République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA

Faculté des Sciences et de la Technologie

Département de Génie de Procédés et Environnement

MEMOIRE DE MASTER

***En vue de l'obtention du Diplôme de Master en Génie de* Procédés**

Option : Génie des Procédés Pharmaceutiques

Thème

Modélisation Semi-empirique de la Solubilité des Solutés Solides dans le CO_2 Supercritique : Etude comparative et proposition d'un nouveau modèle

Présenté par :

Aicha BELGHAIT MOUSSA

Asmaa HALILALI

Dirigé par :

Dr. Chérif Si-

2012/2013

Remerciement

Il est agréable d'exprimer notre gratitude premièrement à notre ALLAH, La source de toute connaissance qui nous a offert la volonté et la patience pour accomplir ce travail.

Nos plus vifs remerciements iront également à notre promoteur **Dr. Chérif Si- Moussa** qui a été pour nous un guide précieux, et qu'il nous apportés ainsi que ces conseils qui ont été très bénéfiques durant le déroulement de ce travail.

Nous exprimons également à remercier les enseignants de génie de procédés et surtout M^{elle} **L. Khaouane.**

Nous tenons à remercier les membres de jury qui nous a fait l'honneur d'examiner notre travail**.**

Le grand remerciement nous le gardons pour nos parents qui ont toujours veillés sur nous et sur notre avenir.

Enfin nous présentons aussi nos remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Avec toute sincérité et modestie, et à la fin de ma formation, je tiens à dédier ce modeste travail à :

Mes plus grands amours après Allah et son prophète, Aux prunelles de mes yeux: "Mes chères parents" qui ont toujours veillés sur nous et sur notre avenir

Mon cher frère MOHAMED

Mes chères sœurs: MERIEM et AMINA

Et bien sur mon binôme ASMAA

A mon cher fiancé : KHALED pour son soutien et sa présence et la joie qui m'a donné

Sans oublier la promotion de génie des procèdes de 2013

AICHA

Dédicace

Tout d'abord ,je rends un grand hommage à mon père

et je pris ALLAH le tout puissant de l'accepter dans son vaste paradis

je dédie ce modeste travail A ma plus grand amour après Allah et son prophète, A ma chère mère

Ma chère sœur NAIMA et son mari OMAR

Mes chers frères: MOHAMED et AISSAM

Sans oublier: ILHEM, DJAHIDA, LINA, MALEK, ALI et HIBA

Et bien sur mon binôme AICHA

A mes chères amies

Sans oublier la promotion de génie des procèdes de 2013

ASMAA

ملخص

النموذجة شبه التجريبية لقابلية الذوبان من أجل المذابات الصلبة في ثاني أكسيد الفحم فوق الحرج: دراسة مقارنة واقتراح نموذج جديد

البيانات التجريبية على ذوبان المواد الصلبة في ثاني أكسيد الكربون فوق حرج من الأهمية بمكان بالنسبة للتصميم السليم للعمليات التي تستخدم تكنولوجيا السوائل فوق الحرجة. ولكن إجراء التجارب لقياس قابلية الذوبان لجميع ظروف التشغيل العملية هو عمل مستهلك للوقت ومكلف وشاق. ولذلك، نموذجة ذوبان المواد الصلبة في ثاني أكسيد الكربون فوق حرج أمر حتمي. لقد تم اقتراح عدد كبير من النماذج شبه تجريبي للارتباط من ذوبان المواد المذابة الصلبة في ثاني أكسيد الكربون فوق حرج في العقود الثلاثة الماضية. من أجل تقييم قدرة هذه النماذج لربط بيانات الذوبان بدقة، أجرينا في هذا العمل دراسة مقارنة على قاعدة بيانات من 93 مركب مجموعها 2614 نقطة التجريبية، والتي تم جمعها من البحوث العلمية المنشورة خلال السنوات ال 20 الماضية. وبالاستناد إلى نتائج هذه الدراسة، تم اقتراح نموذج جديد قائم على كثافة المذيب. النموذج المقترح أعطى أفضل الارتباط الكلي مع متوسط الخطأ النسبي المطلق يساوي 10.38٪.

كلمات مفاتيح: النموذجة، النماذج القائمة على كثافة المذيب، ثاني أكسيد الكربون فوق حرج، قابلية الذوبان

Résumé

Modélisation Semi-empirique de la Solubilité des Solutés Solides dans le CO_2 Supercritique : *Etude Comparative et Proposition d'un Nouveau Modèle*

Les données expérimentales sur la solubilité des solides dans le CO_2 supercritique sont importantes pour la bonne conception des procédés utilisant la technologie de fluide supercritique. Mais la réalisation d'expériences de mesure de la solubilité pour toutes les conditions opératoires est longue, coûteuse et laborieuse. Par conséquent, la modélisation de la solubilité des solides dans le CO_2-SC est impérative. Un grand nombre de modèles semi-empiriques pour la corrélation de la solubilité des solutés solides dans CO_2-SC ont été proposés au cours des trois dernières décennies. Afin d'évaluer la capacité de ces modèles à corréler avec précision les données de solubilité, nous avons effectué dans ce travail une étude comparative sur une base de 93 composés totalisant 2614 points expérimentaux, recueillis à partir de la littérature publiée au cours des 20 dernières années. Sur la base des résultats de cette étude, un nouveau modèle basé sur la densité a été proposé. Le modèle proposé a donné la meilleure corrélation globale avec une erreur relative absolue moyenne (ERAM) de 10,38%.

Mots Clés : Solubilité, CO_2 supercritique, modélisation, modèles basés sur la densité du solvant.

Abstract

Semi-empirical Modeling of the Solubility of Solid Solutes in Supercritical CO2: Comparative Study and Proposal of a New Model.

The experimental data on the solubility of solids in supercritical CO_2 are important for the proper design of processes using supercritical fluid technology. But conducting solubility measurement experiments for all the process operating conditions is time consuming, expensive and laborious. Therefore, modeling the solubility of solids in SC-CO_2 is imperative. A large number of semi-empirical models for the correlation of the solubility of solid solutes in SC-CO_2 have been proposed in the last three decades. To assess the ability of these models to accurately correlate the solubility data, we carried out in this work a comparative study on a database of 93 compounds totaling 2614 experimental points, collected from the literature published during the last 20 years. Based on the results of this study, a new density-based model was proposed. The proposed model gave the best overall correlation with an average absolute relative deviation (AARD) of 10.38%.

Keywords: Solubility, Supercritical CO_2, Modeling, Density-based models.

Table des matières

Table des matières I
Liste des Abréviations IV
Nomenclature et Symboles VI
Liste des figures VIII
Liste des tableaux X

Introduction générale 1

Chapitre 1. Généralité Sur Les Fluides Supercritiques

1. Les fluides supercritiques ……..……..... 5
1.1. Introduction …..…….…….. 5
1.2. Description de la zone supercritique ……... 5
1.3. Propriétés du FSC……..... 6
1.4. Cas particulier du CO_2-SC …….. 7
1.5. Les applications des fluides supercritiques…….. 9
1.5.1. RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solution) …… 9
1.5.2. Imprégnation……... 10
1.5.3. SAS (Supercritical Anti-Solvent)……...… 10
1.5.4. ASES (Aerosol Solvent Extraction System)……... 10
1.5.5. PGSS et CriticalMix®……....… 10
1.6. Conclusions …… 11

Chapitre 2. Modélisation de la solubilité des solutés solides dans les fluides supercritique

2.1. Introduction …….. 12
2.2. Modélisation par les modèles semi-empirique ……... 12
2.2.1. Modèle de Chrastil …… 12
2.2.2. Modèle de Adachi et Lu ……..12
2.2.3. Modèle de del Valle et Aguilira ……13

2.2.4. Modèle de Kumar et Johnston ……...13
2.2.5. Modèle de Bartle ……14
2.2.6. Modèle de Yu ……15
2.2.7. Modèle de Gordillo ……15
2.2.8. Modèle de Mendez-Santiago et Teja …….. 15
2.2.9. Modèle de Sung et Shin (1999) (SS) …….. 16
2.2.10. Modèle de Jouyban ……... 17
2.2.11. Modèle de Sparks ……. 17
2.2.12. Modèle de Garlapati et Madras (2009) (GM1) …… 18
2.2.13. Modèle de Garlapati et Madras (2010) (GM2) …… 18
2.2.14. Modèle de Jafari Nedjad et al. (2010) (NJ) ……. 18
2.2.15. Modèle de Ch et Madras (2010) (ChM) …….. 19
2.2.16. Modèle de Bian et al. (2011) (BDT) …… 19
2.3. Ajustement des paramètres …….. 19
2.3.1. Optimisation par les méthodes classique ……... 20
2.3.2. Optimisation par les méthodes d'intelligences Artificielle …… 22
2.3.2.1. Algorithme génétique …… 22
2.3.2.2. Optimisation Par Essaims de Particule …….. 25
2.3.2.2.2. Notion de voisinage ……. 26
2.3.2.2.3. L'algorithme OEP …… 26
2.3.3. Optimisation hybride …… 29

Chapitre 3. RESULTATS ET INTERPRETATIONS

3.1. Introduction …….. 31

3.2. Élaboration de la base de données ……... 31

3.2.1. Introduction …… 31

3.2.2. Structure de la base de données ……..... 31

3.3. L'algorithme de l'ajustement des paramètres ……... 33

3.4. Proposition d'un nouveau modèle ……..... 33

3.5. Résultats ……. 34

3.5.1 Tableau comparatif de l'erreur relative absolue moyenne …… 34

3.5.2 Comparaison en termes de diagrammes de dispersions ……..... 36

3.5.3 Comparaison globale en termes d'erreur absolue et relative moyenne…41

3.6. Interprétations ……. 44

3.7. Conclusion ……... 47

Conclusion générale ……. 48

Références bibliographiques ……... 50

Annexes

Liste des Abréviations

Abréviation	Signification
AG	**A**lgorithme **G**énétique
AL	Modèle basé sur la densité de **A**dachi et **L**u
API	**I**ngrédients de **P**rincipe **A**ctifs
ASES	**A**erosol **S**olvent **E**xtraction **S**ystem
BDT	Modèle basé sur la densité de **B**ian et al
BR	Modèle basé sur la densité de **B**artle
CH	Modèle basé sur la densité de **Ch**rastil
ChM	Modèle basé sur la densité de **Ch** et **M**adras
CO_2-SC	Dioxyde de carbone supercritique
dVA	Modèle basé sur la densité de **d**el **V**alle et **A**guilira
EAM	**E**rreur Absolue **M**oyenne
EAR	**E**rreur **A**bsolue **R**elative
EdE	**E**quation **d'E**tat
ERAM	**E**rreur **R**elative **A**bsolue **M**oyenne
GM1	Modèle basé sur la densité de **G**arlapati et **M**adras(2009)
GM2	Modèle basé sur la densité de **G**arlapati et **M**adras(2010)
GO	Modèle basé sur la densité de **Go**rdillo

JB	Modèle basé sur la densité de **J**ouyban
KJ	Modèle basé sur la densité de **K**umar et **J**ohnston
MT	Modèle basé sur la densité de **M**endez-Santiago et **T**eja
NJ	Modèle basé sur la densité de **J**afari **N**edjad
PA	**P**rincipe **A**ctif
PGSS	**P**article generation from **G**as **S**aturated **S**olutions
PSO	**P**article **S**warm Optimization
RESS	**R**apid **E**xpansion of **S**upercritical **S**olution
SAS	**S**upercritical **A**nti-**S**olvent
SC	**S**upercritique
SCFs	**F**luides **S**upercritique
SEDS	**S**olution **E**nhanced **D**ispersion by **S**upercritical fluid
SFE	**S**upercritical **F**luid **E**xtraction
SP	Modèle basé sur la densité de **Sp**arks
SS	Modèle basé sur la densité de **S**ung et **S**hin
YU	Modèle basé sur la densité de **Yu**

Nomenclature et Symboles

Lecture	Désignation	Unité
a	Paramètre ajustable des modèles empiriques	(-)
b	Paramètre ajustable des modèles empiriques	(-)
c	Paramètre ajustable des modèles empiriques	(-)
d	Paramètre ajustable des modèles empiriques	(-)
G	Paramètre ajustable des modèles empiriques	(-)
J	Paramètre ajustable des modèles empiriques	(-)
k	Paramètre ajustable des modèles empiriques	(-)
M	Paramètre ajustable des modèles empiriques	(-)
M_{w1}	Masse moléculaire de CO_2	g/mole
M_{w2}	Masse moléculaire de soluté	g/mole
NC	Nombre de composés	(-)
P	Pression	bar
P_c	Pression critique	bar
P_{tp}	Le point triple correspond à un couple de Pression	bar
T	Température absolue	K°
T_c	Température critique	K°
T_{tp}	Le point triple correspond à un couple de température	K°
C_2	la Solubilité	g / litre

Y_2	la Solubilité en Fraction molaire	(-)

Lettres Grecques

Lecture	**Désignation**	**Unité**
ρ	Masse volumique	Kg. m^{-3}
Φ_1	Coefficient de fugacité du solvant	(-)

Exposants

Lecture	**Désignation**
cal	Calculée
exp	Expérimental
S_C	Supercritique

Indice

Lecture	**Désignation**
c	Critique

Liste des figures

Figure	Titre de la figure	Page
	Introduction	
Figure 1	Évolution du nombre de travaux publiés sur les équilibres de phases à pressions élevées.	2
Figure 2	Quelques caractéristiques des travaux publiés des systèmes étudiés sur les équilibres de phases à pressions élevées.	3
	Chapitre 1	
Figure 1.1	Cagniard de La Tour	5
Figure 1.2	Diagramme de phase d'un composé pur	6
Figure 1.3	Cellule d'équilibre liquide-vapeur évoluant vers l'état supercritique	6
Figure 1.4	Diagramme de phase du CO_2	8
	Chapitre 2	
Figure 2.1	l'organigramme de l'Algorithme Génétique	24
Figure 2.2	Déplacement d'une particule dans l'optimisation par essaim particulaire	25
Figure 2.3	Différents types de topologie pour un essaim particulaires	26
	Chapitre 3	
Figure 3.1	Diagrammes de dispersions des modèles : (a) CH et (b) AL	37
Figure 3.2	Diagrammes de dispersions des modèles : (a) DVA et (b) KJ	37
Figure 3.3	Diagrammes de dispersions des modèles : (a) BR et (b) YU	38

