solub; % Sortie pour l'optimisation parametrique
y=sol;
end

function [y]=lngammac(Vcosmosolute,Vcosmosolv,Acosmosolv,Acosmosolute,Xs,
    Vnorm,Anorm,COORD)
X(1)=1-Xs;
X(2)=Xs;
Rnorm(1)=Vcosmosolv/Vnorm;
Rnorm(2)=Vcosmosolute/Vnorm;
Qnorm(1)=Acosmosolv/Anorm;
Qnorm(2)=Acosmosolute/Anorm;
theta=(X.*Qnorm)/(X*Qnorm');
phi=(X.*Rnorm)/(X*Rnorm');
lsg=(COORD/2).*(Rnorm-Qnorm)-(Rnorm-1);
lngamma=lg=log(phi./X)+(COORD/2).*Qnorm.*log(theta./phi)+lsg...
    -(phi./X)*(X*lsg');
y=lngamma;
end

```

4 Programme Matlab de COSMO-SAC modifié 2010

Programme en langage Matlab pour la version 2010 de COSMO-SAC.

```

function [y] = cosmosac(X) %[coh-oh cotot cohot S0 S1]
%
% Cosmo-sac renvoie l'erreur entre la solubilité attendue et celle
    trouvee

```

```

% on rentre comme parametre : Cohho Cotot Cohot S0 et S1 dans le but de
% les optimiser
%
coh=X(1); %interaction OH_OH
cot=X(2); %interaction OT_OT
coh_ot=X(3); %interaction OH_OT
S0=X(4); %probabilite HB pour solvant
S1=X(5); %probabilite HB pour solute
AES= 8806.9; %original 6525.69;
BES= 7.5852E7; %original 1.4859E8;
comp=2;
compseg = 51;% NUMBER OF INTERVALS IN SIGMA PROFILE (-0.025 TO 0.025)
R = 0.001987 ;% KCAL/(MOL K)
aeffprime = 7.2500 ;% ANGSTROMS^2
ANORM = 79.5300 ;% NORMALIZED SURFACE AREA, ANGSTROMS^2
VNORM = 66.6900 ;% NORMALIZED CAVITY VOLUME, ANGSTROMS^3
COORD = 10.0000 ;% COORDINATE NUMBER, Z, KLAMT SET TO 7.2
%
% Lecture des donnees d'entree et initialisation de la boucle
A = importdata('input2.txt'); % A(p,1)=solu,2=solv,3=Vcosmosolu,4=
vcosmosolv,5=Tm,6=Hm,7=T,8=X2
% A.txtdata {p,1}=solu.txt, (2)=solv.txt
%A.data(p,1)=Vcosmosolu, (p,2)=Vcosmosolv, (p,3)=Tm, (p,4)=Hm, (p,5)=T, (
p,6)=X2
N = size(A.data,1)
sol=zeros(N,1);
solub=zeros(N,1);
mixprofile=zeros(compseg,2);
x=zeros(2,1);
sigmasol=zeros(compseg,2,3);
retol = 1E-6;
Solute = load(A.txtdata{1,1});
Solv = load(A.txtdata{1,2});
for p=1:N
    CES=AES+BES/(A.data(p,5)^2);
% ajouter une condition sur le cas precedent pour pas tout refaire...
% w=p-1;
% if (p~=1&&A.txtdata{p,1}~=A.txtdata{w,1}) %aime pas le (p-1) en
argument...
    Solute = load(A.txtdata{p,1});
%
end
Solv = load(A.txtdata{p,2});
Delta=zeros(51,51,2,2);
Acosmo=zeros(2);
Acosmo(1)=ones(1,51)*Solv(:,2)+ones(1,51)*Solv(:,3)+ones(1,51)*
Solv(:,4);
Acosmo(2)=ones(1,51)*Solute(:,2)+ones(1,51)*Solute(:,3)+ones
(1,51)*Solute(:,4);
x(2)=A.data(p,6);
x(1)=1-x(2);
iter=-1;
%while err > 10^-8 % boucle sur l'erreur entre solubilitte predite
et exp
change = 1;
while change > retol % boucle sur la determination de x(2)
    iter = iter +1 ;

```

```

% Calcul du gamma combinatoire
Ingammag = Ingammac(A.data(p,1),A.data(p,2),Acosmo(1),
    Acosmo(2),x(2),VNORM,ANORM,COORD);
% Calcul du gamma residuel
sigmasol(:,1,1)=Solv(:,2)+(Solv(:,3)+Solv(:,4)).*(exp(-(
    Solv(:,1).^2)/(2*S0^2)));
sigmasol(:,2,1)=Solute(:,2)+(Solute(:,3)+Solute(:,4)).*(
    exp(-(Solute(:,1).^2)/(2*S1^2)));
sigmasol(:,1,2)=Solv(:,3).*(1-exp(-(Solv(:,1).^2)/(2*S0
    ^2)));
sigmasol(:,2,2)=Solute(:,3).*(1-exp(-(Solute(:,1).^2)
    /(2*S1^2)));
sigmasol(:,1,3)=Solv(:,4).*(1-exp(-(Solv(:,1).^2)/(2*S0
    ^2)));
sigmasol(:,2,3)=Solute(:,4).*(1-exp(-(Solute(:,1).^2)
    /(2*S1^2)));
mixprofile(:,1)=((x(1)*sigmasol(:,1,1))+x(2)*sigmasol
    (:,2,1))./(x(1)*Acosmo(1)+x(2)*Acosmo(2));
mixprofile(:,2)=((x(1)*sigmasol(:,1,2))+x(2)*sigmasol
    (:,2,2))./(x(1)*Acosmo(1)+x(2)*Acosmo(2));
mixprofile(:,3)=((x(1)*sigmasol(:,1,3))+x(2)*sigmasol
    (:,2,3))./(x(1)*Acosmo(1)+x(2)*Acosmo(2));
x2old=x(2);
for h=1:3
    for b=1:3
        for i=1:compseg
            for k=1:compseg
                Delta(i,k,h,b)=CES*(Solv(i,1)+Solv(k,1))
                    ^2;
                if (h==b&&h==2&&(Solv(i,1)*Solv(k,1))<0)
                    Delta(i,k,h,b)=CES*(Solv(i,1)+Solv(k,1))
                        ^2-coh*(Solv(i,1)-Solv(k,1))^2;
                end
                if (h==b&&h==3&&(Solv(i,1)*Solv(k,1))<0)
                    Delta(i,k,h,b)=CES*(Solv(i,1)+Solv(k,1))
                        ^2-cot*(Solv(i,1)-Solv(k,1))^2;
                end
                if (((h==3&&b==2)|(h==2&&b==3))&&(Solv(i,
                    1)*Solv(k,1))<0)
                    Delta(i,k,h,b)=CES*(Solv(i,1)+Solv(k,1))
                        ^2-coh_ot*(Solv(i,1)-Solv(k,1))^2;
                end
            end
        end
    end
end
seggamma = ones(compseg,3);
converg=ones(compseg,3);
while max(max(converg))>=0.00001 % boucle pour seggamma
    du melange
        seggammaold = seggamma;
        for b=1:3
            for i=1:compseg
                summation = 0;
                for h=1:3
                    for k=1:compseg

```

```

        summation = summation +
            mixprofile(k,h)*seggammaold(k,
            h) * ...
            exp(-Delta(i,k,b,h)/(R*A.data(p
            ,5)));
    end
    end
    seggamma(i,b)=exp(-log(summation)
    );
    seggamma(i,b)=(seggamma(i,b)+2*
    seggammaold(i,b))/3;
    end
    end
    converg=abs((seggamma-seggammaold)./seggammaold);
end % Fin boucle
%
if iter==0
conpr=ones(51,comp,3);
seggammaold=ones(compseg,comp,3);
for l=1:comp
    seggammaold=ones(compseg,comp,3);
    while (max(max(max(conpr(:,l,:))))>=0.00001) %
        debut boucle pour calcul de seggammaold
    conpr(:,l,:)=zeros(51,3); %zeros(51,2,2);
    seggammaold(:,l,:)=seggammaold(:,l,:);
    for i=1:compseg
        for b=1:3
            summation=0;
            for h=1:3
                for k=1:51
                    summation=summation+(sigmasol(k,l
                    ,h)/Acosmo(1)) * ...
                    *seggammaold(k,l,h)*exp(-
                    Delta(i,k,b,h)/(R*A.data(p,5)
                    ));
                end
            end
            seggammaold(i,l,b)=exp(-log(summation));
            seggammaold(i,l,b)=(seggammaold(i,l,b)+
            seggammaold(i,l,b))/2;
        end
    end
    conpr(:,l,:)=abs((seggammaold(:,l,:)-
        seggammaold(:,l,:))./seggammaold(:,l
        ,:));
    end %fin boucle seggammaold (WHILE)
end %fin boucle sur l
end
%
% Calcul de gamma residuel
gamma=ones(2,1);
lngamma=ones(2,1);
sumgamma=zeros(2,1);
for k=1:comp
    for b=1:3
        for i=1:compseg

```