Figure 3.4	Diagrammes de dispersions des modèles : (a) GO et(b) MT.	38
Figure 3.5	Diagrammes de dispersions des modèles : (a) SS et (b) JB.	39
Figure 3.6	Diagrammes de dispersions des modèles : (a) SP et (b) GM1.	39
Figure 3.7	Diagrammes de dispersions des modèles : (a) GM2 et (b) NJ.	40
Figure 3.8	Diagrammes de dispersions des modèles : (a) ChM et (b) BDT	40
Figure 3.9	Diagrammes de dispersions du modèle proposé.	41
Figure 3.10	Histogramme de l'ERAM(%) en fonction des modèles de corrélation	42
Figure 3.11	Histogramme de EAM en fonction des modèles de corrélation	43
Figure 3.12	Histogramme de MaxEAM en fonction des modèles de corrélation	43
Figure 3.13	Résultats de Bian et al. (2011)	44
Figure 3.14	Répartition des meilleures corrélations obtenues pour 73 composés (environ 80% des composés de la base de données) sur les cinq meilleures modèles.	46

Liste des tableaux

Numéro	Titre du tableau	Page
	Chapitre 1	
Tableau 1.1	Comparaison des propriétés d'un gaz, d'un fluide supercritique et d'un liquide	7
	Chapitre 3	
Tableau 3.1	les données expérimentales (Température, Pression, densité et la solubilité) de Simvastatine	32
Tableau 3.2	Résultats de l'ajustement des paramètres des modèles étudiés et comparaison des ERAM (%) obtenues par ces modèles semi-empiriques pour le système de Simvastatine-CO_2SC.	35
Tableau 3.3	Résultats de l'ajustement des paramètres des modèles étudiés et comparaison des ERAM (%) obtenues par ces modèles semi-empiriques pour le système de Cefixime Trihydrate-CO_2SC.	35
Tableau 3.4	Résultats de calcule des erreurs globales EAM, MaxEAM et ERAM (%) de tous les composés pour chaque modèle.	42
Tableau 3.5	Répartition de 73 composés (environ 80% des composés de la base de données) sur les cinq meilleures modèles.	47
Tableau 3.6	L'influence de nombre des paramètres ajustables sur l'ERAM	
	Annexe	
Tableau 1	Source et domaine des données des composés utilisés pour la modélisation par les modèles semi empiriques.	1

Tableau 2	ERAM (%) de 93 composés obtenue par tous les modèles semi-empiriques optimisés et comparaison de la moyenne de chaque modèle.	1

Introduction Générale

Le génie des procédés est constamment en face de défis de recherche et de développement de nouvelles technologies pour répondre d'une part aux exigences de la concurrence économique et d'autre part pour se conformer avec une législation, de plus en plus stricte, en matière de santé publique et de la protection de l'environnement. Autrement dit, des procédés "propres" hautement sélectifs, économiques et respectueux de l'environnement. Dans les produits pour des applications médicales et pharmaceutiques, la présence de solvants organiques résiduels est rigoureusement contrôlée par une réglementation internationale de sécurité. C'est ainsi que l'industrie pharmaceutique, par exemple, est continuellement à la recherche de nouvelles alternatives aux procédés existants pour la synthèse et la séparation des produits pharmaceutiques. Une des technologies qui a suscitée un intérêt particulier dans les deux dernières décennies est la technologie des fluides supercritiques. En plus des articles qui passent en revue le progrès de cette technologie (Lucien et Foster (2000), Marr et Gamse (2000), Hauthal (2001), Jung et Perrut (2001), Fages et al. (2003), Reverchon et Adami (2006), Brahimi et Ranjbaria (2007), Pasqueli et al. (2008), Martin et Cocero (2008)), le journal des fluides supercritiques "The Journal of Spercritical Fluids" a réservé une édition (**Volume 47, Issue 3, Pages 333-636 (January 2009))** sur l'état de l'art et les perspectives de la technologie des fluides supercritiques (Kiran et al. (2009)).

Les applications de cette technologie touchent les industries agro-alimentaires, pharmaceutique, cosmétique, synthèse organique, nucléaire et le traitement des déchets. En matière de procédés elle est appliquée manifestement pour l'extraction et le fractionnement, la réaction chimique, le traitement des solides, l'imprégnation, la micronisation et l'encapsulation. Diverses applications, connues par des acronymes, sont familiers maintenant dans le jargon de la technologie des fluides supercritiques, tels que SFE (Supercrtical Fluid Extraction) l'extraction par fluide supercritique, RESS (Rapid Expansion Supercrtitical Solution) détente rapide de solution supercritique, SAS (Supercritical Anti Solvent) effet anti-solvant de fluide supercritique, ASES (Aerosol Solvent Extraction System) système d'extraction par solvant aérosol, SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluid) dispersion améliorée d'une solution par fluide supercritique, PGSS (Particle generation from Gas Saturated Solutions) formation de particule à partir de solution saturée de gaz. Ces techniques sont conduites à pressions élevées et utilisent généralement le dioxyde de carbone, pour les divers avantages qu'il possède, comme fluide supercritique (Mukhopadhyay (2000), Sun (2002)).

Qu'il s'agisse d'une utilisation du fluide supercritique comme solvant dans les opérations d'extraction, ou en tant que milieu réactionnel ou comme producteur de micron ou nano particules, la connaissance de la solubilité des composés dans le fluide supercritique est essentielle dans la détermination des conditions d'exploitation appropriées. A la lumière de ce fait, plusieurs études ont examiné l'effet de différents paramètres sur la solubilité des différents composés et rapporté les solubilités expérimentales mesurées des composés à l'aide de différentes méthodes dynamiques ou statiques. Des revues de la littérature, relatives aux équilibres de phases à pressions élevées, ont été publiées par plusieurs auteurs, couvrant parfois des périodes spécifiques : Knapp et al. (1981) pour la période 1900-1980 ; Fornari et al. (1990) pour la période 1978-1987 ; Bruner et Dohrn (1995) pour la période 1988-1993 ; Christov et Dohrn (2002) pour la période 1994-1999; Dohrn et al. (2010) pour la période 2000-2004, Fonseca et al. (2011) pour la période 2005-2008 dans leur revue citent le nombre d'articles publiés dans les principaux journaux dans le domaine: Journal of Chemical Engineering Data, Fluid Phase Equilibria et Journal of Supercritical Fluids. La figure 1 montre l'évolution de nombre d'articles publiés sur les équilibres de phases à pression élevée par périodes. Parmi ces travaux un nombre important concerne la solubilité de solutés solides dans le dioxyde de carbone supercritique. La figure 2 montre quelques caractéristiques des systèmes étudiés dans ces travaux publiés sur les équilibres de phases à pressions élevées. Parmi les systèmes binaires et ternaires étudiés le dioxyde de carbone figure comme constituant du mélange dans un nombre important de systèmes.

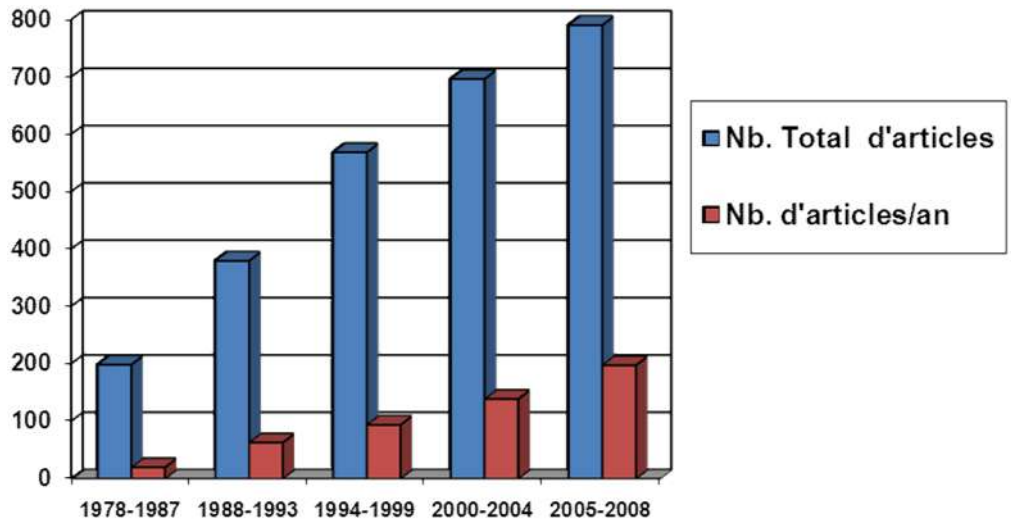


Figure 1 : Évolution du nombre de travaux publiés sur les équilibres de phases à pressions élevées.

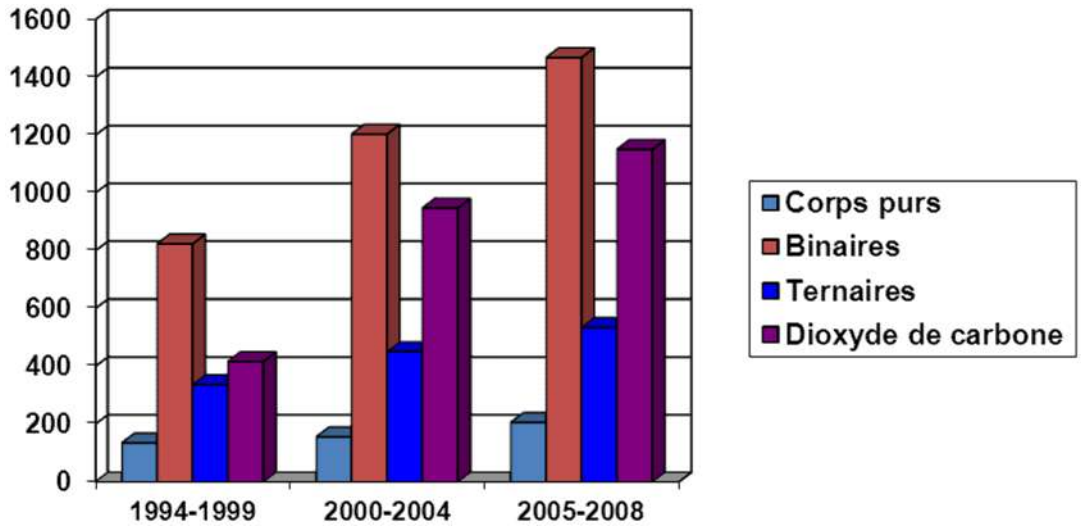


Figure 2 : Quelques caractéristiques des travaux publiés des systèmes étudiés sur les équilibres de phases à pressions élevées.

En outre, ces procédés concernent très souvent la production ou le traitement de nouveaux composés. La connaissance de leurs propriétés physiques et thermodynamiques ainsi que leur comportement de phase est d'une importance fondamentale pour la synthèse, l'analyse, l'optimisation, le contrôle et l'exploitation de ces procédés. Cette connaissance implique les mesures expérimentales des différentes propriétés physiques et les équilibres de phases, l'élaboration de protocoles expérimentaux et des tests de conformité. Toutes ces procédures sont coûteuses, laborieuses et nécessitent généralement une expertise et des équipements pas toujours disponibles. C'est ainsi que la modélisation dans le but de corrélation et/ou la prédiction des ces propriétés a été depuis longtemps et reste encore un sujet d'intérêt non seulement du point de vue purement académique mais aussi du point de vue économique et pratique.

Afin de développer une technologie de fluides supercritiques, les propriétés du mélange doivent être déterminées en premier lieu. La plus importante de ces propriétés est la solubilité du soluté dans le fluide supercritiques dans les conditions d'exploitation. Pour la bonne conception des processus de fluide supercritique, une description quantitative précise de solubilité du mélange supercritique est très essentielle. Cette tache est généralement réalisée à l'aide des équations d'état (EdE). L'EdE de Peng-Robinson a été le plus largement utilisé entre les différentes EdE disponibles pour corréler les données expérimentales de solubilité de solutés solides dans un fluide supercritique. La prédiction et la corrélation des données de solubilité par les EdE est cependant difficile et pas très précise, même pour les systèmes simples. En plus, ces équations exigent des méthodes computationnelles robustes et la connaissance de plusieurs propriétés comme la pression de sublimation du soluté solide, son volume molaire, sa température critique, sa pression critique et

parfois des paramètres moléculaires. Ces propriétés pour des produits pharmaceutiques sont rares dans la littérature. En absence de ces propriétés des méthodes de contribution de groupes sont d'habitude utilisées pour estimer ces propriétés engendrant des incertitudes supplémentaires dans l'utilisation de ces équations.

En raison de ces limites que présente la modélisation par les EdE, comme une alternative, des modèles semi-empiriques sont appliqués pour corréler et prédire la solubilité de solutés solides dans le dioxyde de carbone supercritique (CO_2-SC). Ces modèles corrèlent des données de solubilité expérimentales en se basant sur la densité du solvant supercritique et sur la température du système binaire et n'exigent aucune propriété de solide pur. L'inconvénient principal de cette représentation simple est le caractère semi-empirique, et la nécessité de données expérimentales. Plusieurs modèles semi-empiriques ont été présentées par des auteurs différents, utilisant de trois à six paramètres ajustables. Chacun d'entre eux est généralement une modification d'un modèle précédent. Bien que des études comparatives des différents modèles ont été réalisées, ces études restent limitées en terme de systèmes étudiés et en terme de modèles comparés afin d'arriver a des conclusions convaincantes concernant le meilleur modèle ainsi que l'influence du nombre de paramètres ajustables sur la qualité de corrélation de ces modèles.

Le présent travail a pour objectif la réalisation d'une étude comparative des différents modèles semi-empiriques proposés dans les trois dernières décennies sur une base de données la plus exhaustive possible. Les résultats de l'étude seront utilisés, éventuellement pour la proposition d'un modèle améliorant la qualité de corrélation de la solubilité de solutés solides dans le CO_2-SC.

Ainsi nous avons organisé ce mémoire en trois chapitres:

Le premier chapitre concerne une généralité sur la technologie des fluides supercritiques, une description de la zone supercritique, ainsi que les propriétés des fluides supercritiques et quelques applications de cette technique.

Le deuxième chapitre est consacré à la modélisation de la solubilité des solutés solides dans les fluides supercritiques par les modèles semi-empirique, l'ajustement des paramètres et les différentes méthodes d'optimisation (classique, intelligence artificielle et hybride).

Le troisième chapitre est réservé à la partie expérimentale qui contient une description de la base de données élaborée, l'organigramme de l'ajustement des paramètres, puis nous présentons les résultats de la modélisation et leurs interprétations.

Nous terminons ce mémoire par les conclusions tirées de ce travail et les perspectives envisageables.

CHAPITRE 1

Généralités Sur Les Fluides Supercritiques

1. Les Fluides Supercritiques :

1.1. Introduction :

Le domaine SC et le fluide dans ces conditions de température et de pression sont caractérisés pour la première fois en 1822, suite aux travaux menés par le physicien Cagniard de La Tour.Ce dernier observe que, dans un espace clos, la séparation entre les phases liquide et gazeuse disparaît au-delà d'une certaine température et d'une certaine pression. Il définit alors le point critique, qui marque l'apparition d'un état intermédiaire entre le liquide et le gaz, appelé alors « état supercritique ».