```

sumgamma(k)=sumgamma(k) + (( sigmasol(i,k,b)/
    aeffprime)*(log(seggamma(i,b)/...
    seggammapure(i,k,b))));
end
end
gamma(k)=exp(sumgamma(k)+(lngammasg(k)));
lngamma(k)=log(gamma(k));
end
% Recalcul de la fraction molaire
x(2) = exp((A.data(p,4)/8.3145/A.data(p,3))*(1-A.data(p,
    3)/A.data(p,5))-lngamma(2));
x(2) = (x(2)+2*x2old)/3;
mfsum=x(1)+x(2);
x(1)=x(1)/mfsum;
x(2)=x(2)/mfsum;
change=abs((x(2)-x2old)/(x2old+1E-16));
end
sol(p)=x(2);
solub(p)=(log(A.data(p,6))-log(sol(p)))/sqrt(N);
end
%y=solub; % Sortie pour optimisation parametrique
y=sol;
end

function [y]=lngammac(Vcosmosolute,Vcosmosolv,Acosmosolv,Acosmosolute,Xs,
    Vnorm,Anorm,COORD)
%theta=zeros(2,1);
%phi=zeros(2,1);
%lsg=zeros(2,1);
%lngammasg=zeros(2,1);
X(1)=1-Xs;
X(2)=Xs;
Rnorm(1)=Vcosmosolv/Vnorm;
Rnorm(2)=Vcosmosolute/Vnorm;
Qnorm(1)=Acosmosolv/Anorm;
Qnorm(2)=Acosmosolute/Anorm;
theta=(X.*Qnorm)/(X*Qnorm');
phi=(X.*Rnorm)/(X*Rnorm');
lsg=(COORD/2).*(Rnorm-Qnorm)-(Rnorm-1);
    lngammasg=log(phi./X)+(COORD/2).*Qnorm.*log(theta./phi)+lsg...
    -(phi./X)*(X*lsg');
y=lngammasg;
end

```

5 Programmes NRTL-SAC

Programme Matlab de la methode NRTL-SAC :

```

function [y] = nrtlsac1(X)
%
% nrtlsac1 est une resolution de la methode NRTLS-SAC
% Il renvoie la solubilité predite (VECTEUR) pour chaque cas considere
% Il lui faut en entree [X Y+ Z] du solute et le document input2.txt
% qui contient les donnees experimentales (une ligne pour chaque)

```

```

% Ces lignes contiennent :
% X   Y-   Y+   Z (du solvant)   Xexp   T   Tfus   deltaHfus
%
TAU = zeros(4,4); % allocation et initialisation de la matrice TAU
ALPHA=zeros(4,4); % allocation et initialisation de la matrice TAU
TAU(1,2) = 1.643; % 1 denotes X (hydrophobic segment)
TAU(2,1) = 1.834 ; % 2 denotes Y- (polar attractive segment)
ALPHA(1,2) =0.200; ALPHA(2,1) = .200;
TAU(1,4) = 6.547; % 4 denotes Z (hydrophilic segment)
TAU(4,1) = 10.949;
ALPHA(1,4) =0.200; ALPHA(4,1) = .200;
TAU(2,4) = -2.000;
TAU(4,2) = 1.787;
ALPHA(2,4) =0.300; ALPHA(4,2) = .300;
TAU(3,4) = 2.000; % 3 denotes Y+ (polar repulsive segment)
TAU(4,3) = 1.787;
ALPHA(3,4) =0.300; ALPHA(4,3) = .300;
TAU(1,3) = 1.643;
TAU(3,1) = 1.834;
ALPHA(1,3) =0.200;
ALPHA(3,1) = 0.200;
G=zeros(4,4);
XSPEC = zeros(4,2); % les Xj,I de la publi avec I=2 pour le solute
XSEG = zeros(4,1); % Les Xj de la publi
Rt = zeros(1,2); % Somme des segments du solvant (1), du solute (2)
%Xs=zeros(N,1);
%Xpred=zeros(N,1);
for i=1:4
    for j=1:4
        G(i,j) = exp(- ALPHA(i,j) * TAU(i,j)); % G de la publi
    end
end
A = load('input2.txt'); % type fichier : X   Y-   Y+   Z (du solvant)
    Xexp   T   Tfus   deltaHfus
N = size(A,1); % Nombre de points de reference
sol=zeros(N,1); % initialisation de la matrice des solubilite (pour
allocation)
solub=zeros(N,1); % initialisation de la matrice des differences de
logarithme (pour allocation)
%
for p=1:N, % Grosse boucle sur plusieurs solvants
%
    Rt(1) = A(p,1)+A(p,2)+A(p,3)+A(p,4); % Le "1" designe le solute. Ici,
        on calcule la somme des segment du solvant
    Rt(2) = X(1)+X(2)+X(3)+X(4); % Le "2" designe le solvant. Le "1" la
        somme des segments du solute
    Xs = A(p,5); % on affecte la valeur initiale de la solubilite (
        experimentale de preference)
    Xpred = 0; % initialisation de la solubilite predite
    err=abs(Xs-Xpred);
    iter=-1;
    while err > 10^-8, % boucle sur erreur entre les solubilite predite
        par le modele et l'equation d'equilibre
        iter=iter+1;
        for j=1:4 % calcul des valeurs de XSPEC et XSEG
            XSPEC(j,1) = 0;

```

```

        XSPEC(j,2) = 0;
        XSEG(j) = 0;
        XSPEC(j,1) = A(p,j)/Rt(1);
        XSPEC(j,2) = X(j)/Rt(2);
        XSEG(j) = ((A(p,j)*(1-Xs)+X(j)*Xs))/(Rt(1)*(1-Xs)+Rt(2)*Xs);
    end
    lngamma=lngammac(Xs,Rt)+lngammar(XSEG,XSPEC,G,TAU,X);
    Xpred = recalcul(A(p,6),A(p,7),A(p,8),lngamma);
    %err=abs(Xs-Xpred);
    %Xs=Xpred;
    Xpred = (2*Xs+Xpred)/3;
    err=abs((Xpred-Xs)/(Xs+1e-16));
    Xs=Xpred;
end
%iter; % nombre d'iterations pour arriver au resultat
disp(lngammac(Xs,Rt)); %affichage contribution entropique
disp(lngammar(XSEG,XSPEC,G,TAU,X)); %affichage contribution
    enthalpique
sol(p)=Xs;
%solub(p)=(log(A(p,5))-log(sol(p)))/sqrt(N);
end
% Cas ou on fait deja la somme des differences
%rms=0;
%for h=1:N
%    rms=rms+solub(h);
%end
%sol;
%y=sqrt((rms)/N); % sortie somme racine carree
%y= solub; % sortie lsqnonlin
y = sol; %sortie solubilite

function [y]=lngammac(Xs,Rt) %calcul de la partie combinatoire
    PHI(1)= Rt(1)*(1-Xs)/(Rt(1)*(1-Xs)+Rt(2)*Xs);
    PHI(2)= Rt(2)*Xs/(Rt(1)*(1-Xs)+Rt(2)*Xs);
    SOM = PHI(1)/Rt(1) + PHI(2)/Rt(2);
    y = log( PHI(2) / Xs ) + 1 - Rt(2) * SOM;

function [y] = lngammar(XSEG,XSPEC,G,TAU,X) %calcul de la partie
    residuelle
dummy=0;
for m=1:4
    LNSACTERM1TOP = 0;
    LNSACTERM1BOT = 0;
    LNSACTERM2 = 0;
    LNSACITERM1TOP = 0;
    LNSACITERM1BOT = 0;
    LNSACITERM2 = 0;
    for j=1:4
        LNSACTERM2BOT = 0;
        LNSACTERM4TOP = 0;
        LNSACTERM4BOT = 0;
        LNSACITERM2BOT = 0;
        LNSACITERM4TOP = 0;
        LNSACITERM4BOT = 0;
        for k=1:4
            LNSACTERM2BOT = LNSACTERM2BOT + XSEG(k)*G(k,j);

```