Cette notion sera ensuite discutée, puisqu'il ne s'agit pas d'un état de la matière comme peuvent l'être le solide, le liquide ou le gaz. Il s'agit cependant d'une expression couramment utilisée dans le jargon scientifique ; nous essaierons de l'utiliser avec parcimonie et nous la mettrons entre guillemets lorsque nous souhaiterons évoquer ce fluide dans ces hautes pressions et températures. A noter que contrairement aux autres transitions de phases (liquide-gaz, liquide-solide ou solide-gaz), le passage dans le domaine SC ne s'accompagne pas d'une discontinuité des propriétés physico-chimiques du fluide.

1.2. Description de la zone supercritique :

Pour tout composé pur, il existe trois états thermodynamiques : état solide, état liquide et état gazeux. Les changements d'états sont progressifs et localisés et fonction de la pression et de la température. Comme le montre le diagramme de phase (Figure 1.2), tout corps pur possède des courbes d'équilibre qui décrivent ces changements d'état. Le point triple correspond à un couple de température et de pression donné (T_{tp} ; P_{tp}) pour un corps pur, et c'est dans ces conditions uniques que les trois états (liquide, solide et gaz) coexistent. La figure 1.3 montre une cellule d'équilibre liquide-vapeur à haute pression et son évolution à des conditions supercritiques, comme on peut le constater disparition du ménisque lorsque la température augmente et les densités des deux phases deviennent identiques.

Pour ce même corps pur, il existe un couple de température et de pression (T_c ; P_c) où la phase liquide et gazeuse ont la même densité, définissant ainsi un point particulier du diagramme, appelé le point critique. Au-delà de ce point, se situe le domaine SC de ce composé, où seule une phase existe. Il n'existe pas de changement d'état entre les phases gazeuse ou liquide et SC, la transition se fait de

manière continue et homogène (une phase n'apparaît pas localement dans une autre donc sans apparition de surface et donc de tension de surface), c'est pourquoi ces transitions sont matérialisées en pointillés dans le diagramme de phase.

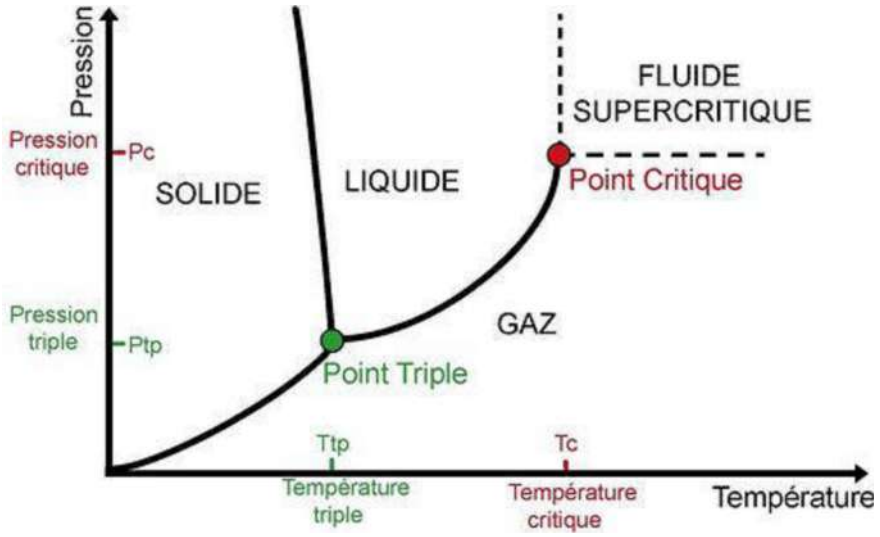


Figure 1.2 : Diagramme de phase d'un composé pur

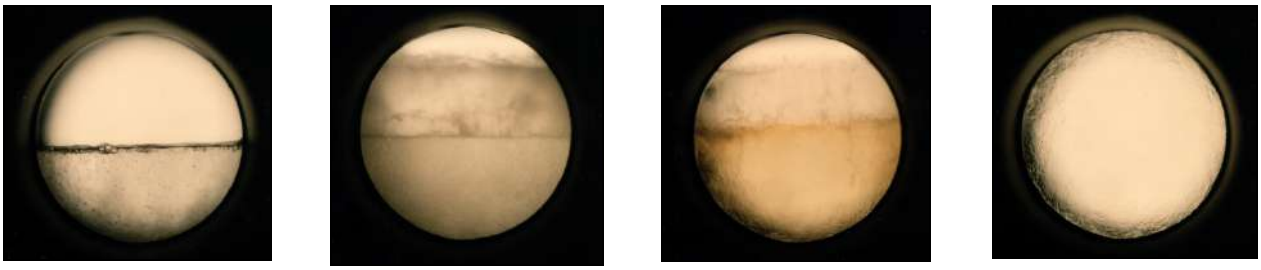


Figure 1.3 : Cellule d'équilibre liquide-vapeur évoluant vers l'état supercritique

1.3. Propriétés du fluide supercritique :

Dans les conditions SC, le fluide a des propriétés intermédiaires à celles d'un gaz et d'un liquide (Tableau 1.1). Les FSC possèdent une viscosité et une diffusivité proches des gaz, mais leur masse volumique les rapproche du liquide. Cette masse volumique élevée confère aux FSC la propriété d'être de bons solvants. Leur viscosité dynamique, proche de celle des gaz, favorise les transferts de matière. De plus, grâce à leur diffusivité plus élevée que celle des liquides ainsi que grâce à l'absence de tension de surface, ils ont une meilleure pénétration dans les milieux poreux.

Les FSC offrent la particularité d'avoir des propriétés ajustables non seulement par la température, mais aussi par la pression ; ceci leur a valu d'être qualifiés de solvants à « géométrie variable ». A température constante, une augmentation de la pression entraîne une augmentation de la masse volumique et donc une augmentation de leur pouvoir solvant.

L'influence de la température sur la solubilité du FSC est plus complexe que celle de la pression. Aux pressions élevées, quand le fluide est relativement incompressible, la solubilité augmente avec la température suivant ainsi l'augmentation de la tension de vapeur du soluté.
Par contre, à des pressions intermédiaires proches de la Pc, le fluide est hautement compressible et une faible augmentation de la température provoque une forte diminution de la masse volumique et donc une diminution de la solubilité du composé. Il peut être ainsi utilisé comme solvant à un moment donné et plus du tout à l'instant suivant, simplement en diminuant sa pression par exemple : l'étape de séparation solvant/produit est réduite à une détente, ce qui évite des purifications par distillations, extractions liquide-liquide ou autre procédé.

Tableau 1.1 : Comparaison des propriétés d'un gaz, d'un fluide supercritique et d'un liquide (ordres de grandeur)

	Masse Volumique (densité) ρ ($kg.m^{-3}$)	Viscosité μ (Pa.s)	Diffusivité D ($m^2.s^{-1}$)
Gaz 20°C ; 1 bar	$0.1 < \rho < 2$	$10^{-5} < \mu < 3.10^{-5}$	$10^{-5} < D < 4.10^{-5}$
Fluide Supercritique			
$T_c ; P_c$	$200 < \rho < 500$	$10^{-5} < \mu < 3.10^{-5}$	$10^{-8} < D < 10.10^{-8}$
$T_c ; 4P_c$	$400 < \rho < 900$	$3.10^{-5} < \mu < 9.10^{-5}$	2.10^{-8}
Liquide 20°C ; 1 bar	$600 < \rho < 1600$	$2.10^{-4} < \mu < 3.10^{-3}$	$2.10^{-10} < D < 2.10^{-9}$

En résumé, le FSC possède plusieurs avantages par rapport au liquide et est intéressant pour :

- Son grand coefficient de diffusion et son absence de tension de surface.
- Son faible coefficient de viscosité.
- Sa bonne capacité volumique.
- Sa bonne vitesse de dissolution.
- Sa solubilité, variable en modifiant la température ou la pression, ce qui facilite la récupération de la substance dissoute.
- Ses propriétés physiques adaptables par « simple » changement de pression et/ou de température.

1.4. Cas particulier du CO_2-SC :

Le CO_2 est utilisé couramment pour plusieurs raisons :

- Il est facile à manipuler dans ses conditions critiques puisque la T_c et la P_c sont relativement basses : P_c = 73,8 bar et T_c = 31,1°C (Figure 1.4), non inflammable, inodore, le plus souvent chimiquement inerte, non polluant et non toxique.
- Il est peu coûteux (peu cher à la fabrication et sans coût d'élimination comparativement aux solvants organiques).
- Il est disponible à une grande pureté.
- Il solubilise un grand nombre de solutés dans le domaine SC, la précipitation de ce soluté se fait ensuite par détente (retour du CO_2 à l'état gazeux) d'où l'absence de solvant résiduel à la fin du traitement et la récupération facile du CO_2.
- Il présente un grand pouvoir de diffusion ainsi qu'une densité proche du liquide dans le domaine SC.

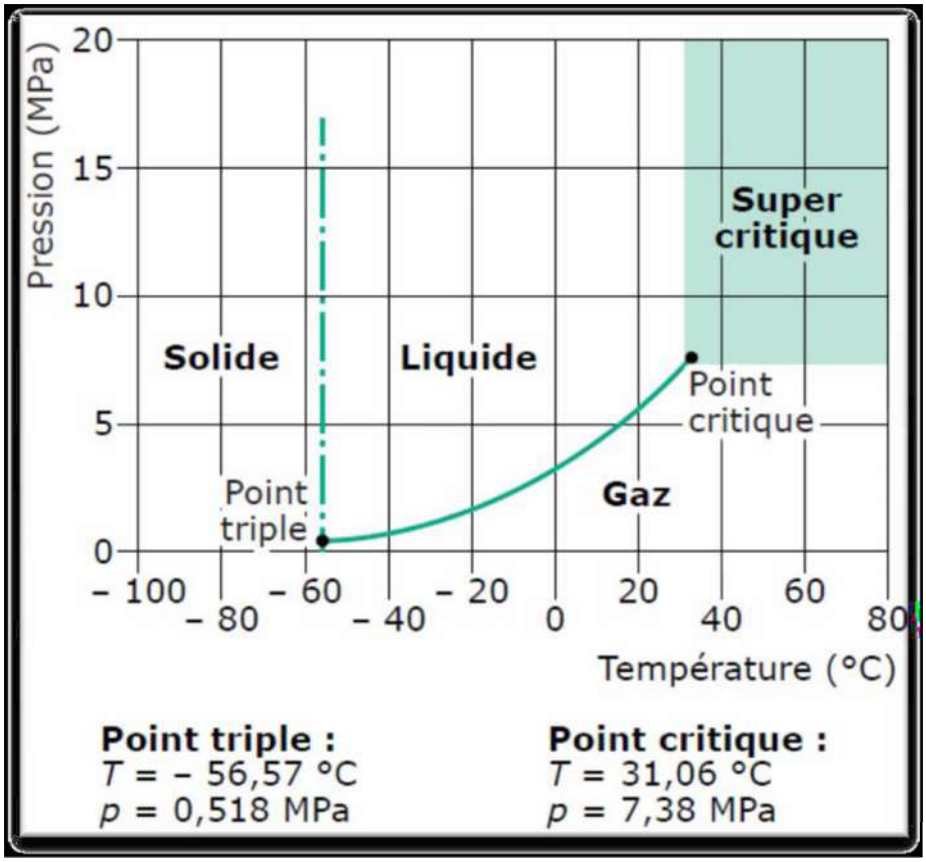


Figure 1.4 : Diagramme de phase du CO_2

Dans le cas où on souhaite solubiliser un composé polaire dans le CO_2-SC apolaire, on peut ajouter un co-solvant polaire (ex : l'éthanol) afin de modifier le pouvoir solvant de la phase SC et ainsi de rendre la solubilisation possible.

1.5. Les applications des fluides supercritiques:

Les fluides supercritiques sont utilisés pour remplacer les solvants traditionnels organiques dans de nombreuses de réactions (hydrogénation, oxydation, métathèse, ...).

Une autre des grandes applications des fluides supercritiques est l'extraction. Ainsi, à la fin des années 70, 150 ans après la première mise en évidence des fluides supercritiques, débute la première application industrielle : la décaféinassions du café. L'extraction supercritique est aujourd'hui essentiellement utilisée dans le domaine alimentaire et pharmaceutique où l'élimination des solvants organiques classiques est le plus critique. Il est ainsi utilisé pour l'extraction d'arômes comme la baie rose, le gingembre, la vanille ou le houblon ou l'extraction de principe actifs des plantes (M. Perrut 1999).

Une autre utilisation de plus en plus développée est la chromatographie par fluide supercritique. La grande diffusivité, la faible viscosité et la faible tension de surface sont ici très avantageuses pour permettre des grands débits de composants comparés à la chromatographie liquide classique. La récupération des produits finaux est aussi facilitée et l'analyse de produits qui ne peuvent être vaporisés en chromatographie gazeuse est rendue possible.

Enfin, une dernière application en plein essor est l'utilisation des fluides supercritiques dans les procédés de mise en forme de polymères et dans la production de particules. Ces deux dernières seront développées ultérieurement.

Le développement des applications de mise en forme de polymères à partir de CO_2-SC a nécessité l'étude de ces mélanges binaires afin de mieux maîtriser la solubilité et la diffusivité du fluide dans le polymère et son impact sur les propriétés du binaire en termes notamment de rhéologie. C'est cette étude de binaire que nous allons détailler maintenant (Common (2011)), ces applications sont :

1.5.1. Détente rapide de solution supercritique RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solution)

Cette méthode s'apparente au spray-drying puisqu'il s'agit de l'atomisation d'une solution de FSC contenant le matériau d'enrobage et le PA. Cette solution est nébulisée dans un milieu de pression inférieure au point critique, entraînant l'expansion brutale du fluide se trouvant initialement à «l'état SC» et la précipitation des solutés sous forme de microsphères. En effet, nous avons vu précédemment que grâce aux propriétés du FSC, une forte diminution de la densité du solvant peut être obtenue par un léger changement de pression, donnant lieu à une forte diminution de la solubilité des composés initialement dissous. Le procédé RESS est donc utilisé pour l'encapsulation de PA par co-précipitation d'un polymère et d'un PA ce qui permet de former en une seule étape des

microsphères. Ce procédé, simple d'utilisation, est potentiellement utilisable avec tout type de substance et peut servir à fabriquer des systèmes à libération contrôlée. L'inconvénient de cette méthode serait qu'il faut disposer de PA et de polymères très solubles dans le FSC, ce qui est rarement le cas puisque la plupart des polymères sont peu solubles dans le FSC. On peut cependant améliorer la solubilité d'un polymère dans le FSC par ajout d'un cosolvant.