```

LNSACTERM4TOP = LNSACTERM4TOP + XSEG(k)*G(k,j)*TAU(k,j);
LNSACTERM4BOT = LNSACTERM4BOT + XSEG(k)*G(k,j);
LNSACITERM2BOT = LNSACITERM2BOT + XSPEC(k,2)*G(k,j);
LNSACITERM4TOP = LNSACITERM4TOP + XSPEC(k,2)*G(k,j)*TAU(k,j);
LNSACITERM4BOT = LNSACITERM4BOT + XSPEC(k,2)*G(k,j);
end
LNSACTERM1TOP = LNSACTERM1TOP + XSEG(j)*G(j,m)*TAU(j,m);
LNSACTERM1BOT = LNSACTERM1BOT + XSEG(j)*G(j,m);
LNSACTERM2 = LNSACTERM2 + XSEG(j) * G(m,j)/LNSACTERM2BOT * ( TAU(
m,j) - LNSACTERM4TOP / LNSACTERM4BOT );
LNSACITERM1TOP = LNSACITERM1TOP + XSPEC(j,2)*G(j,m)*TAU(j,m);
LNSACITERM1BOT = LNSACITERM1BOT + XSPEC(j,2)*G(j,m);
LNSACITERM2 = LNSACITERM2 + XSPEC(j,2)*G(m,j)/LNSACITERM2BOT * (
TAU(m,j) - LNSACITERM4TOP / LNSACITERM4BOT);
end
LNSAC = LNSACTERM1TOP / LNSACTERM1BOT + LNSACTERM2;
LNSACI = LNSACITERM1TOP / LNSACITERM1BOT + LNSACITERM2;
dummy = dummy + X(m) * ( LNSAC - LNSACI );
y = dummy;
end