1.5.2. Imprégnation :

Consiste à charger de matière active des particules de polymère préformées. La première phase de ce procédé consiste à augmenter la porosité des particules par gonflement du polymère exposé au fluide SC. Puis, du FSC contenant le PA est introduit entraînant le transfert de ce dernier vers la phase polymère. Enfin, le FSC est évacué de manière progressive provoquant le piégeage du PA à l'intérieur des particules. Cette technique est intéressante de par le fait qu'elle se déroule à température ambiante et permet un contrôle précis de la taille étant donné que les particules sont préparées avant d'être chargées en PA.

1.5.3. SAS (Supercritical Anti-Solvent) :

Une fois que le FSC est additionné au PA et au matériau d'enrobage en solution, il est maintenu à haute pression puis détendu, ce qui conduit à la sursaturation de la solution et à la précipitation du soluté. Ce procédé n'est pas approprié pour l'encapsulation d'ingrédients solubles dans l'eau car l'eau est faiblement soluble dans les FSC.

1.5.4. ASES (Aerosol Solvent Extraction System) :

Ce procédé consiste à dissoudre et/ou disperser le matériau enrobant et le PA dans un solvant organique puis à atomiser l'ensemble dans une colonne où circule le FSC. Une extraction rapide du solvant que l'atomisation a dispersé sous forme de gouttelettes dans le FSC est alors observée, précipitant le matériau d'enrobage sur le PA et entraînant l'encapsulation.

1.5.5. PGSS (Particule Generation from Supercritical Solution):

Le procédé PGSS (Particule Generation from Supercritical Solution) est particulièrement adapté pour encapsuler des produits sensibles tels que les protéines. Il a permis aussi de travailler sur l'insuline, la calcitonine ou la RNase avec une perte d'activité fonctionnelle et d'intégrité structurale minimales.

La technologie CriticalMix® utilise le CO_2-SC pour encapsuler des médicaments dans une matrice biodégradable (des polymères biocompatibles) dans le but d'obtenir des médicaments à

libération prolongée. Elle emploie la technique PGSS : le polymère et le PA sont conduits avec du CO_2 dans une enceinte chauffée et pressurisée. La liquéfaction du polymère par le CO_2-SC permet le mélange du PA dans le polymère. L'ensemble est ensuite dépressurisé à travers une buse et le polymère se solidifie en piégeant le PA, formant des microparticules homogènes de PA et de matrice. Ce procédé se fait en une seule et fonctionne à des températures ambiantes. Il est donc adapté à l'encapsulation de PA labiles, comme les protéines. Les protéines peuvent être encapsulées avec un taux d'encapsulation de 100 %.

Aucune dégradation ni d'agglomération et aucun effet sur les structures secondaires et tertiaires des protéines. Enfin, le PA et le matériau d'enrobage ne doivent pas être solubles dans le FSC (Mathieu (2012)).

1.6. Conclusion

La revue de la littérature montre que la technologie des fluides supercritiques n'a pas cessé d'évoluer proposant plusieurs procédés utiles pour l'industrie pharmaceutique. Le point crucial dans toutes les technologies à base de fluide supercritique, notamment l'ingénierie des particules pharmaceutiques, est la connaissance de la solubilité des composés dans le fluide supercritique à différentes températures et pressions. À cet égard, de nombreux chercheurs et analystes de laboratoire ont mesuré et rapporté solubilité à l'équilibre de différentes substances dans les fluides supercritiques en particulier le dioxyde de carbone dans un large domaine de température et de pression.

Étant donné que la mesure de la solubilité de tous les composés dans le dioxyde de carbone supercritique dans de larges gammes de température et de pression est impossible, les modèles de prédiction et de corrélation de la solubilité des composés ont été largement utilisés au cours des deux dernières décennies.

CHAPITRE 2

Modélisation de la Solubilité des Solutés Solides dans les Fluides Supercritiques

2.1. Introduction :

La technologie des fluides supercritiques propose aujourd'hui au monde industriel en général et à l'industrie pharmaceutique en particulier, une vaste gamme de procédés dans des secteurs d'application très diversifiés. Ceci est expliqué par le nombre de plus en plus croissant de travaux publiés rapportant les mesures expérimentales de la solubilité des produits pharmaceutiques dans le CO_2 supercritique (CO_2SC) et leur modélisation dans le but de prédiction et/ou de corrélation. Ce chapitre rapporte l'évolution de la modélisation semi-empirique de la solubilité de solutés solides dans les fluides supercritiques.

2.2. Modélisation par les modèles semi-empirique :

2.2.1 Modèle de Chrastil :

Le modèle de Chrastil (1982) (CH), est le premier modèle basé sur la densité du solvant à être proposé. Il est basé sur la théorie qui suppose qu'à l'équilibre un complexe de solvato est formé par association du soluté dissous et k molécules du solvant (k est le nombre d'association). La théorie de Chrastil a mené au développement d'un modèle qui relie la solubilité du corps dissous et la densité du solvant pur.(Si Moussa(2010)).

Cette relation est exprimée par l'équation :

$$\ln y_2 = a_0 + a_1 \ln \rho_1 + \frac{a_2}{T} \qquad \textbf{(2.1)}$$

y_2 la solubilité en fraction molaire du soluté solide, ρ_1 la densité du solvant supercritique, T la température absolue, a_0, a_1 et a_2 les paramètres ajustables du modèle. Le paramètre a_1 est équivalent au nombre d'association, tandis que le paramètre a_2 multiplié par la constante universelle des gaz R représente approximativement la chaleur totale de la réaction qui est la somme de la chaleur de dissolution et de la chaleur de vaporisation ($\Delta H_{totale} = -a_2 R$).

2.2.2 Modèle d'Adachi et Lu :

Adachi et Lu (1983) (AL) ont modifié l'équation de Chrastil pour améliorer la modélisation de la solubilité de triglycérides. Il faut noter que dans les modèles de Chrastil et de del Valle et Aguilera

le nombre d'association est supposé constant et indépendant de la densité ou de la température. Adachi et Lu (1983) ont changé le nombre d'association en polynôme de second ordre de la densité du fluide supercritique (Si Moussa(2010))

Ils ont proposé l'équation :

$$\ln y_2 = a_0 + (a_1 + a_2\rho_1 + a_3\rho_1^2)\ln\rho_1 + \frac{a_4}{T} \qquad \textbf{(2.2)}$$

Ils ont constaté qu'en employant (2.2) au lieu (2.1) une réduction significative de l'erreur entre la solubilité expérimentale et calculée a pu être réalisée pour quelques systèmes.

2.2.3 Modèle de del Valle et Aguilira :

En étudiant la solubilité d'huiles végétales dans le CO_2 supercritique, del Valle et Aguilera (1988) (dVA) ont trouvé que lorsque des valeurs de ($a_0 + a_2/T$) de l'équation (2.3) pour une série d'isothermes sont tracés en fonction $\frac{1}{T}$ une ligne droite est obtenu. La pente de cette ligne serait équivalente à la constante a_2 de (2.2) qui, comme précédemment mentionné, est une fonction des enthalpies de dissolution et de la vaporisation du corps dissous. Pour tenir compte du changement de l'enthalpie de la vaporisation avec la température, ils ont proposé la modification suivante à l'équation de Chrastil:

$$\ln y_2 = a_0 + a_1\ln\rho_1 + \frac{a_2}{T} + \frac{a_3}{T^2} \qquad \textbf{(2.3)}$$

2.2.4 Modèle de Kumar et Johnston :

Le modèle de Kumar et Johnston (1988) (KJ) provient de leur observation que la relation qui existe entre le logarithme de la solubilité (lny_2) et le logarithme la densité $(ln\rho_1)$ et dans certains cas entre le logarithme de la solubilité (lny_2) et la densité (ρ_1) dépendent du système et ni l'une ni l'autre ne peut être généralisée. Ainsi leur modèle se présente sous la forme suivante:

$$\ln y_2 = a_0 + a_1\rho_1 + \frac{a_2}{T} \qquad \textbf{(2.4)}$$

De même, le paramètre a_2 est lié à la chaleur totale de la réaction qui est la somme de la chaleur de dissolution et de la chaleur de vaporisation ($\Delta H_{totale} = -a_2R$).

2.2.5 Modèle de Bartle et al. :

Bartle et al. (1991) (BR) ont proposé un nouveau modèle empirique pour décrire la relation entre la solubilité et la densité du solvant supercritique. Ils ont noté qu'une expression linéaire pourrait exister entre le facteur d'amélioration de la solubilité (E) du soluté dissous et la densité du solvant comme suit :

$$\ln E = k_0 + k_1 \rho_1 \qquad \textbf{(2.5)}$$

Le facteur d'amélioration E qui représente le rapport de la solubilité réelle sur la solubilité idéale est défini comme :

$$E = y_2 P / P_2^{sub} \qquad \textbf{(2.6)}$$

Où P_2^{sub} est la pression de sublimation du soluté solide. Les paramètres k_0 et k_1 du modèle sont obtenus par régression des données expérimentales. Selon ces auteurs, ce formalisme permet la corrélation de la solubilité de corps dissous aux différentes températures par une seule équation simple. Cependant, l'équation ci-dessus est strictement limitée aux systèmes pour lesquels la pression de sublimation de corps dissous est disponible. Pour cette raison, Bartle et al. ont reformulé (2.6) en introduisant une pression de référence, P^{ref}, de 1 bar et d'une densité de référence, ρ_1^{ref}, de 700 kg/m^3. Cette dernière a été choisie puisque elle figure habituellement dans le domaine des données expérimentales à toutes les températures. En appliquant la définition du facteur d'amélioration de l'équation (2.5) et la relation $\ln P_2^{sub} = A + B / T$ pour la pression de sublimation, le modèle de Bartle et al. s'écrit :

$$\ln \frac{y_2 P}{P^{ref}} = a_0 + a_1(\rho_1 - \rho_1^{ref}) + \frac{a_2}{T} \qquad \textbf{(2.7)}$$

Dans ce modèle, le paramètre a_2 peut être directement utilisé pour estimer la chaleur de vaporisation du corps dissous ($\Delta H^{vap} = -a_2 . R$). Basé sur les valeurs de ΔH^{vap} et la l'enthalpie totale de la réaction, les enthalpies de dissolution peuvent être calculées pour chaque système soluté solide/solvant.

2.2.6 Modèle de Yu :

Yu et al. (1994) (YU) ont proposé un autre modèle empirique qui relie sous une forme implicite la solubilité à la température et la pression:

$$y_2 = c_0 + c_1 P + c_2 P^2 + c_3 PT\,(1 - y_2) + c_4 T + c_5 T^2 \qquad \textbf{(2.8)}$$

Les paramètres c_0 à c_5 sont obtenus par régression des données expérimentales.
Le terme $(1-y_2)$ représente la fraction molaire du solvant. Ce modèle utilise une fonction de la variable dépendante (y_2) comme variable indépendante.Ceci signifie qu'afin de calculer (y_2) à une température et une pression données, on devrait connaître la valeur de (y_2). Un calcul itératif alors s'impose.

2.2.7 Modèle de Gordillo et al. :

Le modèle empirique de Gordillo et al. (1999) (GO) est presque identique à celui de Yu et al. :

$$\ln y_2 \approx d_0 + d_1 P + d_2 P^2 + d_3 PT + d_4 T + d_5 T^2 \qquad \textbf{(2.9)}$$

Les constantes d_0 à d_5 sont les paramètres ajustables du modèle. Les auteurs du modèle ont signalé la supériorité de leur modèle par rapport aux modèles de Chrastil, Valle et Aguilira et Yu et al. pour la corrélation des données expérimentales de la solubilité de la *pénicilline G* dans le CO_2 supercritique..

2.2.8 Modèle de Mendez-Santiago et Teja :

Le modèle proposé par Méndez-Santiago et Teja (1999) (MT) est basé sur la théorie des solutions diluées pour laquelle le facteur d'amélioration est une fonction de la densité du solvant. Le modèle est exprimé par l'équation :

$$T \ln E = A + B\rho_1 \qquad \textbf{(2.10)}$$

Les constantes A et B sont les paramètres ajustables à partir données expérimentales. L'équation de Méndez-Santiago et Teja est en fait une abréviation de l'expression donnée par Harvey (1990) :

$$T \ln E = -[A + B(\rho_1 - \rho_{c,1})] + \frac{V_2 (P - P_2^{sub})}{R} - T \ln \varphi_1 \qquad \textbf{(2.11)}$$

Où $\rho_{c,1}$ est la densité critique du solvant, V_2 est le volume molaire du soluté solide et φ_1 est le coefficient de fugacité du solvant. Bien que Harvey (1990) a mentionné que le tracé de $T \ln E = f(\rho_1)$ devrait aboutir à une droite si les deux derniers termes de son équation sont négligés, il n'a, cependant, pas testé la validité de cette approximation contre des données expérimentales. Méndez-Santiago et Teja ont constaté la dominance du premier terme et ils ont montré que les constantes *A* et *B* sont indépendantes de la température de telle sorte que les données de solubilité à différentes températures se situent sur une ligne droite en accord avec l'équation (2.10). Par conséquent, les auteurs du modèle l'ont proposé comme un excellent test d'uniformité des données de la solubilité pour différentes isothermes.

Bien que Méndez-Santiago et Teja n'ont signalé aucune limite supérieure pour la densité dans l'Eq. (2.11) en termes de comportement linéaire, ils ont noté une limite pour les faibles densités égale environ à 0.5 la densité critique du solvant. Dans beaucoup de cas, la pression de sublimation du solide n'est pas disponible, pour cela Méndez-Santiago et Teja (1999) ont proposé une autre équation pour les cas ou la pression de sublimation est inconnue. Ce modèle est obtenu en substituant la pression de sublimation du soluté solide par une expression à deux constantes du type Clausius–Clapeyron pour la pression de vapeur et qui conduit à l'expression :

$$T \ln y_2 P = A' + B' \rho_1 + C' T \qquad \textbf{(2.12)}$$

Où $A', B' et C'$ sont les constantes ajustables par régression des données expérimentales.