function [y] = recalcul(T,Tfus,Hfus,lngamma)
y=exp(Hfus/8.314*(1/Tfus-1/T)-lngamma); % recalcul de la solubilité avec
l'équation d'équilibre

```

6 Programmes dans les mélanges de solvants

Les programmes pour les équilibres dans les mélanges de solvants sont disponibles dans les ressources numériques qui accompagnent ces travaux de thèse.

Liste des tableaux

I.1	Quelques paramètres d'interaction binaire utilisés pour la mise en œuvre d'UNIQUAC	19
I.2	Quelques paramètres de structure à l'usage d'UNIQUAC	20
I.3	Paramètres d'interaction binaire pour le modèle NRTL-SAC	21
II.1	Mesures expérimentales (valeurs et écarts types) obtenues par DSC des propriétés thermodynamiques des formes solides de l'ibuprofène, du paracétamol (forme I), de l'acide salicylique, et de l'acide benzoïque	51
II.2	Données expérimentales issues de la littérature des propriétés thermodynamiques des formes solides de l'ibuprofène, du paracétamol (forme I), de l'acide salicylique, de l'acide benzoïque, de l'acide 4-aminobenzoïque et de l'anthracène. * Wu et Yalkowsky (2009)	53
II.3	Données expérimentales (valeurs et écarts types) des propriétés thermodynamiques des formes solides de l'ibuprofène, du paracétamol (forme I), de l'acide salicylique, de l'acide benzoïque, de l'anthracène et de l'acide 4-aminobenzoïque	54
II.4	Sources des données expérimentales des solubilités de l'ibuprofène, du paracétamol (forme I), de l'acide salicylique, de l'acide benzoïque, de l'anthracène et de l'acide 4-aminobenzoïque	59
II.5	Solubilité moyenne de l'ibuprofène (et écart type sur une ou deux séries de mesures entre parenthèses) dans l'heptane, l'octanol, le THF et le DMSO en mg de soluté par g de solvant et en fraction molaire	60
II.6	Solubilité moyenne du paracétamol (et écart type entre parenthèses) dans l'éthanol en mg de soluté par g de solvant et en fraction molaire	61
II.7	Solubilité moyenne (et écart type entre parenthèses) de l'acide salicylique dans l'heptane en mg de soluté par g de solvant et en fraction molaire	61
II.8	Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités expérimentales à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques	63

III.1	Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par UNIFAC Original et l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques .	73
III.2	Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par UNIFAC modifié (Dortmund) et l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques	74
III.3	Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par COSMO-SAC et l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques	79
III.4	Segments NRTL-SAC pour ΔC_{pm} négligé (équation I.11)	86
III.5	Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par NRTL-SAC et l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques en utilisant des segments de la littérature	90
III.6	Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par NRTL-SAC et l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques en utilisant les mêmes segments que la figure III.7	91
III.7	Paramètres PC-SAFT pour l'ibuprofène, le paracétamol, les acides salicylique, benzoïque et 4-aminobenzoïque et l'anthracène	96
III.8	Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par PC-SAFT et l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques	98
III.9	Erreurs quadratiques moyennes(MSE) des predictions des modèles UNIFAC original, UNIFAC mod. (Dort.), COSMO-SAC and NRTL-SAC sur l'ibuprofène, le paracétamol, l'acide benzoïque, l'acide salicylique, l'acide 4-aminobenzoïque et l'anthracène en utilisant les équations I.10 et I.11, par rapport aux données de solubilité en table II.8 (* MSE sans le chloroforme, † sans le dichlorométhane, * sans acétonitrile)	101
IV.1	Solubilité de l'ibuprofène dans des mélanges de deux solvants à 20°C	107
IV.2	Solubilité de l'acide salicylique dans un mélange heptane/éthanol à 20°C . .	107
IV.3	Sources des solubilités en mélanges ternaires issues de la littérature	108
IV.4	Maxima de solubilité dans les mélanges étudiés	108
IV.5	Mélanges de solvants étudiés et maxima de solubilité par UNIFAC et UNIFAC mod.	115
IV.6	Mélanges de solvants étudiés et maxima de solubilité par COSMO-SAC . .	115
IV.7	Mélanges de solvants étudiés et maxima de solubilité par NRTL-SAC avec l'équation I.11	120
IV.8	Mélanges de solvants étudiés et maxima de solubilité par PC-SAFT prédictif	122
V.1	Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par COSMO-SAC (2007) et l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques .	137

V.2	Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par COSMO-SAC (2010) avec l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques	141
V.3	Erreurs moyennes quadratiques (MSE) des prediction du modèle COSMO-SAC et de ses évolutions (2007 et 2010) sur l'ibuprofène, le paracétamol, l'acide benzoïque, l'acide salicylique, l'acide 4-aminobenzoïque et l'antracène en utilisant les équations I.10 et I.11, par rapport aux données de solubilité en table II.8 (* MSE sans le chloroforme, † sans le dichlorométhane, * sans benzène et cyclohexane, ° sans isopropanol)	143
V.4	Mélanges de solvants étudiés et maxima de solubilité par COSMO-SAC 2007	145
V.5	Mélanges de solvants étudiés et maxima de solubilité par COSMO-SAC 2010	145
V.6	Paramètres initiaux et optimisés de COSMO-SAC 2007 et 2010 avec les erreurs moyennes quadratiques (<i>rms</i>)	149
V.7	Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par COSMO-SAC (2007) optimisé avec l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques	153
V.8	Ordres de grandeur des logarithmes des solubilités prédites par COSMO-SAC (2010) optimisé avec l'équation I.11 à 30°C de l'ibuprofène, du paracétamol, de l'acide salicylique et de l'acide benzoïque dans divers solvants organiques	156
V.9	Mélanges de solvants étudiés et maxima de solubilité par COSMO-SAC 2007 et 2010 optimisés	158
VI.1	Protocole de mesure des temps d'induction de la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau	169
VI.2	Temps d'induction moyens (et erreurs moyennes) pour la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau pour diverses sursaturations à une température finale de 30 °C	170
VI.3	Temps d'induction estimés pour des très petits volumes dans le cas de la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau pour diverses sursaturations à une température finale de 30 °C	173
VI.4	Vitesses de croissance et taux de nucléation constatés dans la littérature (sauf pour l'ibuprofène pour lequel <i>J</i> est pris égal à une valeur moyenne constatée) pour diverses molécules d'intérêt pharmaceutique	174
VI.5	Comparaison générale entre les modèles en fonction des types de solvants, des mélanges et du type de soluté. * nécessite toutefois l'utilisation de logiciels d'optimisation géométrique et de chimie quantique tels <i>Visual Studio</i> . † en fonction des segments représentatifs du soluté. ‡ non testé. ° après optimisation	181
B.1	Solubilités expérimentales de l'ibuprofène dans des solvants organiques	202
B.2	Solubilités expérimentales du paracétamol dans des solvants organiques	203
B.3	Solubilités expérimentales de l'acide salicylique dans des solvants organiques	204
B.4	Solubilités expérimentales de l'acide benzoïque dans des solvants organiques	205

B.5	Solubilités expérimentales de l'acide 4-aminobenzoïque dans des solvants organiques	206
B.6	Solubilités expérimentales de l'anthracène dans des solvants organiques	207
B.7	Solubilités expérimentales de l'acide ascorbique dans l'eau (Shalmashi et Eliassi, 2008a; Apelblat et Manzurola, 1989)	208
C.1	Solubilités expérimentales de l'ibuprofène dans des mélanges de solvants (Jouyban, 2010)	210
C.2	Solubilités expérimentales du paracétamol dans des mélanges de solvants (Granberg et Rasmuson, 2000; Jouyban, 2010)	211
C.3	Solubilités expérimentales du paracétamol dans des mélanges de solvants (Granberg et Rasmuson, 2000; Jouyban, 2010)	212
C.4	Solubilités expérimentales de l'acide salicylique dans des mélanges de solvants (Jouyban, 2010)	213
C.5	Solubilités expérimentales de l'acide benzoïque dans des mélanges de solvants (Jouyban, 2010)	214
E.1	Mesures expérimentales des temps d'induction de la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau (* mesures discutables)	218
G.1	Décompositions UNIFAC des molécules de soluté et solvant	224
H.1	Valeurs des segments hydrophobe (X), polaire répulsif (Y^-) et attracteur (Y^+), et hydrophile (Z) des solvants organiques classiques de l'industrie pharmaceutique	226
I.1	Données expérimentales de solubilité pour l'optimisation des paramètres COSMO-SAC	230

Table des figures

I.1	Courbe d'équilibre liquide-solide (solubilité)	6
I.2	Cycle de changement de phase solide \leftrightarrow liquide	8
I.3	Représentation d'une cristallisation par refroidissement	11
I.4	Mécanismes de nucléation selon Mullin (1993)	11
I.5	Diagramme de l'enthalpie libre d'excès qui explique l'existence d'un rayon critique de nucleus	12
I.6	Angle de contact pour la nucléation hétérogène	13