2.2.9 Modèle de Sung et Shim:

Sung et Shim (1999) (SS) ont montré que la température effectue sur la solubilité et indiqué que dans le journal de rondin déterminent les isothermes de solubilité était linéaire mais leurs pentes diminuaient avec température. donc ils ont modifié le modèle de KJ contenant température des effets dans une autre forme) comme suivent :

$$\ln y_2 = \left(C_0 + \frac{C_1}{T}\right) \ln \rho_1 + \frac{C_2}{T} + C_3 \qquad \textbf{(2.13)}$$

Les paramètres C_0 à C_3 sont obtenus par régression des données expérimentales

2.2.10 : Modèle de Jouyban et al.:

Après avoir passé en revue la littérature sur les données expérimentales de la solubilité des solutés solides dans les fluides supercritiques et les modèles existants Jouyban et al. (2002) (JB) ont constaté : *(a)* la relation non linéaire entre le logarithme de la solubilité et pression en conditions isothermes, *(b)* la relation non linéaire entre le logarithme de la solubilité et la température en conditions isobares et *(c)* la relation linéaire entre le logarithme de la solubilité et le logarithme de la densité du solvant dans un certain domaine de pression et de la température. Ils ont alors proposé un modèle empirique qui tient compte de ces différentes constations :

$$\ln y_2 = M_0 + M_1 P + M_2 P^2 + M_3 PT + M_4 \frac{T}{P} + M_5 \ln \rho_1 \qquad \textbf{(2.14)}$$

Les paramètres M_0 à M_5sont obtenus par régression des données expérimentales

2.2.11: Modèle de Sparks et al.:

Sparks et al. (2008) (SP) ont évalué la capacité des modèles de Chrastil, del Valle et Aguilera, Adachi et Lu, Méndez-Santiago et Teja, et Bartle et al., à corréler avec précision la solubilité des solutés solides dans les fluides supercritiques. Ils ont choisi dans cette évaluation six systèmes binaires (solide + CO_2 supercritique) avec trois isothermes chacun. Ils ont constaté l'échec de ces modèles quand la densité réduite du solvant est inférieure à un. En outre les modèles de type Chrastil présentent une incohérence dimensionnelle. Ils ont alors reformulé ces modèles sous formes adimensionnelles et ont proposé un nouveau modèle qui porte les solutions à ces deux critiques. Ce modèle est basé sur ceux d'Adachi-Lu et del Valle-Aguilera dont ils présentent, selon les auteurs, une amélioration par rapport au modèle de Chrastil. Cependant il existe des cas ou le modèle d'Adachi-Lu est meilleur que le modèle de del Valle-Aguilera et vice versa, car le premier corrige l'effet de la densité sur la solubilité tandis que le deuxième corrige l'effet de la température sur la solubilité.

La combinaison des deux modèles sous formes adimensionnelles donne:

$$c_2^* = \rho_{r,1}^{(a_0 + a_1 \rho_{r,1} + a_2 \rho_{r,1}^2)} \exp\left(b_0 + \frac{b_1}{T_r} + \frac{b_2}{T_r^2} \right) \qquad \textbf{(2.15)}$$

Avec $c_2^* = \frac{c_2}{\rho_{c,1}}$; $\rho_{r,1} = \frac{\rho_1}{\rho_{c,1}}$; $T_r = \frac{T}{T_{c,1}}$ **(2.16)**

a_0, a_1, a_2, b_0, b_1 et b_2 sont les paramètres ajustables à partir des données expérimentales ; c_2 la solubilité, en gramme par litre, du soluté solide dans la phase supercritique ; $\rho_{c,1}, T_{c,1}$ sont respectivement la masse volumique critique et la température critique du solvant.

2.2.12 Modèle de Garlapati et Madras (GM1) :

Garlapati et Madras (2009) (GM1) ont modifié le dernier modèle de Chrastil, Ils ont trouvé une relation linéaire entre ln(y2) et ln (ρ_1 T) dans une certaine gamme de densité et la température et ont relié la solubilité d'un écartement dans SCFS à la densité et à la température

$$\ln y_2 = G_0 \ln(\rho_1 T) + \frac{G_1}{T} + G_2 \quad \textbf{(2.17)}$$

Où G_0-G_2 sont des paramètres ajustables à partir données expérimentales.

2.2.13 Modèle de Garlapati et Madras (GM2) :

Dans une deuxième études, Garlapati et Madras (2010) (GM2) ont utilisé une base de données de 15 composés avec un total de 727 points expérimentaux pour comparer leur nouveau modèle, cette fois de cinq paramètres, au modèle de Jouyban et al. (2002) sur lequel ils se sont basés. Leur modèle est le suivant :

$$\ln y_2 = M_0 + (M_1 + M_2\rho_1)\ln\rho_1 + \frac{M_3}{T} + M_4 \ln(\rho_1 T) \quad \textbf{(2.18)}$$

Où M_0-M_4 sont des paramètres constantes ajustables à partir données expérimentales.

2.2.14 Modèle de Jafari Nedjad et al. :

Jafari Nedjad et al. (2010) (NJ) eux aussi se sont basés sur les constatations de Jouyban et al : (2002) pour proposer un modèle empirique à quatre paramètres :

$$\ln y_2 = J_0 + J_1 P^2 + J_2 T^2 + J_3 \ln\rho_1 \quad \textbf{(2.19)}$$

J_0-J_3 sont les paramètres du modèle ajustables à partir des données expérimentales.

2.2.15 Modèle de Ch et Madras (2010) (ChM) :

Basé sur la théorie d'association Ch et Madras (2010) (ChM) ont présenté un modèle à quatre paramètres :

$$y_2 = \left(\frac{P}{P^*}\right)^{(k-1)} \exp\left(\frac{a}{T} + b\rho_1 + c\right) \qquad \textbf{(2.20)}$$

Où P^* est une pression de référence égale à 0.1MPA, et k, a, b et c sont les paramètres du modèle ajustable à partir des données expérimentales.

2.2.16 Modèle de Bian et al. :

Dans leur étude Bian et al. (2011) ont utilisé une base de données de 54 composés avec un total de 1321 points expérimentaux pour comparer 11 modèles semi-empiriques ((Chrastil, Adachi-Lu, del Valle-Aguilera, Kumar-Johnston, Méndez Santiago-Teja, Gordillo, Jouyban, Sparks, Garlapati-Madras, and Ch-Madras). Ils ont ensuite utilisé ces résultats ainsi que les constatations des études précédentes pour proposer un nouveau modèle qui a donné la meilleure qualité de corrélation pour l base de données considérée. Leur modèle comporte six paramètres :

$$c_2 = \rho_1^{(e_0 + e_1\rho_1 + e_2/\ln T)} \exp\left(\frac{a + m\rho_1}{T} + b\right) \qquad \textbf{(2.21)}$$

Ou e_0, e_1, e_2, a, m, et b sont les six paramètres du modèle et c_2 la solubilité du soluté solide dans le CO_2 supercritique en g/litre.

2.3. Ajustement des paramètres :

L'ajustement des paramètres dans les problèmes de corrélation des données expérimentales est problème d'optimisation multivariable. Les approches utilisées varient selon la fonction objectif à minimiser et la méthode d'optimisation adoptée. Les fonctions objectives, utilisées pour la corrélation des données expérimentales qu'on trouve généralement dans les problèmes d'estimation des paramètres des modèles empiriques et semi empiriques, sont obtenues à partir du principe des moindres carrés et du principe du maximum de vraisemblance. Il s'agit en fait des deux fonctions objectives suivantes qui sont utilisées pour les problèmes de corrélation de la solubilité des solutés solides dans les fluides supercritiques par les modèles semi empiriques ou par les équations d'état :

$$F = \sum_{j=1}^{N} \left[y_{2j}^{\exp} - y_{2j}^{cal}\right]^2 \qquad \textbf{(2.22)}$$

$$F = \sum_{j=1}^{N} \frac{\left| y_{2j}^{\exp} - y_{2j}^{cal} \right|}{y_{2j}^{\exp}} \qquad \textbf{(2.23)}$$

Les algorithmes utilisés pour la minimisation d'une certaine fonction objectif dans le contexte d'estimation de paramètres appartiennent principalement à trois catégories : les algorithmes de recherche directe qui n'utilisent pas de dérivées de la fonction objectif par rapport aux paramètres à ajuster ; les algorithmes de recherche directe basés sur la connaissance des dérivées ; les méthodes métaheuristiques ou d'intelligence artificielle ou d'inspiration naturelle comme les algorithmes génétiques utilisant des règles heuristiques qui imitent les processus biologiques du croisement et de la mutation ou bien l'optimisation par essaims particulaires (OEP) en anglais (Particle Swarm Optimization, PSO) qui imitent les comportement sociologique des essaims, par exemple le déplacement d'une nuée d'oiseaux à la recherche de nourriture, ou bien l'optimisation par colonie artificielle d'abeilles (Artificial Bee Colony) ou bien l'optimisation par colonie de fourmis (Ant Colony Optimization).

Les méthodes de la première et deuxième catégorie appartiennent aux méthodes d'optimisation classiques dont la recherche du minimum s'effectue point par et qui ont la faiblesse de convergence vers le minimum local au voisinage du point de départ de recherche. Les méthodes de la troisième catégorie appartiennent aux méthodes d'optimisation globale dont la recherche du minimum s'effectue par population de points et tendent à converger vers le minimum global.

2.3.1 Optimisation par les méthodes classiques

Parmi la première catégorie, l'algorithme de Simplex de Nelder et Mead est probablement le plus utilisé. Cet algorithme converge vers le minimum local à partir d'un point de départ, il est implémenté.

Les méthodes de la deuxième catégorie consistent à trouver, à partir d'un point de départ, une direction qui donne une diminution de la fonction à minimiser et d'effectuer ensuite un pas dans cette direction. La recherche continue en cherchant une nouvelle direction jusqu'à convergence vers le minimum local. Cette procédure est arrêtée sur la base d'un certain critère d'arrêt. La détermination de la direction nécessite la connaissance des drivées du premier ordre (matrice Jacobienne de la fonction à minimiser) pour quelques méthodes et du premier et deuxième ordre (matrice Jacobienne et matrice Hessienne de la fonction à minimiser) pour d'autres méthodes. Parmi les méthodes qui nécessitent seulement le Jacobien, on cite la méthode de descente de gradient (de la plus grande pente) et la méthode de gradients conjugués. La méthode de Newton (équation 2.3), qui nécessite le

moins d'itérations pour la convergence, est la base pour plusieurs méthodes qui ont été développées afin d'apporter des solutions dues essentiellement à deux faiblesses de cette méthode.

$$\mathbf{p}^{(k+1)} = \mathbf{p}^{(k)} - \left[\mathbf{H}(\mathbf{p}^{(k)})\right]^{-1} \nabla \mathbf{F}(\mathbf{p}^{(k)}), \quad k = 0,1,2,.... \qquad \textbf{(2.24)}$$

Avec $\mathbf{p}$: vecteur des paramètres à ajuster ; $\mathbf{H(p)}$:la matrice Hessienne ; $\nabla \mathbf{F(p)}$: le gradient de la fonction objectif.

La première faiblesse concerne la direction du minimum qui est proportionnelle au produit de l'inverse de la matrice Hessienne par gradient de la fonction objectif. Cependant, pour des problèmes pratiques divers, les efforts de calcul des matrices Hessiennes sont très coûteux en terme de temps et mémoire donc souvent pas commode, ou bien l'évaluation de la matrice Hessienne est laborieuse, ou bien elle n'est même pas disponible analytiquement. Ceci a conduit au développement d'une classe de méthodes qui utilisent seulement les valeurs de la fonction objectif et de son gradient et sont étroitement rapprochées de la méthode du Newton. Ces méthodes sont connues sous le nom de quasi-Newton et ne nécessitent pas le calcul de la matrice Hessienne, mais plutôt produisent une série d'approximations de la matrice Hessienne et en même temps possèdent une vitesse rapide de convergence. La méthode la plus connue dans cette classe est la méthode BFGS (Broyden, Fletcher, Goldfrab, Shannon) elle est implanté dans la fonction ***fminunc*** de MATLAB.

La deuxième faiblesse concerne le pas à utiliser d'une itération à une autre. Celui-ci, égal à un pour la méthode de Newton, est souvent source du problème de convergence de la méthode. Pour surmonter cette difficulté, deux classes de méthodes existent pour modifier la méthode du Newton pour garantir la convergence vers le minimum local d'un point de départ arbitraire. La première connue sous le nom de méthodes de région de confiance qui consistent à minimiser une approximation quadratique de la fonction objectif dans une région elliptique, dont la taille est ajustée pour garantir la convergence. La deuxième connue sous le nom de méthodes de recherche par lignes (line search methods) qui modifient la méthode de Newton de deux façons :

(i) utilisation d'un pas différent de un déterminé par minimisation de la fonction objectif selon une ligne de recherche ;

(ii) lorsque la matrice Hessienne n'est pas définie positive elle est remplacée par une approximation qui possède cette propriété pour garantir la convergence. Les méthodes de région de confiance sont dans un certain sens, duales des méthodes de recherche par lignes: les méthodes de région de confiance choisissent d'abord le pas d'étape (la

taille de la région de confiance) et puis une direction d'étape tandis que les méthodes de recherche par lignes choisissent d'abord une direction d'étape et puis un pas d'étape.

Les méthodes de Gauss-Newton et Levenberg-Marquardt sont les plus connues parmi les méthodes de recherche par lignes. Elles sont particulièrement utilisées pour l'ajustement des paramètres des problèmes de moindres carrés non linéaires (non linear least square). L'algorithme de Levenberg-Marquardt est une interpolation entre l'algorithme Gauss-Newton et la méthode de descente de gradient. Il est plus robuste que le celui de Gauss-Newton, dans le sens que dans beaucoup de cas il trouve une solution même si l'approximation initiale est très loin du minimum final. Cependant, pour des fonctions qui se comportent bien et des approximations initiales raisonnables des paramètres, l'algorithme de Levenberg-Marquardt tend à être un peu plus lent que l'algorithme Gauss-Newton. Ces deux algorithmes sont implémentés dans les fonctions ***lsqcurvefit*** et ***lsqnonlin*** de MATLAB. Dans ce travail la fonction ***lsqcurvefit***, avec l'option qui active l'algorithme de Levenberg-Marquardt, a été utilisé.

2.3.2 Optimisation par les méthodes d'intelligence artificielle :

Dans ce travail nous avons utilisé les algorithmes génétiques (la fonction ***ga*** de MATLAB) ainsi que l'optimisation par essaim particulaires (Particle Swarm Optimization). La fonction ***pso*** développé par S. Chen. Version 20100125 qui est disponible à partir du site :
http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/25986
Dans ce qui suit nous présentons une description succincte de ces deux méthodes.

2.3.2.1 Algorithmes génétiques :

Les algorithmes génétiques sont les plus connus des algorithmes évolutionnaires, qui reposent sur des techniques de recherche inspirées par l'évolution biologique des espèces. Le principe de ces algorithmes peut se résumer ainsi : « a partir d'une population initiale constituée par N individus, choisis au hasard dans l'espèce de recherche, l'AG la fait évoluer progressivement dans un processus itératif (chaque itération s'apelle génération) afin d'améliorer les performances globales des individus.

Au cours de ces itérations la population a une taille fixe et l'evolution des individus suit deux principaux mécanismes qui régissent l'evolution des êtres vivants selon la théorie de Charles Darwin (1809-1882) : la sélection et la reproduction. La sélection favorise la reproduction et la survie des

individus les plus performents alors que le reproduction permet le brassage, la recomposition et les variations des caractères héréditaires des parents, pour aboutir à de meilleurs individus.

En pratique, dans un algorithme génitique, chaque individu est representé par une liste d'entier, un vecteur de nombres réels, une chaine de nombres binaires …etc(c'est ce qu'on appelle « le codage »). Le passage d'une génération à une autre suit quatre étapes principales :

1- phase d'évaluation
2- phase de sélection
3- phase de reproduction
4- phase de remplacement

A partir de la population initiale, suite à l'évaluation de chaque individu par rapport aux contraintes et aux objectifs à atteindre, chacun se voit attribuer une note correspondant à son adaptation au problème. la phase de sélection s'ensuit et consiste à sélectionner les individus qui vont contribuer ou non à la phase de reproduction.plusieurs règles de sélection existant dans la littérateure et le choix d'une méthode ou d'une autre dépond du problème traité et du type de codage adopté.parmi ces règles de sélection on cite :

- la stratégie élitiste :les individus possédant les meilleures évaluations seront toujours sélectionnés. le hasard n'intervient pas dans ce mode de sélection
- la roulette « wheel selection» : dite aussi Roue de la fortune biaisée.Elle est basée sur la méthode de Monte Carlo où la probabilité de sélection d'un individu est proportionnelle à son adaptation.Avec cette méthode, les meilleurs individus sont plus souvent sélectionnés que les mauvais et le risque qu'un meme individu soit sélectionné fois existe
- Stochastic remainder without remplacement selection: cette méthode permet de réduire l'inconvénient de sélectionner un individu plusieurs fois en limitant le nombre de sélection de ce dernier. En effet à chaque individu est associé un rapport de son adaptaionet de la moyenne des adaptations de toute la population. La partie entière de ce rapport donne le nombre de fois à reproduire pour l'invidu
- sélection uniformme: le hasard est le seul principe qui intervient dans cette règle.Les valeurs d'adaptation des individus n'interviennent pas pour le chois des individus. chaque individu a une probabilité 1/N d'ëtre tiré. On rappelle que N est le nombre d'individu de lapopulation)
- Une fois les individus sélectionnés, la phase de reproduction peut etre entamée. deux possibilités s'offrent alors :

- A partir de deux individus de la génération n, dits « parents », sont générés un ou plusieus individus « dits enfants »de la génération n+1 par « croisement »
- A partir d'un individu de la génération n, un individu est produit pour la générationn par « mutation »

Les opérations de croisement et de mutation dépendent étritement du type de codage choisi pour le sindividus. on cite a titre indicatif, quelque technique de mutation :la mutation discrète, la mutation continue et la mutation auto-adaptative et quelques techniques de croisement :classic slicing crossover, 2-point slicing crossover et k-point slicing crossover, quant aux méthodes de remplacement, elles peuvent etre classées en deux types :les méthodes dites générationnelles où les N parents de génération i sont remlacés par les Ndescendants de la génération i+1 et les methodes dites stationnaires, où des parent (au nombre de k) de la génération i sont repris à la génération i+1 et N-k descendants compléteront cette génération. Les techniques de remplacement sont assez diverse : les élitistes où l'on garde les meilleurs parents et on remplace le reste des parents par des descendants meilleurs, ou des technique stochastiques comme la roue de la fortune inversée. L'algorithme de la figure 2.1 résume les différentes etapes de l'évolution d'un algorithme génitique standard.

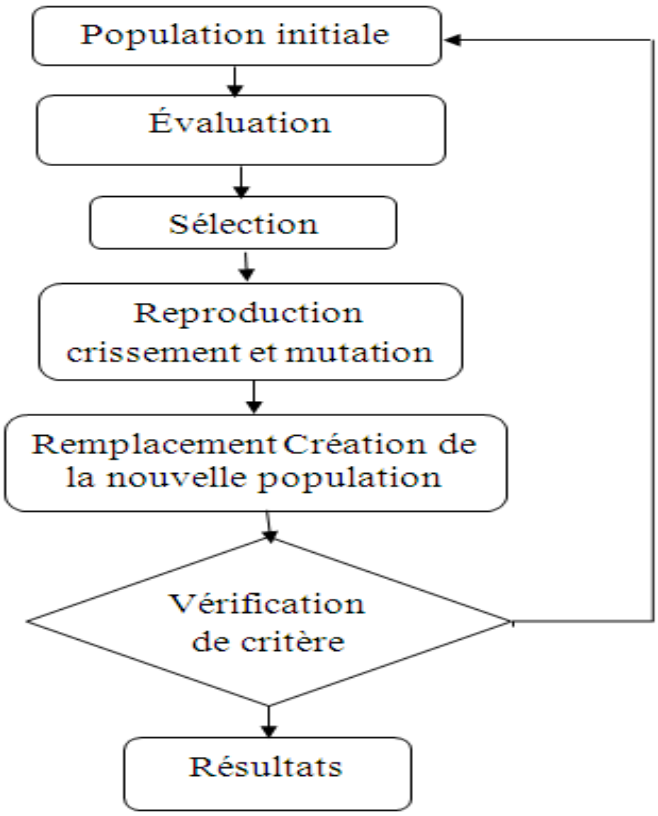


Figure 2.1: l'organigramme de l'Algorithme Génétique

2.3.2.2 Optimisation par Essaim Particulaire

L'Optimisation par Essaim Particulaire (OEP) a été proposée par Kennedy et Eberhart en 1995 (Kennedy et al. 1995). Cette méthode est inspirée du comportement social des animaux évoluant en essaim. L'exemple le plus souvent utilisé est le comportement des bancs de poissons ou des nuées d'oiseaux. En effet, on peut observer chez ces animaux des dynamiques de déplacement relativement complexes, alors qu'individuellement chaque individu a une intelligence limitée et une connaissance seulement locale de sa situation dans l'essaim. Un individu de l'essaim n'a pour connaissance que la position et la vitesse de ses plus proches voisins. Chaque individu utilise donc, non seulement, sa propre mémoire, mais aussi l'information locale sur ses plus proches voisins pour décider de son propre déplacement. Des règles simples, telles que ‘’aller à la même vitesse que les autres ‘’, ‘’se déplacer dans la même direction‘’ ou encore ‘’rester proche de ses voisins‘’ sont des exemples de comportements qui suffisent à maintenir la cohésion de l'essaim, et qui permettent la mise en œuvre de comportements collectifs complexes et adaptatifs. L' ‘’intelligence globale‘’ de l'essaim est donc la conséquence directe des interactions locales entre les différentes particules de l'essaim. La performance du système entier est supérieure à la somme des performances de ses parties. Kennedy et Eberhart se sont inspirés de ces comportements socio-psychologiques pour créer l'OEP. Un essaim de particules, qui sont des solutions potentielles au problème d'optimisation, ‘’survole ‘’ l'espace de recherche, en quête de l'optimum global. Le déplacement d'une particule est influencé par les trois composantes suivantes :

- Une composante physique : la particule tend à suivre sa direction courante de déplacement ;
- Une composante cognitive : la particule tend à se diriger vers le meilleur site par lequel elle est déjà passée ;
- Une composante sociale : la particule tend à se fier à l'expérience de ses congénères et, ainsi, à se diriger vers le meilleur site déjà atteint par ses voisins.

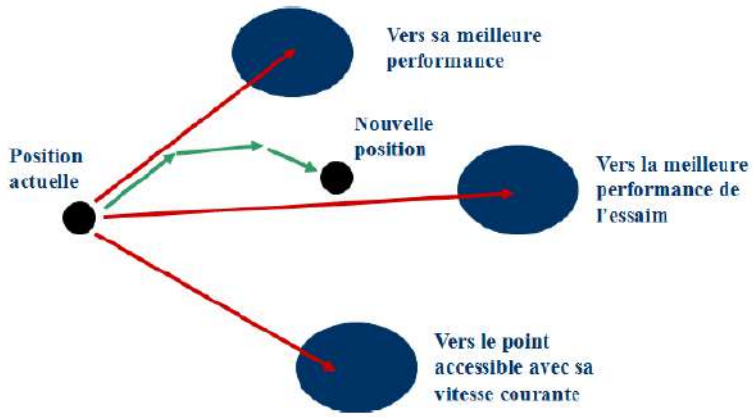


Figure 2.2 Déplacement d'une particule dans l'optimisation par essaim particulaire.

Dans le cas d'un problème d'optimisation, la qualité d'un site de l'espace de recherche est déterminée par la valeur de la fonction objectif en ce point. La Figure 2.2 illustre la stratégie de déplacement d'une particule (Onwunalu et Durlofsky 2009).

1. Notion de voisinage :

Le voisinage constitue la structure du réseau social. Les particules à l'intérieur d'un voisinage communiquent entre-elles. En général, pour une nuée d'oiseaux, le voisinage suit trois types de topologies :

- Topologie en étoile (Figure2.3 (a)) : le réseau social est complet, donc une communication complète et une attirance vers la meilleure particule.
- Topologie en anneau (Figure2.3 (b)) : chaque particule communique avec *n* voisines immédiates. Chaque particule tend à se déplacer vers la meilleure dans son voisinage local.
- Topologie en rayon (Figure2.3(c)) : une particule "centrale" est connectée à toutes les autres. Seule cette particule centrale ajuste sa position vers la meilleure, si cela provoque une amélioration l'information est propagée aux autres.

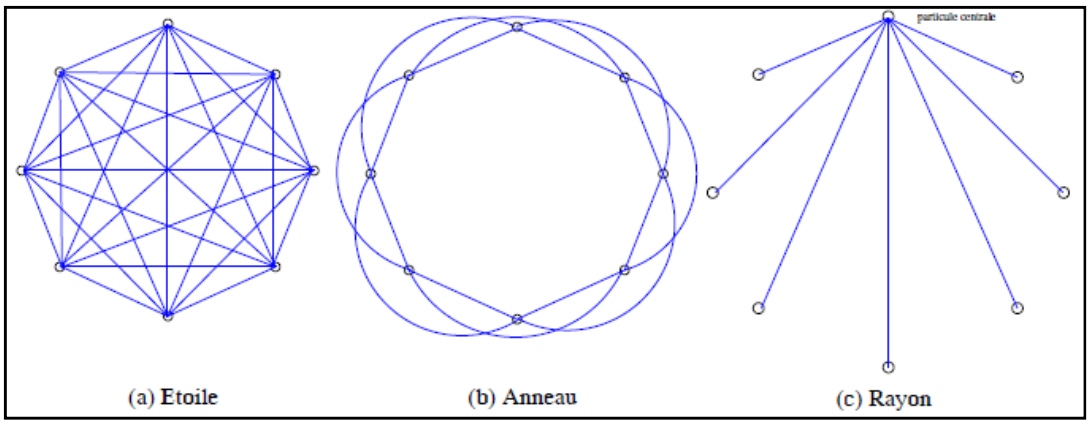


Figure 2.3: Différents types de topologie pour un essaim particulaires.

2. L'algorithme OEP :

L'évolution de ces particules dans l'espace de recherche se base deux principes :

- chaque particule mémorise la dernière meilleure position qui optimise la fonction objectif
- chaque particule informe les autres particules de la meilleure position obtenue autour de son voisinage. Ces dernières vont tendre à rejoindre le meilleur point de tous les voisinages connus

A partir de ces deux règles, les différentes particules permettent de balayer le domaine de recherche et de s'entraider pour arriver le plus rapidement possible à l'optimum. Toutefois le risque

de rester bloqué au niveau d'un optimum local à cause de la mémoire acquise par les particules existe et l'opérateur de décision conditionne la convergence de l'algorithme. Pour plus de détails sur cette méthode on pourra se référer au site « Particule Swarm Central »

Chaque particule représente une solution potentielle dans l'espace de recherche. La nouvelle position d'une particule est déterminée en fonction de sa propre valeur et celle de ses voisines. Soit $\overrightarrow{x_i}(t)$ la position de la particule *Pi* au temps *t,* sa position est modifiée en ajoutant une vitesse $\overrightarrow{v_i}(t)$ à sa position courante :

$$\overrightarrow{x_i}(t) = \overrightarrow{x_i}(t-1) + \overrightarrow{v_i}(t) \qquad \textbf{(2.25)}$$

La vitesse de chaque particule est mise à jour suivant l'équation suivante:

$$vi(t+1) = \omega\, vi(t) + c1r1[xpi(t) - xi(t)] + c2r2[g(t) - xi(t)] \qquad \textbf{(2.26)}$$

$\omega\, vi(t)$: correspond à la composante physique du déplacement. Le paramètre w contrôle l'influence de la direction de déplacement sur le déplacement futur. Il est à noter que, dans certaines applications, le paramètre *w* peut être variable

$c1r1[xpi(t) - xi(t)]$: correspond à la composante cognitive du déplacement. La constante c1 contrôle le comportement cognitif de la particule.

$c2r2[g(t) - xi(t)]$: correspond à la composante sociale du déplacement. La constante c2 contrôle l'aptitude sociale de la particule.

$v_i(t)$ est la vitesse de particule i à l'instant t et $x_i(t)$ est la position de particule i à l'instant t, les paramètres w, c_1, et c_2 ($0 \le w \le 1.2$, $0 \le c1 \le 2$, et $0 \le c2 \le 2$) sont des coefficients constants fixés par l'utilisateur, r_1 et r_2 sont des nombres aléatoires tirés à chaque itération, g(t) est la meilleure solution trouvée jusqu'à l'instant t et $x^p_i(t)$ est la meilleure solution trouvée par le particule i. C'est le vecteur vitesse qui dirige le processus de recherche et reflète la "sociabilité" des particules.

L'OEP est un algorithme à population. Il commence par une initialisation aléatoire de l'essaim dans l'espace de recherche. A chaque itération de l'algorithme, chaque particule est déplacée suivant (2.25) et (2.26). Une fois le déplacement des particules effectué, les nouvelles positions sont évaluées. Cette procédure est résumée par l'Algorithme ci-dessous. N est le nombre de particules de l'essaim.

Les variables et paramètres de l'algorithme :

N nombre de particules

$\overrightarrow{x_i}(t)$ Position de la particule Pi

$\overrightarrow{v_i}$ vitesse de la particule Pi

$pbest_i$ Meilleure fitness obtenue pour la particule Pi

$\overrightarrow{x_{pbest_i}}$ Position de la particule Pi pour la meilleure fitness

$\overrightarrow{x_{gbest_i}}$ Position de la particule ayant la meilleure fitness de toutes

ρ_1, ρ_2 valeurs aléatoires positives

Initialisations :

Initialiser aléatoirement la population.