I.7	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 restituées	26
I.8	σ - <i>profile</i> des molécules d'ibuprofène, d'acide benzoïque et d'acide salicylique	27
I.9	DSC à flux de chaleur. 1) disques, 2) four, 3) thermocouples différentiels, 4) contrôleur/programmeur, Φ_m flux de chaleur mesuré, Φ_{FR} flux de chaleur du four à l'échantillon de référence, Φ_{FS} flux de chaleur du four à l'échantillon, K facteur de calibration	31
I.10	Diagramme de DSC en flux de chaleur	32
I.11	DSC à compensation de chaleur	33
I.12	Schéma d'un montage de mesure de la solubilité par méthode analytique (analyse du surnageant de la solution)	34
I.13	Schéma d'un montage de mesure de la solubilité par méthode synthétique	35
I.14	Schéma d'un montage de mesure de la solubilité par méthode cinétique	35
I.15	Schéma d'un montage de mesure optique par spectrophotométrie	36
I.16	Echanges d'énergie photon-molécule pour la description de la spectrométrie RAMAN	38
I.17	Courbe de DSC classique pour la mesure de solubilités	39
I.18	Détermination de la solubilité à partir de la figure I.17	40
I.19	Méthode de fabrication d'un microcircuit en PDMS par lithographie douce. (a) fabrication du moule. (b) fabrication du circuit à partir du moule	41
I.20	Dispositif de mesure de solubilités en PDMS (Laval et coll., 2007)	43
I.21	Évolution de l'enthalpie libre de Gibbs pendant la nucléation d'un système infini et confiné	44

II.1	a) Ibuprofène, b) Paracétamol, c) Acide salicylique, d) Acide benzoïque, e) Acide 4-aminobenzoïque, f) Anthracène	48
II.2	Evaluation par DSC de la différence de capacité calorifique entre le solide et le liquide sous-refroidi de a) l'acide benzoïque, et b) l'acide salicylique	51
II.3	Exemples de thermogrammes de DSC pour l'ibuprofène, le paracétamol, l'acide salicylique, et l'acide benzoïque	52
II.4	Enthalpies de fusion ($\Delta H_{m, fus}$) a) de l'ibuprofène, b) du paracetamol, c) de l'acide salicylique, et d) de l'acide benzoïque en fonction de la température de fusion (T_{fus})	55
II.5	Solubilité idéale ($\gamma = 1$) du paracétamol pour : a) $\Delta H_{m, fus} = 28100 \text{ J/mol}$, $T_{fus} = 168,6^\circ\text{C}$ et $\Delta C_{pm} = 75 \text{ J/mol/K}$, b) même que (a) pour $\Delta c_p = 0$, c) $\Delta H_{m, fus} = 27000 \text{ J/mol}$, $T_{fus} = 168,1^\circ\text{C}$ et $\Delta c_p = 99,8 \text{ J/mol/K}$, d) même que (c) pour $\Delta c_p = 0$, e) $\Delta H_{m, fus} = 26250 \text{ J/mol}$, $T_{fus} = 169,13^\circ\text{C}$ et $\Delta c_p = 75 \text{ J/mol/K}$, et f) même que (e) pour $\Delta c_p = 0$	56
II.6	Valeurs du coefficient B en fonction de T_{fus}/T	58
II.7	Solubilités expérimentales en fraction molaire dans des solvants organiques a) de l'ibuprofène, b) du paracétamol, c) de l'acide salicylique, d) de l'acide benzoïque, e) de l'acide 4-aminobenzoïque, et f) de l'anthracène	62
II.8	Logarithme de la solubilité idéale et expérimentale de l'ibuprofène dans des solvants organiques en fonction de $1/T$	65
II.9	Fonction de répartition de la loi normale centrée en 0 et d'écart type 1	67
III.1	Prédictions d'UNIFAC original pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide Salicylique, d) l'acide benzoïque, e) l'acide 4-aminobenzoïque, et f) l'anthracène par l'équation I.11 en fonction des solubilités expérimentales	71
III.2	Prédictions d'UNIFAC original pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide benzoïque, d) l'anthracène par l'équation I.10 en fonction des solubilités expérimentales	72
III.3	Prédictions de COSMO-SAC pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide salicylique, d) l'acide benzoïque, e) l'acide 4-aminobenzoïque, et f) l'anthracène par l'équation I.11 en fonction des solubilités expérimentales	80
III.4	Solubilités prédites par COSMO-SAC du paracetamol dans l'éthanol, le propanol et le méthanol avec l'équation I.11 en prenant en compte les liaisons hydrogène (lignes remplies), et sans cette prise en compte (lignes pointillées) en fonction de la température	83
III.5	Solubilités prédites par NRTL-SAC du paracétamol dans l'éthanol en fonction de la température en utilisant l'équation I.11 et quatre quadruplets différents pour représenter le paracétamol	87
III.6	Prédictions de NRTL-SAC pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide salicylique, et d) l'acide benzoïque par l'équation I.11 en utilisant des segments issus de la littérature en fonction de la solubilité expérimentale	88

III.7	Prédictions de NRTL-SAC pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide salicylique, d) l'acide benzoïque, e) l'acide 4-aminobenzoïque, et f) l'anthracène par l'équation I.11 en utilisant des segments issus de cette étude (ibuprofène 1, paracétamol 2, acide salicylique 1 et acide benzoïque 1) en fonction de la solubilité expérimentale	89
III.8	Prédictions de la solubilité du paracétamol par NRTL-SAC avec des valeurs de segment issues de l'optimisation par le logiciel GAMS en fonction de la solubilité expérimentale	95
III.9	Prédictions de PC-SAFT pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide salicylique, d) l'acide benzoïque, e) l'acide 4-aminobenzoïque, et f) l'anthracène par l'équation I.11 en fonction de la solubilité expérimentale	97
III.10	Prédictions d'UNIFAC et UNIFAC mod. (a), COSMO-SAC (b), NRTL-SAC (c) et PC-SAFT (d) en fonction des solubilités expérimentales pour l'ibuprofène, le paracétamol, l'acide salicylique, l'acide benzoïque, l'acide 4-aminobenzoïque, et l'anthracène par l'équation I.11	102
III.11	Solubilités prédites par UNIFAC original et modifié, COSMO-SAC et NRTL-SAC de a) l'ibuprofène dans le cyclohexane, b) l'ibuprofène dans le toluène, c) le paracétamol dans le propanol, d) l'acide benzoïque dans l'octanol, e), l'acide salicylique dans l'acétone, et f) l'acide salicylique dans le dichlorométhane en fonction de la température en utilisant l'équation I.11	104
IV.1	Données expérimentales de solubilités ternaires pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque	109
IV.2	Solubilités en mélanges ternaires expérimentales et prédites par UNIFAC avec les équations I.11 (lignes) et I.10 (pointillés) en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque	112
IV.3	Solubilités en mélanges ternaires expérimentales et prédites par UNIFAC mod. (Dortmund) avec les équations I.11 (lignes) et I.10 (pointillés) en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque	113
IV.4	Solubilités en mélanges ternaires expérimentales et prédites par COSMO-SAC avec les équations I.11 (lignes) et I.10 (pointillés) en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque	116
IV.5	Solubilités en mélanges ternaires expérimentales et prédites par NRTL-SAC (segments de la littérature) avec les équations I.11 (lignes) et I.10 (pointillés) en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque	118
IV.6	Solubilités en mélanges ternaires expérimentales et prédites par NRTL-SAC (ibuprofène (1), paracétamol (2), acide salicylique (1) et acide benzoïque (1)) avec les équations I.11 (lignes) et I.10 (pointillés) en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque	119

IV.7	Solubilités en mélanges ternaires expérimentales et prédites par PC-SAFT (purement prédictif en ligne, semi-prédictif en pointillé) avec l'équation I.11 en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque	121
V.1	Profils σ de l'éthanol ($p(\sigma)$, $p_{nhb}(\sigma)$ et $p_{hb}(\sigma)$)	128
V.2	Profils σ de l'ibuprofène : $p(\sigma)$, $p_{nhb}(\sigma)$ et $p_{hb}(\sigma)$	130
V.3	Profils σ de l'ibuprofène version 2010 ($p(\sigma)$, $p_{nhb}(\sigma)$, $p_{OH}(\sigma)$ et $p_{OT}(\sigma)$) avant multiplication par P^{hb}	131
V.4	Prédictions de COSMO-SAC mod. (2007) pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide salicylique, d) l'acide benzoïque, e) l'acide 4-aminobenzoïque, et f) l'anthracène par l'équation I.11 en fonction des solubilités expérimentales	133
V.5	Prédictions de COSMO-SAC mod. (2007) pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide benzoïque, et d) l'anthracène par l'équation I.10 en fonction des solubilités expérimentales	134
V.6	Profils σ du benzène, de l'acétone et de l'éthanol après application de la fonction densité de probabilité P^{hb}	136
V.7	Prédictions de COSMO-SAC mod. (2010) pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide salicylique, d) l'acide benzoïque, e) l'acide 4-aminobenzoïque, et f) l'anthracène par l'équation I.11 en fonction des solubilités expérimentales	139
V.8	Prédictions de COSMO-SAC mod. (2010) pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide benzoïque, et d) l'anthracène par l'équation I.10 en fonction des solubilités expérimentales	140
V.9	Solubilités expérimentales et prédites par COSMO-SAC mod. (2007) en mélanges ternaires avec les équations I.11 (lignes) et I.10 (pointillés) en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque	144
V.10	Solubilités expérimentales et prédites par COSMO-SAC mod. (2010) en mélanges ternaires avec les équations I.11 (lignes) et I.10 (pointillés) en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque	146