Traitement :

Répéter

Pour i **de** 1 **à** N **faire**

Si ($F(\overrightarrow{x_i}) > pbest_i$) **Alors**

$pbest_i \leftarrow F(\overrightarrow{x_i})$

$\overrightarrow{x_{pbest_i}} \leftarrow \overrightarrow{x_i}$

Fin Si

Si ($F(\overrightarrow{x_i}) > gbest_i$) **Alors**

$gbest_i \leftarrow F(\overrightarrow{x_i})$

$\overrightarrow{x_{gbest_i}} \leftarrow \overrightarrow{x_i}$

Fin Si

Fin Pour

Pour i **de** 1 **à** N **faire**

$\overrightarrow{v_i} \leftarrow \overrightarrow{v_i} + \rho_1(\overrightarrow{x_{pbest_i}} - \overrightarrow{x_i}) + \rho_2(\overrightarrow{x_{gbest_i}} - \overrightarrow{x_i})$

$\overrightarrow{x_i} \leftarrow \overrightarrow{x_i} + \overrightarrow{v_i}$

Fin Pour

Jusqu'à ce que (le processus converge)

La variation de la vitesse est proportionnelle à l'éloignement d'une solution par rapport à la solution globale.

Les variables aléatoires $\rho_1 \; et \; \rho_2$ peuvent être définies de la façon suivante :

$$\begin{cases} \rho_1 = r_1 c_1 \\ \rho_2 = r_2 c_2 \end{cases}$$

r_1 et r_2 suivent une loi uniforme sur [0..1] et c_1 et c_2 sont constantes et représentent une accélération positive, avec $c_1 + c_2 < 4$.

Le critère de convergence peut être un nombre fixe d'itérations, suivant la fitness ou bien la variation lorsqu'elle tend vers 0.

On remarque qu'il y a six paramètres qui rentrent en ligne de compte :

1. La dimension du problème.
2. Le nombre de particules.

3. Les valeurs des coefficients ρ.
4. La taille du voisinage.
5. La vitesse maximale.
6. L'inertie.

La vitesse peut être limitée par une vitesse maximale V_{max} et une vitesse minimale V_{min} pour éviter que les particules se déplacent trop rapidement ou trop lentement d'une région à une autre dans l'espace de recherche.
Un facteur d'inertie Φ peut être appliqué à la vitesse Pour contrôler l'influence de celle-ci (Dutot et Damien Olivier).

2.3.3 Optimisation hybride

Les méthodes d'optimisation classiques et métaheuristiques décritent plus haut possédent des avantages et des inconvenients. Parmi les avantages des méthodes d'opimisation classiques on cite :

- La convergence quadratique vers le minimum local en particulier les méthodes qui utilise les dérivées de la fonction à minimiser (gradient est matrice Hessienne).
- La robustesse des algorithmes utilisés en particulier l'agorithme de Gauss-Newton et l'algorithme de Marqhardt-Llevenberg.

Cependant ces méthodes ont les inconvenients suivant :

- L'algorithme peut ne pas converger si le point de départ est choisi trop loin de la solution.
- Lorsque les résidus sont grands au point de la solution, l'approximation de la matrice des dérivées secondes peut s'avérer insuffisante, avec comme conséquence soit une convergence très lente ou pas de convergence du tout.
- Convergence de minimum local situé au voisinage du point de départ.
- Nécessité de fournir un point de départ pou amorcer la recherche. Pour les problèmes d'ajustement des paramètres ceci signifie la nécessité de fournir une approximation initiale des paramètres à ajuster.

En ce qui concerne les méthodes metaheuristiques les avntages sont :

- Contrairment aux méthodes classique on n'a pas besoin de fournir un point de départ, la recherche commence par une population de points qu'on peut choisir arbitrairement.

- De fortes possibilités de converger vers le minimum local
- Aucun besoin de connaitre les dérivées de la fonction objectif.

Les inconvenients sont :

- Nécessitent de nombreux calculs, en particulier au niveau de la fonction d'évaluation.
- sont le plus souvent difficiles à mettre en œuvre : des paramètres comme la taille de la population ou le taux de mutation sont parfois difficiles à déterminer. Or le succès de l'évolution en dépend et plusieurs essais sont donc nécessaires, ce qui limite encore l'efficacité de l'algorithme. En outre, choisir une bonne fonction d'évaluation est aussi critique. Celle-ci doit prendre en compte les bons paramètres du problème.

- Il faut aussi noter l'impossibilité d'être assuré, même après un nombre important de générations, que la solution trouvée soit la meilleure. On peut seulement être sûr que l'on s'est approché de la solution optimale (pour les paramètres et la fonction d'évaluation choisie), sans la certitude de l'avoir atteinte.
- Un autre problème important est celui des optima locaux. En effet, lorsqu'une population évolue, il se peut que certains individus qui à un instant occupent une place importante au sein de cette population deviennent majoritaires. À ce moment, il se peut que la population converge vers cet individu et s'écarte ainsi d'individus plus intéressants mais trop éloignés de l'individu vers lequel on converge.

En tenant compte de ces avantages et inconvenients, nous avons adopté dans ce travail une optimisation hybride pour l’ajustement des paramètres des modèles semi-empiriques séléctionnés dans cette étude comparative. Cette strategie consiste à utiliser l’optimisation par les algorithmes génétiques (fonction ga de MATLAB) ou bien l’opimisation par essaim particulair (fonction ***pso*** de MATLAB) pour génénrer une solution initiale. Celle-ci est ensuite fournit comme approximation initiale à une méthode classique qui utilise l’agorithme de Levenberg-Marquardt (fonction ***lsqcurvefit*** de MATLAB).

CHAPITRE 3

RESULTATS ET INTERPRETATIONS

3.1. Introduction :

La modélisation semi-empirique utilisée dans ce travail nécessite les données expérimentales des solutés solides dans le dioxyde de carbone. Ces données sont utilisées pour l'ajustement des paramètres des modèles sélectionnés dans cette étude comparative ainsi ceux du modèle que nous avons proposé. Dans ce chapitre nous allons décrire la base de données élaborée dans le cadre de ce travail, l'algorithme utilisé pour l'élaboration des programmes de calcul MATLAB. Nous présentons ensuite les résultats de calcul et leurs interprétations.

3.2. Élaboration de la base de données :

3.2.1. Introduction :

Les données de mesures expérimentales de la solubilité des solutés solides dans les fluides supercritiques sont rapportées, généralement, dans la littérature par les variables intensives : la température, la pression et la solubilité exprimée soit en unité de masse de soluté solide soluble dans un volume de solution en équilibre avec le soluté solide pur soit en fraction molaire du soluté dans la phase supercritique. Il faut noter que les valeurs de la solubilité sont très faibles lorsqu'elles sont exprimées en fractions molaires pour les solutions considérées. Comme nous l'avons indiqué dans notre introduction générale les trois dernières décennies ont été marquées par le nombre élevées de publications de travaux réservés à la mesure de la solubilité de solutés solides dans le CO_2-SC, dont un grand nombre à usage pharmaceutique. Les sources des composés solides et les domaines des données utilisées pour la modélisation par les méthodes semi empiriques sont indiquées dans le tableau 1 (voir annexe 1). Ces données concernent donc 93 composés pour un total de 2614 points expérimentaux. Un nombre important de ces composés sont des médicaments utilisés pour des différentes thérapies (antibiotiques, antifongiques, anti-inflammatoires, antiépileptiques, anti-cholestérol, anti-HIV, Antioxydants etc.).

3.2.2. Structure de la base de données :

Dans le but d'éviter les erreurs de saisies une quantité importante des données expérimentales des 93 composés sélectionnés ont été saisies dans des fichiers Excel à partir des fichiers PDF des références bibliographiques en utilisant les options copier/coller dans des fichiers texte. Nous avons ensuite utilisé la commande ***dlmread*** de MATLAB pour lire ces données a partir du ficher texte.

Nous les avons ensuite transférer dans des fichiers Excel en utilisant la commande ***xlswrite*** de MATLAB. Ces données concernent la température T(K), la pression P (Bar), la densité du CO_2 ρ_1 (kg/m^3) et la solubilité du soluté solide dans le CO_2 supercritique y_2 (en fraction molaire). Le tableau 3.1 montre un échantillon de la structure de la base de données pour le composé simvastatine saisie à partir du travail de (Hojjati et al. 2007).

Tableau 3.1 : les données expérimentales (Température, Pression, densité (masse volumique du CO_2) et la solubilité) de Simvastatine (Hojjati et al. 2007).

Composé	T (K)	P (bar)	ρ (Kg/m^3)	Y_2
Simvastatine	308	121,6	771,00	0,00003
	308	152	818,00	0,000047
	308	182,4	850,00	0,000062
	308	212,8	876,00	0,000077
	308	243,2	897,00	0,000091
	308	273,6	916,00	0,000097
	308	304	931,00	0,000118
	308	334,4	946,00	0,000133
	308	354,6	955,00	0,000142
	318	121,6	661,00	0,000016
	318	152	745,00	0,000043
	318	182,4	792,00	0,000069
	318	212,8	826,00	0,000096
	318	243,2	852,00	0,000105
	318	273,6	875,00	0,000133
	318	304	893,00	0,00015
	318	334,4	910,00	0,000186
	318	354,6	915,00	0,000207
	328	121,6	516,00	0,000005
	328	152	657,00	0,000029
	328	182,4	726,00	0,000065
	328	212,8	771,00	0,000105
	328	243,2	804,00	0,000129
	328	273,6	831,00	0,000175
	328	304	853,00	0,000207
	328	334,4	872,00	0,000265
	328	354,6	884,00	0,000299
	338	121,6	396,00	0,000002
	338	152	561,00	0,000017
	338	182,4	654,00	0,000053
	338	212,8	712,00	0,000104
	338	243,2	754,00	0,000146
	338	273,6	786,00	0,000213
	338	304	812,00	0,000283
	338	334,4	834,00	0,000357
	338	354,6	848,00	0,000413
	348	121,6	327,00	0,000002
	348	152	477,00	0,000011
	348	182,4	585,00	0,000021
	348	212,8	652,00	0,000096
	348	243,2	702,00	0,00015
	348	273,6	740,00	0,000241
	348	304	772,00	0,000335
	348	334,4	796,00	0,000455

3.3. L'algorithme de l'ajustement des paramètres :

Dans ce travail nous avons utilisé un algorithme qui calcule la fonction objective c'est-à-dire la valeur de ERAM (l'Erreur Relative Absolue Moyenne) de chaque modèle et pour chaque composé. Cet algorithme à été implémenté en un programme MATLAB qui comporte les étapes suivantes :

1. La lecture des données expérimentales qui sont présenté dans des fichiers Excel utilisant la fonction ***xlsread*** pour former une matrice qui contient les valeurs expérimentales, la température en Kelvin, la pression en Bar, la densité en Kilogramme par mètre cube et la solubilité en fraction molaire, de chaque composé.
2. Les approximations initiales des paramètres ajustés en minimisant la fonction objective soit par la fonction ***pso*** de MATLAB qui utilise l'algorithme d'optimisation par particules d'essaim (Particle Swarm Optimisation) soit par la fonction ***ga*** de MATLAB qui utilise les algorithmes génétiques.
3. Ces approximation initiales sont utilisées ensuite pour affiner les paramètres ajustables en utilisant la fonction ***lsqcurvefit*** de MATLAB qui utilise la méthode des moindres carrés non-linéaire en fixant en option de calcul l'utilisation de l'algorithme de Levenberg-Marquardt pour le calcul.
4. Le calcule de la fonction objectif, plus précisément la valeur de l'erreur absolue relative moyenne, utilisant une fonction qui comporte les solubilités expérimentales et les solubilités calculés qui sont calculées par le modèle considéré.
5. Illustration des résultats dans un graphe de régression linéaire de solubilité expérimentale en fonction de la solubilité calculé pour tout les points de la base de donné du composé étudié, utilisant la fonction ***postreg*** de MATLAB.
6. Les étapes 1 à 5 sont réalisées pour les 93 composés de la base de données.

3.4. Proposition d'un nouveau modèle :

En se basant sur les constatations de Jouyban et al. (2002), décrite dans le deuxième chapitre et les résultats obtenus dans cette étude de comparaison des 16 modèles considérés, nous avons proposé une modification du modèle de Jouyban et al. (2002). Cette modification qui simplifie le modèle de Jouyban et al. (2002) est basée sur le remplacement de la pression par densité du solvant ρ_1 puisque les propriétés volumétrique (P, T, ρ) à l'état supercritique sont régies par la règle de phase ainsi que la relation :

$$Z = \frac{PV}{RT} = \frac{P}{RT\rho} \qquad \textbf{(3.1)}$$

Ou Z est le coefficient de compressibilité et R la constante universelle des gaz parfaits.

Ceci signifie qu'à une température donnée la pression est proportionnelle à la densité :

$$P = ZRT\rho \qquad \textbf{(3.2)}$$

Cette modification donne donc :

$$\ln y_2 = M_0 + M_1\rho_1 + M_2\rho_1^2 + M_3\rho_1 T + M_4\frac{T}{\rho_1} + M_5 \ln \rho_1 \qquad \textbf{(3.3)}$$

Les paramètres M_0 à M_5 sont obtenus par régression des données expérimentales.

3.5. Résultats :

Les résultats de corrélation des données expérimentales de cette étude sont présentés en termes de tableau comparatif des erreurs relatives absolues moyennes (ERAM (%)) pour chaque composé et chaque modèle et globale pour chaque modèle, de courbes de régressions linéaires entre le logarithme décimal de la solubilité expérimentale et la solubilité calculée par le modèle semi-empirique pour l'ensemble des données (2614 points expérimentaux).

$$ERAM(\%) = \frac{100}{N}\sum_{i=1}^{N}\left|\frac{y_2^{exp} - y_2^{cal}}{y_2^{exp}}\right| \qquad \textbf{(3.4)}$$

3.5.1 Tableau comparatif de l'erreur relative absolue moyenne :

Les résultats de calcul des ERAM (%)) sont regroupés dans le tableau 2 (Voir Annexe 2). Les colonnes représentent les 16 modèles décrits dans le chapitre 2 ainsi que le modèle que nous avons proposé dans cette étude. Les lignes du tableau représentent les 93 composés.

Les résultats des paramètres ajustables de chaque modèle pour chaque composé sont regroupés dans les tableaux 3.2 et 3.3 qui concernent les composés 85 (simvastatine) et 32 (Cefixime Trihydrate) respectivement.

Tableau 3.2: Résultats de l'ajustement des paramètres des modèles étudiés et comparaison des ERAM (%) obtenues par ces modèles semi-empiriques pour le système de Simvastatine-CO_2SC.