V.11	Solubilité de l'ibuprofène prédite par COSMO-SAC mod. (2010) pour $\sigma_0 = 0,05$ en fonction des données expérimentales avec l'équation I.11	148
V.12	Solubilité de l'ibuprofène prédite par COSMO-SAC mod. (2007) optimisé ($c_{hb} = 2075,3$, $\sigma_0 = 0,000063$ et $\sigma_1 = 0,00297$) pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide salicylique, d) l'acide benzoïque, e) l'acide 4-aminobenzoïque, et f) l'anthracène par l'équation I.11 en fonction des données expérimentales	152
V.13	Solubilité de l'ibuprofène prédite par COSMO-SAC mod. (2010) optimisé ($c_{OH-OH} = 1148,2$, $c_{OT-OT} = 4078,7$, $c_{OH-OT} = 262,4$, $\sigma_0 = 0,00555$, et $\sigma_1 = 0,00306$) pour a) l'ibuprofène, b) le paracétamol, c) l'acide salicylique, d) l'acide benzoïque, e) l'acide 4-aminobenzoïque, et f) l'anthracène par l'équation I.11 en fonction des données expérimentales	155

V.14 Solubilité en mélanges ternaires expérimentales et prédites par les optimisations des versions 2007 (ligne) et 2010 (pointillés) de COSMO-SAC avec l'équation I.11 en fonction de la température pour a) et b) l'ibuprofène, c) et d) le paracétamol, e) et f) l'acide salicylique, g) et h) l'acide benzoïque	157
VI.1 Courbe logarithmique du temps d'induction en fonction du volume pour diverses valeurs de B et J et $\alpha = 10^{-4}$ (Kashchiev et coll., 1991)	167
VI.2 Solubilité expérimentale de l'acide ascorbic dans l'eau ((Shalmashi et Eliassi, 2008a; Apelblat et Manzurola, 1989))	168
VI.3 Dispositif expérimental de mesure du temps d'induction de la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau	169
VI.4 Mesure du temps d'induction par température finale constante ou par sursaturation constante	169
VI.5 Logarithme du temps d'induction de la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau en fonction de l'inverse du carré du logarithme de la sursaturation	171
VI.6 Logarithme du temps d'induction de la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau en fonction du logarithme du volume de la solution	171
VI.7 Logarithme du temps d'induction de la cristallisation de l'acide ascorbique dans l'eau en fonction du logarithme du volume de la solution : courbes théoriques et points expérimentaux	173
VI.8 Logarithme du temps d'induction en fonction du logarithme du volume de la solution pour la cristallisation de l'acide ascorbique, du paracétamol, de l'ibuprofène et de l'éflucimibe dans divers solvants	174
VI.9 Dispositif de microfluidique de mesure de la solubilité de produits organiques	176
VI.10 Photographie de la transition de phase liquide-liquide pour (a) l'ibuprofène, (b) la carbamazépine	177
VI.11 Exemple d'une décomposition spinodale (appelé également <i>oiling-out</i>) lors d'un procédé de cristallisation par refroidissement	178
A.1 DSC de l'ibuprofène à 1°C/min de 0°C à 100°C	188
A.2 DSC de l'ibuprofène à 1°C/min de 50°C à 110°C	189
A.3 Évaluation de la différence de capacités calorifiques Δc_p de l'ibuprofène par DSC à 1°C/min de 50°C à 100°C	190
A.4 Évaluation de la différence de capacités calorifiques Δc_p de l'ibuprofène par DSC à 1°C/min de 50°C à 110°C	191
A.5 DSC du paracétamol à 1°C/min de 130°C à 220°C	192
A.6 Évaluation de la différence de capacités calorifiques Δc_p du paracétamol par DSC à 1°C/min de 50°C à 110°C	193
A.7 DSC de l'acide salicylique à 1°C/min de 120°C à 210°C	194
A.8 Évaluation de la différence de capacités calorifiques Δc_p de l'acide salicylique par DSC à 1°C/min de 50°C à 110°C	195
A.9 DSC de l'acide benzoïque à 1°C/min de 75°C à 165°C	196
A.10 DSC de l'acide benzoïque à 1°C/min de 75°C à 165°C	197
A.11 Évaluation de la différence de capacités calorifiques Δc_p de l'acide benzoïque par DSC à 1°C/min de 50°C à 110°C	198

A.12	Évaluation de la différence de capacités calorifiques Δc_p de l'acide benzoïque par DSC à 1°C/min de 50°C à 110°C	199
D.1	Transmissions observées par spectrométrie UV après un refroidissement brutal à 30 °C d'une solution acide ascorbique/eau saturée à 36 °C (volumes d'environ 6mL)	216

Références

- ABILDSKOV, J. (2005). Solubility and Related Properties of Large Complex Chemicals - Part 2 : Organic Solutes ranging from C_2 to C_{41} . DECHEMA.
- 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.
- ACREE, W. et BERTRAND, G. (1981). Thermochemical investigations of nearly ideal binary solvents .7. monomer and dimer models for solubility of benzoic-acid in simple binary and ternary solvents. Journal Of Pharmaceutical Sciences, 70(9):1033–1036.
- AL-SHARRAH, G., ALI, S. et FAHIM, M. (2002). Solubility of anthracene in two binary solvents containing toluene. Fluid Phase Equilibria, 193:191–201.
- ANDREWS, D., LYNN, G. et JOHNSTON, J. (1926). The heat capacities and heat of crystallization of some isomeric aromatic compounds. Journal of American Chemical Society, 48(5):1274–1287.
- APELBLAT, A. et MANZUROLA, E. (1989). Solubility of ascorbic acid, 2-furancarboxylic, glutaric, pimelic, and o-phtalic acids in water from 279.15 k to 342.15 k, and apparent molar volumes of ascorbic, glutaric, and pimelic acids in water at 298.15 k. Journal of Chemical Thermodynamics, 21:1005–1008.
- BARBILLAT, J., BOUGEARD, D., BUNTIX, G., DELHAYE, M., DHAMELINCOURT, P. et FILLAUX, F. (1999). Spectrométrie raman. Techniques de l'ingénieur.
- BEERBOWER, A., WU, P. et MARTIN, A. (1984). Expanded solubility parameter approach .1. naphthalene and benzoic-acid in individual solvents. Journal Of Pharmaceutical Sciences, 73(2):179–188.
- BERET, S. et PRAUSNITZ, J. (1975). Perturbed hard-chain theory : An equation of state for fluids containing small of large molecules. AICHE Journal, 21:1123.
- BONDI, A. (1964). Van der waals volumes and radii. The Journal of Physical Chemistry, 68(3):441–451.

-
- BURGER, A. et RATZ, A. (1990). Polymorphism and dissolution behavior of milodrine hydrochloride. Pharmaceutical Industry, 50(2):1186–1189.
- CANO, H., GABAS, N. et CANSÉLIER, J. (2001). Experimental study on the ibuprofen crystal growth morphology in solution. Journal of Crystal Growth, 224:335–341.
- CEPEDA, E. et DIAZ, M. (1996). Solubility of anthracene and anthraquinone in acetonitrile, methyl ethyl ketone, isopropyl alcohol and their mixtures. Fluid Phase Equilibria, 121: 267–272.
- CEPEDA, E. et GÓMEZ, B. (1989). Solubility of anthracene and anthraquinone in some pure and mixed solvents. Journal of Chemical Engineering Data, 34:273–275.
- CHAPMAN, W., GUBBINS, JACKSON, G. et RADOSZ, M. (1989). Saft : Equation-of-state solution model for associating fluids. Fluid Phase Equilibria, 52:31–38.
- CHEN, C.-C. (1993). A segment-based local composition model for the gibbs energy of polymer solutions. Fluid Phase Equilibria, 83:301.
- CHEN, C.-C. et CRAFTS, P. A. (2006). Correlation and prediction of drug molecule solubility in mixed solvent systems with the nonrandom two-liquid segment activity coefficient (nrtl-sac) model. Industrial & Engineering Chemistry Research, 45(13):4816–4824.
- CHEN, C.-C. et SONG, Y. (2004). Solubility modeling with a nonrandom two-liquid segment activity coefficient model. Industrial & Engineering Chemistry Research, 43(26): 8354 – 8362.
- CHEN, C.-c. et SONG, Y. (2005). Extension of nonrandom two-liquid segment activity coefficient model for electrolytes. Industrial & Engineering Chemistry Research, 44(23): 8909–8921.
- DANIELS, C., CHARLTON, A., WOLD, R., MORENO, R., ACREE, W. et ABRAHAM, M. (2004). Mathematical correlation of 4-aminobenzoic acid solubilities in organic solvents with the abraham solvation parameter model. Physics & Chemistry of Liquids, 42(6): 633–641.
- DAVID, D. (1964). Determination of specific heat and heat of fusion by differential thermal analysis. study of theory and operating parameters. Analysis Chemistry, 36:2162–2166.
- DE FINA, K., SHARP, T., ROY, L. et ACREE, W. (1999). Solubility of 8-hydroxybenzoic acid in select organic solvents at 298.15 k. Journal Of Chemical And Engineering Data, 44(6):1262–1264.
- DENK, E. et BOTSARIS, G. (1972a). Fundamental studies in secondary nucleation from solutions. Journal of Crystal Growth, 13/14:493–499.
- DENK, E. et BOTSARIS, G. (1972b). Mechanism of contact nucleation. Journal of Crystal Growth, 15:57–65.

-
- DONOHUE, M. et PRAUSNITZ, J. (1978). Perturbed hard chain theory for fluid mixtures : Thermodynamic properties for mixtures in natural gas and petroleum technology. AICHE Journal, 24:849.
- DUFFY, D., McDONALD, J., SCUELLER, O. et WHITESIDES, G. (1998). Rapid prototyping of microfluidic systems in poly(dimethylsiloxane). Analysis Chemistry, 70:4974.
- FLEMR, V. (1976). Note on excess gibbs energy equations based on local composition concept. Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 41(11):3347–3349.
- FREDENSLUND, A., JONES, R. et PRAUSNITZ, J. (1975). Group-contribution estimation of activity-coefficients in nonideal liquid-mixtures. AICHE journal, 21(6):1086–1099.
- FUNG, H. et HIGUCHI, T. (1971). Molecular interactions and solubility of polar nonelectrolytes in nonpolar solvents. Journal of Pharmaceutical Sciences, 60(12):1782–1788.
- GARZON, L. C. et MARTINEZ, F. (2004). Temperature dependence of solubility for ibuprofen in some organic and aqueous solvents. Journal Of Solution Chemistry, 33(11):1379–1395.
- GINNINGS, D. et FURUKAWA, G. (1953). Heat capacity standards for the rang 14 to 1200k. Journal of American Chemical Society, 75:522–527.
- GIRON, D. (1990). Le polymorphisme des excipients. STP Pharma Pratique, 87(6).
- GMEHLING, J. G., ANDERSON, T. F. et PRAUSNITZ, J. M. (1978). Solid-liquid equilibria using unifac. Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals, 17(4):269–273.
- GOLDFARB, J. et KÜLAOTS, I. (2010). Metling points and enthalpies of fusion of atracene and its heteroatomic counterparts. Journal of Thermal Analysis Calorimetry, 102:1063–1070.
- GOODMAN, B., WILDING, W., OSCARSON, J. et ROWLEY, R. (2004). Use of the dippr database for development of quantitative structures-property relationship correlations : Heat capacities of solid organic compounds. Journal of Chemical Engineering Data, 49:24.
- GRACIN, S., BRINCK, T. et RASMUSON, A. (2002). Prediction of solubility of solid organic compounds in solvents by unifac. Industrial & Engineering Chemistry Research, 41(20): 5114–5124.
- GRACIN, S. et RASMUSON, A. (2002). Solubility of phenylacetic acid, p-hydroxyphenylacetic acid, p-aminophenylacetic acid, p-hydroxybenzoic acid, and ibuprofen in pure solvents. Journal Of Chemical And Engineering Data, 47(6):1379–1383.
- GRANBERG, R. et RASMUSON, A. (1999). Solubility of paracetamol in pure solvents. Journal Of Chemical And Engineering Data, 44(6):1391–1395.
- GRANBERG, R. et RASMUSON, A. (2000). Solubility of paracetamol in binary and ternary mixtures of water plus acetone plus toluene. Journal Of Chemical And Engineering Data, 45(3):478–483.

-
- GRANT, D., MEHDIZADEH, M., CHOW, A. et FAIRBROTHER, J. (1984). Nonlinear van't Hoff solubility-temperature plots and their pharmaceutical interpretation. International Journal of Pharmaceutics, 18:25–38.
- GROSS, J. et SADOWSKI, G. (2001). Perturbed-chain saft : An equation of state based on a perturbation theory for chain molecules. Industrial & Engineering Chemistry Research, 40:1244–1260.
- GROSS, J. et SADOWSKI, G. (2002). Application of the perturbed-chain saft equation of state to associated systems. Industrial & Engineering Chemistry Research, 41:5510–5515.
- GROSS, J. et VABREC, J. (2005). An equation-of-state contribution for polar components : Dipolar molecules. AIChE Journal, 52(3):1194–1204.
- GROSSIER, R. et VEESLER, S. (2009). Reaching one single and stable critical cluster through finite-sized systems. Crystal Growth and Design, 9(4):1917–1922.
- GUGGENHEIM, E. (1952). Mixtures. Clarendon Press : Oxford, UK.
- HAHNENKAMP, I., GRAUBNER, G. et GMEHLING, J. (2010). Measurement and prediction of solubilities of active pharmaceutical ingredients. International Journal of Pharmaceutics, 388(1-2):73 – 81.
- HANCOCK, C., PAWLOWSKI, J. et IDOUX, J. (1966). Journal Organic Chemistry, 31:3801.
- HE, G., TAN, R., KENIS, P. et ZUKOSKI, C. (2007). Métastable states of small molecule solutions. Journal of Physical Chemistry B, 111:14121–14129.
- HILDEBRAND, J., DUSCHAK, A., FOSTER, A. et BEEBE, C. (1917). The specific heats and heats of fusion of triphenylmethane, anthraquinone and anthracene. Journal of American Chemical Society, 39:2293–2297.
- HILDEBRAND, J. et SCOTT, R. (1970). Regular Solutions. Van Nostrand Reinhold : New York.
- HÖHNE, G., HEMMINGER, W. et FLAMMERSHEIM, H. (1996). Differential Scanning Calorimetry. An Introduction for Practitioners. Springer.
- HSIEH, C., SANDLER, S. et LIN, S. (2010). Improvement of cosmo-sac for vapour-liquid and liquid-liquid equilibrium predictions. Fluid Phase Equilibria, 297:90–97.
- JANCIC, S. et GROOTSCHOLTEN, P. (1984). Industrial Crystallization. Delft University Press, Dordrecht.
- JOUYBAN, A. (2010). Handbook of Solubility Data for Pharmaceuticals. CRC Press.
- KAMHOLZ, A., WEIGL, B., FINLAYSON, B. et YAGER, P. (1999). Quantitative analysis of molecular interaction in a microfluidic channel : The t-sensor. Analytical Chemistry, 71(23):5340–5347.

-
- KASHCHIEV, D., VERDOES, D. et VAN ROSEMALEN, G. (1991). Induction time and metastability limit in new phase formation. Journal of Crystal Growth, 110:373–380.
- 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.
- 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.
- KNIGHT, J., VISHWANATH, A., BRODY, J. et AUSTIN, R. (1998). Hydrodynamic focusing on a silicon chip : Mixing nanoliters in microseconds. Physical Review Letters.
- KOSHKBARCHI, M. et VERA, J. (1996). A simplified perturbed hard-sphere model for the activity coefficients of amino acids and peptides in aqueous solutions. Industrial & Engineering Chemical Research, 35:4319–4327.
- LARSEN, B., RASMUSSEN, P. et FREDENSLUND, A. (1987). A modified unifac group-contribution model for prediction of phase-equilibria and heats of mixing. Industrial & Engineering Chemistry Research, 26(11):2274–2286.
- LAVAL, P. (2007). Outils micro-fluidiques pour l'étude des processus de cristallisation : solubilité, polymorphisme et cinétique de nucléation. Thèse de doctorat, Université Bordeaux I.
- LAVAL, P., LISAI, N., SALMON, J.-B. et JOANICOT, M. (2007). A microfluidic device based on droplet storage for screening solubility diagrams. Lab on a Chip, 7:829–834.
- LEE, B. et KIM, K. (2010). Study on the activity coefficients and solubilities of amino acids in aqueous solutions with perturbed-chain statistical associating fluid theory. Korean Journal of Chemical Engineering, 27(1):267–277.
- LI, D., LIU, D. et WANG, F. (2001). Solubility of 4-methylbenzoic acid between 288 k and 370 k. Journal Of Chemical And Engineering Data, 46(2):234–236.
- LI, D., LIU, J., LIU, D. et WANG, F. (2002). Solubilities of terephthalaldehydic, p-toluic, benzoic, terephthalic and isophthalic acids in n,n-dimethylformamide from 294.75 to 370.45k. Fluid Phase Equilibria, 200:69–74.
- LIN, H. et NASH, R. (1993). An experimental method for determining the hildebrand solubility parameter of organic nonelectrolytes. Journal of Pharmaceutical Sciences, 82(10):1018–1025.
- LIN, S., CHANG, J., WANG, S., GODDARD, W. et SANDLER, S. (2004). Prediction of vapor pressures and enthalpies of vaporization using a cosmo solvation model. Journal Of Physical Chemistry A, 108(36):7429–7439.

-
- LIN, S. et SANDLER, S. (2002). A priori phase equilibrium prediction from a segment contribution solvation model. Industrial & Engineering Chemistry Research, 41(5):899–913.
- LONG, B., LI, J., ZHANG, R. et WAN, L. (2010). Solubility of benzoic acid in acetone, 2-propanol, acetic acid and cyclohexane : Experimental measurement and thermodynamic modeling. Fluid Phase Equilibria, 297:113–120.
- MANZ, A., GRABER, N. et WIDMER, H. (1990). Miniaturized total chemical-analysis systems - a novel concept for chemical sensing. Sensors and Actuators B-Chemical, 1:244–248.
- MANZ, A., HARISSON, D., VERPOORTE, E., FETTINGER, J., PAULUS, A., LÜDI, H. et WIDMER, H. (1992). Planar chips technology for miniaturization and intergration of separation techniques into monitoring systems. Journal of Chromatography, 593:253.
- MANZO, R. et AHUMADA, A. (1990). Effects of solvent medium on solubility .5. enthalpic and entropic contributions to the free-energy changes of disubstituted benzene-derivatives in ethanol water and ethanol cyclohexane mixtures. Journal of Pharmaceutical Sciences, 79(12):1109–1115.
- MARRERO, J. et ABILDSKOV, J. (2003). Solubility and Related Properties of Large Complex Chemicals - Part 1 : Organic Solutes ranging from C₄ to C₄₀. DECHEMA.
- 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.
- MCDERMOTT, C. et ASHTON, N. (1977). Note on the definition of local composition. Fluid Phase Equilibria, 1(1):33–35.
- MCDONALD, J., DUFFY, D., ANDERSON, J., CHIU, D., WU, H., SCHUELLER, O. et WHITESIDES, G. (2000). Fabrication of microfluidic systems in poly(dimethylsiloxane). Electrophoresis, 21(1):27–40.
- MITCHELL, N., FRAWLEY, P. et Ó'CIARDHÀ, C. (2011). Nucleation kinetics of paracetamol-ethanol solutions from induction time experiments using lasentec fbrm ®. Journal of Crystal Growth, 321:91–99.
- MOHAN, R., LORENZ, H. et MYERSON, A. (2002). Solubility measurement using differential scanning calorimetry. Industrial & Engineering Chemistry Research, 41:4854–4862.
- MOTA, F. L., CARNEIRO, A. P., PINHO, S. P. et MACEDO, E. A. (2009). Temperature and solvent effect in solubility of some pharmaceutical compounds : Measurements and modelling. European Journal of Pharmaceutical Science, 37:499–507.
- MULLIN, J. (1993). Crystallization - 3 Rev. Oxford.

-
- 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.
- 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.
- NEAU, S., BHANDARKAR, S. et HELLMUTH, E. (1997). Differential molar heat capacities to test ideal solubility estimations. Pharmaceutical Research, 14(5):601–605.
- NIELSEN, A. (1964). Kinetics of Precipitation. Pergamon, Oxford.
- NIELSEN, T., ABILDSKOV, J., HARPER, P., PAPAECONOMOU, I. et GANI, R. (2001). The capec database. Journal Of Chemical And Engineering Data, 46(5):1041–1044.
- NORDSTROM, F. L. et RASMUSON, A. C. (2006). Solubility and melting properties of salicylic acid. Journal Of Chemical And Engineering Data, 51(5):1668–1671.
- NÝVLT, J. (1968). Kinetics of nucleation in solutions. Journal of Crystal Growth, 3-4:377–383.
- OBRETE NOV, W., KASHCHIEV, D. et BOSTANOV, S. (1989). Journal of Crystal Growth, 96:843.
- OMAR, W. (2006). Effect of solvent composition on crystallization process of ascorbic acid. Chemical Engineering & Technology, 29(1):119–123.
- PAPPA, G., VOUTSAS, E., MAGOULAS, K. et TASSIOS, D. (2005). Estimation of the differential molar heat capacities of organic compounds at their melting points. Industrial & Engineering Chemistry Research, 44:3799–3806.
- PARK, K., EVANS, J. et MYERSON, A. (2003). Determination of solubility of polymorphs using differential scanning calorimetry. Crystal Growth & Design, 3(6):991–995.
- PARUTA, A., SCIARRONE, B. et LORDI, N. (1964). Solubility of salicylic acid as a function of dielectric constant. Journal of Pharmaceutical Sciences, 53:1349 – 1353.
- PENG, D. et ROBINSON, D. (1976). A new two-constant equation of state. Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals, 15:59.
- PIMENTEL, G. et MCCLELLAN, A. (1960). The Hydrogen Bond. W.H. Freeman and Company, New York.
- POILBLANC, R. et CRASNIER, F. (2005). Spectroscopie infrarouge et RAMAN. EDP Science.
- POWELL, J. et ACREE, W. (1995). Solubility of anthracene in binary alcohol + dibutyl ether solvent mixtures. Journal of Chemical Engineering Data, 40:914–916.

- PRAUSNITZ, J., LICHTENTHALER, R. et de AZEVEDO, E. (1998). Molecular thermodynamics of fluid-phase equilibria. Prentice Hall PTR.
- PRIGOGINE, I. (1957). The molecular Theory of Solutions. North-Holland, Amsterdam.
- QINGZHU, J., PEISHENG, M., SHAONA, M. et WANG, C. (2007). Solid-liquid equilibria of benzoic acid derivatives in 1-octanol. Chinese Journal of Chemical Engineering, 15(5): 710–714.
- QINGZHU, J., PEISHENG, M., SHOUZHI, Y., QIANG, W., CHAN, W. et GUIJU, L. (2008). Solubilities of benzoic acid, p-methylbenzoic acid, m-methylbenzoic acid, o-methylbenzoic acid, p-hydrobenzoic acid, and o-nitrobenzoic acid in 1-octanol. Journal of Chemical & Engineering Data, 53:1278 – 1282.
- REDLICH, O. et KWONG, J. (1949). On the thermodynamics of solutions. v : An equation of state. fugacities of gaseous solutions. Chemical Review, 44:233.
- REGUERA, D., BOWLES, R., DJIKEAV, Y. et REISS, H. (2003). Phase transition in systems small enough to be clusters. The Journal of Chemical Physics, 118(1):340–353.
- RENON, H. et PRAUSNITZ, J. (1968). Local composition in thermodynamic excess functions for liquid mixtures. AIChE journal, 14(1):135 – 144.
- ROMERO, S., REILLO, A., ESCALERA, B. et BUSTAMANTE, P. (1996). The behaviour of paracetamol in mixtures of amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvents. relationship of solubility curves to specific and nonspecific interactions. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 44(5):1061–1064.
- RUZICKA, V. et DOMALSKI, E. (1993a). Estimation of the heat capacities of organic liquids as function of the temperature using group additivity 1. Journal of Physics Chemistry Reference Data, 22(3):597.
- RUZICKA, V. et DOMALSKI, E. (1993b). Estimation of the heat capacities of organic liquids as function of the temperature using group additivity 2. Journal of Physics Chemistry Reference Data, 22(3):619.
- SACCHETTI, M. (2001). Thermodynamic analysis of dsc data for acetaminophen polymorphs. Journal Of Thermal Analysis And Calorimetry, 63(2):345–350.
- SHALMASHI, A. et ELIASSI, A. (2008a). Solubility of l-(+)-ascorbic acid in water, ethanol, methanol, propan-2-ol, acetone, acetonitrile, ethyl acetate, and tetrahydrofuran from (293 to 323) k. Journal Of Chemical And Engineering Data, 53(6):1332–1334.
- SHALMASHI, A. et ELIASSI, A. (2008b). Solubility of salicylic acid in water, ethanol, carbon tetrachloride, ethyl acetate, and xylene. Journal Of Chemical And Engineering Data, 53(1):199–200.
- SOAVE, G. (1972). Equilibrium constants from a modified redlich-kwong equation of state. Chemical Engineering Science, 27:1197.

-
- SÖHNEL, O. et MULLIN, J. (1978). A method for the determination of precipitation induction periods. Journal of Crystal Growth, 44:377–382.
- SPYRIOUNI, T., KROKIDIS, X. et ECONOMOU, I. (2011). Thermodynamics of pharmaceuticals : Prediction of solubility in pure and mixed solvents with pc-saft. Fluid Phase Equilibria, 302:331–337.
- STAVERMAN, A. (1950). The entropy of high polymer solutions. Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 69:163.
- TABELING, P. (2006). Introduction à la microfluidique. Belin.
- TEYCHENÉ, S. (2004). Maitrise du Polymorphisme dans les Procédés de Cristallisation de Produits d'Intérêts Pharmaceutiques : Application à la Cristallisation de l'Eflucimibe. Thèse de doctorat, Université de Toulouse, France.
- TEYCHENÉ, S. et BISCANS, B. (2011). A microfluidic device for the crystallization of organic molecules in organic solvents. Crystal Growth & Design.
- THORSEN, T., MAERKL, S. et QUAKE, S. (2002). Microfluidic large-scale integration. Science, 298:580–584.
- TOSCHEV, S., MILCHEV, A. et SJ, S. (1972). Journal of Crystal Growth, 13/14:123.
- TSONOPOULOS, C. (1970). Properties of Dilute Aqueous Solutions of Organic Solutes. Thèse de doctorat, University of California, Berkeley.
- Van der WAALS, J. (1873). Over de Continuïteit van den Gas-en Vloeïstoftoestand (on the continuity of the gaz and liquid state). Thèse de doctorat, Leiden, the Netherlands.
- VOLMER, M. (1939). Kinetics der Phasenbildung. Steinkopff, Leipzig.
- WALTON, A. (1969). in AC Zettlemoyer (Ed.), Nucleation. Dekker, New York.
- WANG, S., SANDLER, S. et CHEN, C. (2007). Refinement of cosmo-sac and the applications. Industrial & Engineering Chemistry Research, 46(22):7275–7288.
- WASAI, K., KAPTAY, K., MUKAI, K. et SHINOZAKI, N. (2007). Modified classical homogeneous nucleation theory and a new minimum in free energy change - 1. a new minimum and kelvin equation. Fluid Phase Equilibria, 254:67–74.
- WEAST, R. et ASTLE, M. (1985). CRC handbook of data on organic compounds. Boca Raton, Fla : CRC Press.
- WEI, Y. et SADUS, R. (2000). Equation of state for the calculation of fluid-phase equilibria. AIChE Journal, 46(1):169–196.
- WEIDLICH, U. et GMEHLING, J. (1987). A modified unifac model .1. prediction of vle, he, and gamma-infinity. Industrial & Engineering Chemistry Research, 26(7):1372–1381.
- WEIGL, B. et YAGER, P. (1999). Microfluidic diffusion-based separation and detection. Science, 283(5400):346–347.

-
- WERTHEIM, M. (1984a). Fluids with highly directional attractive forces. i. statistical thermodynamics. Journal of Statistical Physics, 35:19.
- WERTHEIM, M. (1984b). Fluids with highly directional attractive forces. ii. thermodynamic perturbation theory and integral equations. Journal of Statistical Physics, 35:35.
- WERTHEIM, M. (1984c). Fluids with highly directional attractive forces. iii. multiple attraction sites. Journal of Statistical Physics, 42:459.
- WERTHEIM, M. (1984d). Fluids with highly directional attractive forces. iv. equilibrium polymerization. Journal of Statistical Physics, 42:477.
- WHITESIDES, G. (2006). The origins and future of microfluidics. Nature, 442:368–373.
- WIERZBOSKA, B., HUTNIK, N., PIOTROWSKI, K. et MATYNIA, A. (2011). Continuous mass crystallization of vitamin c in l(+)-ascorbic acid-ethanol-water system : Size-independent growth kinetic model approach. Crystal Growth & Design, 11:1557–1565.
- 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.
- WORLITSCHKE, J. (2003). Monitoring, modelling and optimization of batch cooling crystallization. Thèse de doctorat, Swiss Federal Institute of Technology, Zürich.
- WU, M. et YALKOWSKY, S. (2009). Estimation of the molar heat capacity change on melting of organic compounds. Industrial & Engineering Chemical Research, 48:1063–1066.
- XU, F., SUN, L., TAN, Z., LIANG, J. et LI, R. (2004). Thermodynamic study of ibuprofen by adiabatic calorimetry and thermal analysis. Thermochimica Acta, 412:33–37.
- YALKOWSKI, S., VALVANI, S. et ROSEMAN, T. (1983). Solubility and partitioning vi : Octanol solubility and octanol-water partition coefficients. Journal of Pharmaceutical Science, 72:866–870.
- YI, Y. et MYERSON, A. (2006). Laboratory scale batch crystallization and the role of vessel size. Chemical Engineering Research & Design, 84:721–728.
- ZVAIGZNE, A. et ACREE, W. (1991). Thermochemical investigations of molecular complexation. estimation of anthracene-ethyl acetate and anthracene-diethyl adipate association parameters from measured solubility data. Physics & Chemistry of Liquids, 24:31–42.