Composé	Modèles	**a0**	**a1**	**a2**	**a3**	**a4**	**a5**	ERAM (%)
Simvastatine	CH	-35.52	6.80	-6202.38	_	_	_	11,80
	AL	46.18	-8.89	0.006	-2.60E-6	-6516.58	_	6,57
	DVA	-15.19	6.81	-19549.17	2178907.584	_	_	11,46
	KJ	3.47	0.01	-7016.67	_	_	_	12,7
	BR	24.26	0.013	-8794.43	_	_	_	6,34
	Yu	0.004	-1.61E-5	3.35E-9	4.85E-8	-1.58E-5	1.08E-8	93,85
	GO	-13.90	-0.09	-7.60E-5	4.30E-4	0.087	-2.92E-4	23,06
	MT	-12638.46	4.70	23.58	_	_	_	9,13
	SS	-4.70	3905.45	-32448.52	41.83	_	_	11,31
	JB	-34.48	-0.05	3.75E-6	1.57E-4	-0.90	4.02	9,38
	SP	2.02	6.31	-1.60	11.190	-25.37	191289.63	6,85
	GM1	6.81	-3976.63	-81.78	_	_	_	11,71
	GM2	-39.61	-0.91	8.48E-4	-5487.738	3.92	_	9,73
	NJ	-59.20	4.18E-6	8.00E-5	6.18	_	_	11,11
	ChM	0.09	-8620.90	0.013	13.40	_	_	6,37
	BDT	53.09	0.002	-293.39	14130.08	-2.33	-64.82	8,98
	Modèle Proposé	-93.93	-0.01	-4.92E-6	5.92E-5	11.33	11.36	**5.92**

Tableau 3.3: Résultats de l'ajustement des paramètres des modèles étudié et comparaison des ERAM (%) obtenues par ces modèles semi-empiriques pour le système de Cefixime Trihydrate-CO_2SC.

Composé	Modèles	**a0**	**a1**	**a2**	**a3**	**a4**	**a5**	ERAM (%)
Cefixime Trihydrate	CH	-10.56	0.70	-3005.09	_	_	_	2,39
	AL	24.48	-5.82	0.002	-7.83E-7	-3015.3	_	2,33
	DVA	-62.60	0.69	30123	-5260463.10	_	_	1,15
	KJ	-6.558	9.48E-4	-3014.08	_	_	_	2,37
	BR	7.88	0.0051	-5001.42	_	_	_	3,66
	Yu	-8.57E-6	-5.78E-10	-5.96E-13	3.29E-12	5.01E-8	-7.13E-11	2.55
	GO	-86.99	0.003	-2.61E-6	-5.34E-6	0.42	-6.21E-4	0.64
	MT	-6264.33	1.63	5.95	_	_	_	3.46
	SS	1.93	-394.31	-375.65	-18.75	_	_	2.38
	JB	-5.44	-0.006	-1.24E-5	5.32E-5	0.12	-1.77	3.01
	SP	-5.36	-13.52	-175424.33	_	_	_	2.31
	GM1	0.70	-2779.44	-15.34	_	_	_	2.40
	GM2	765.22	111.14	4.03E-4	-38854.30	-112.75	_	2.40
	NJ	-22.61	7.05E-7	4.38E-5	0.42	_	_	2.88
	ChM	-2749.38	3.92E-4	-8.00	_	_	_	2.36
	BDT	-165.06	0.003	975.39	_	_	_	**0.59**
	Modèle Proposé	21.55	-0.018	4.93E-6	4.84E-5	-6.063	-5.25	2.22

3.5.2 Comparaison en termes de diagrammes de dispersions :

La deuxième forme de comparaison choisie dans ce travail pour illustrer la performance globale de chaque modèle est celles des diagrammes de dispersions. Ce type de diagramme représente une régression linéaire entre les solubilités calculées par le modèle considéré et les solubilités expérimentales des 93 composés étudiés (2614 point expérimentaux). Ces diagrammes sont obtenus à l'aide de la fonction ***postreg*** de MATLAB. On trouve en ordonnées le logarithme décimal de la solubilité calculée (Outputs) et en abscisse le logarithme décimal de la solubilité expérimentale (Targets). La ligne en pointillé représente la première bissectrice, la droite en continu représente le meilleur ajustement linéaire (best linear fit) entre les valeurs en ordonnées et les valeurs en abscisse, l'équation de cette droite est donnée en ordonnée (Linear fit). Ici R est le coefficient de corrélation. La performance globale d'un modèle donné est jugé à partir du diagramme de dispersions par les éléments suivant :

- Un coefficient de corrélation proche de l'unité.
- Une équation du meilleur ajustement linéaire proche de la première bissectrice (pente égale à 1 et ordonnée à l'origine égale à 0), c.-à-d. juxtaposition de la droite du meilleur ajustement linéaire et la première bissectrice.
- Une faible dispersion des points autour de la première bissectrice.

Les diagrammes de dispersions des 16 modèles ainsi du modèle proposé sont montrés dans les figures 3.1 à 3.9.

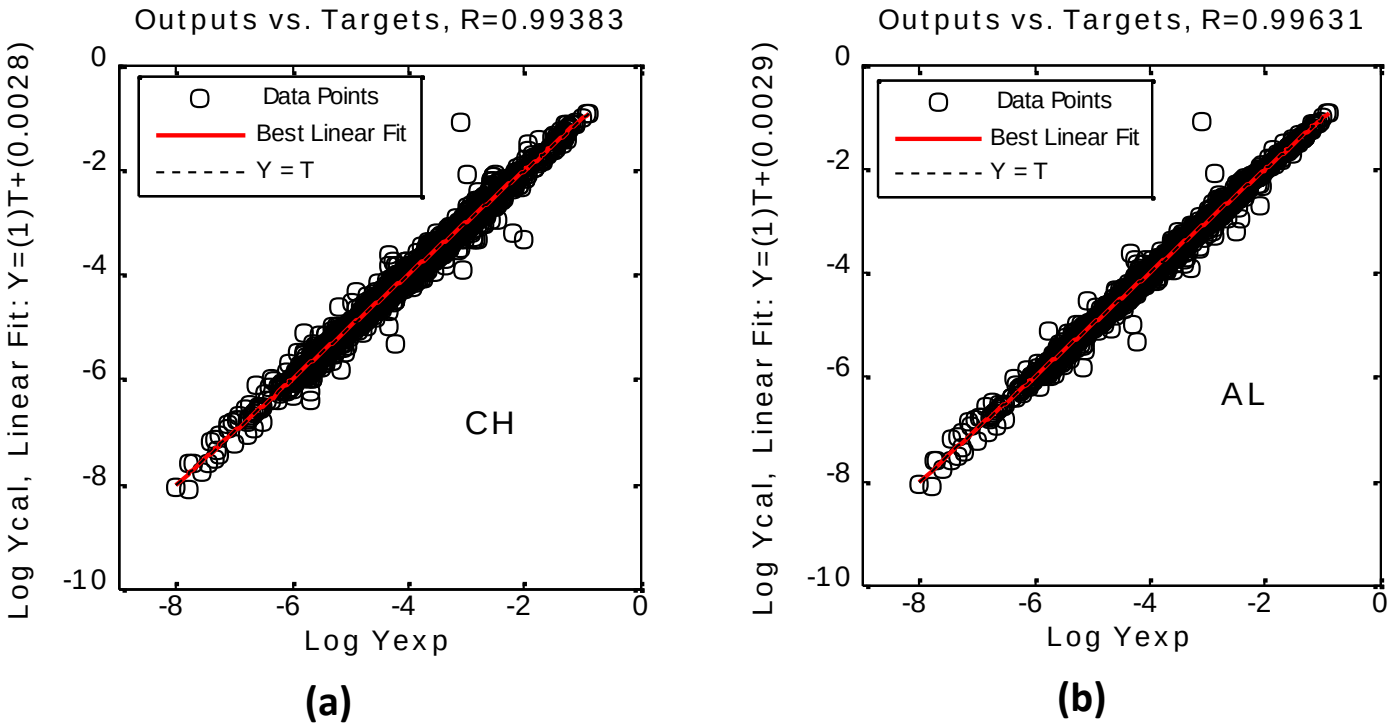


Figure 3.1: Diagrammes de dispersions des modèles : (a) CH et (b) AL

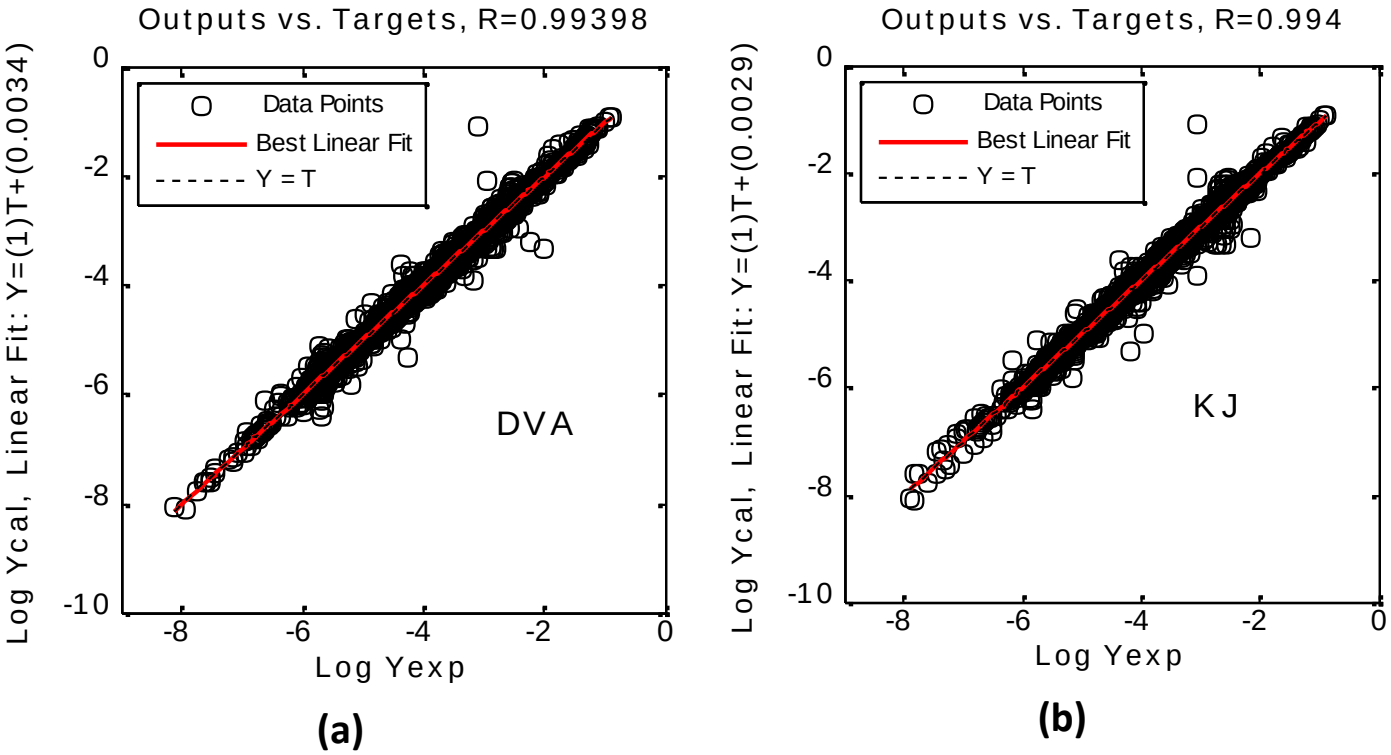


Figure 3.2: Diagrammes de dispersions des modèles : (a) DVA et (b) KJ

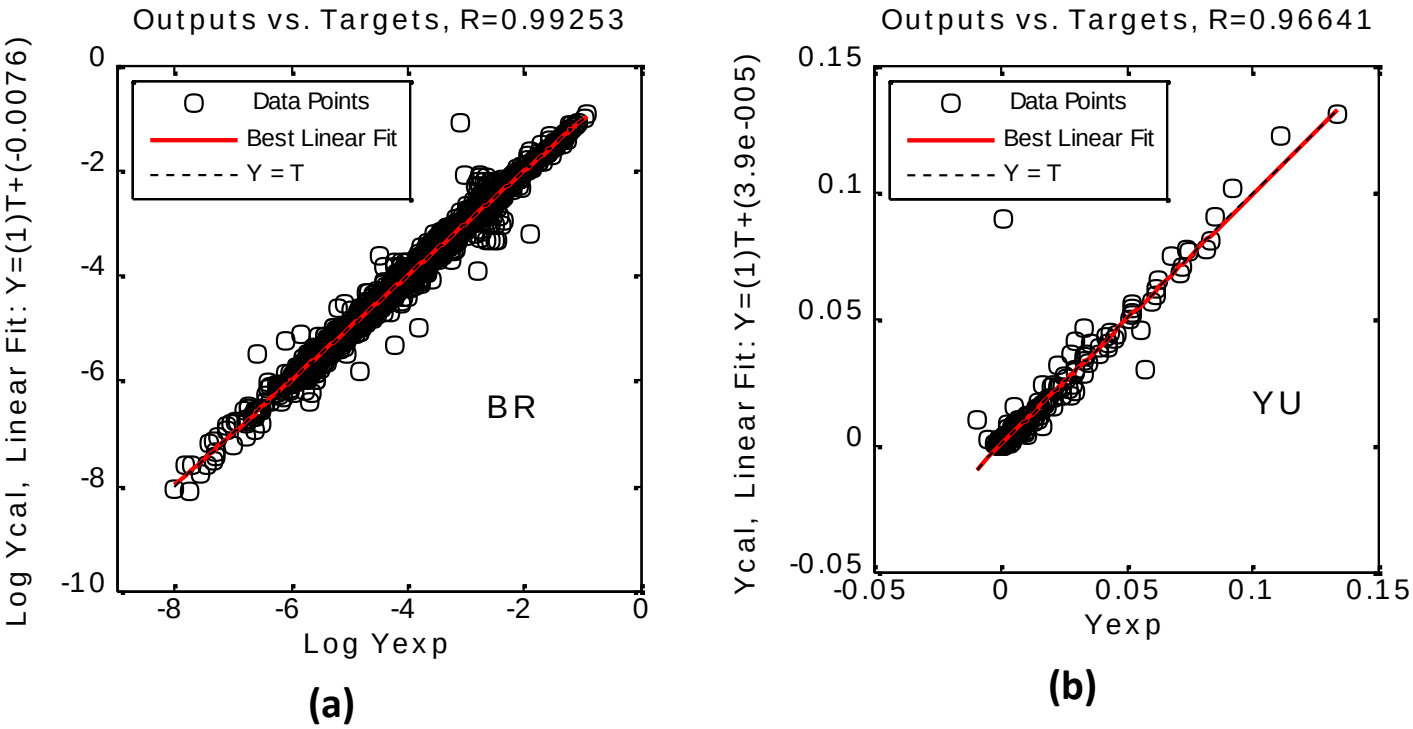


Figure 3.3: Diagrammes de dispersions des modèles : (a) BR et (b) YU

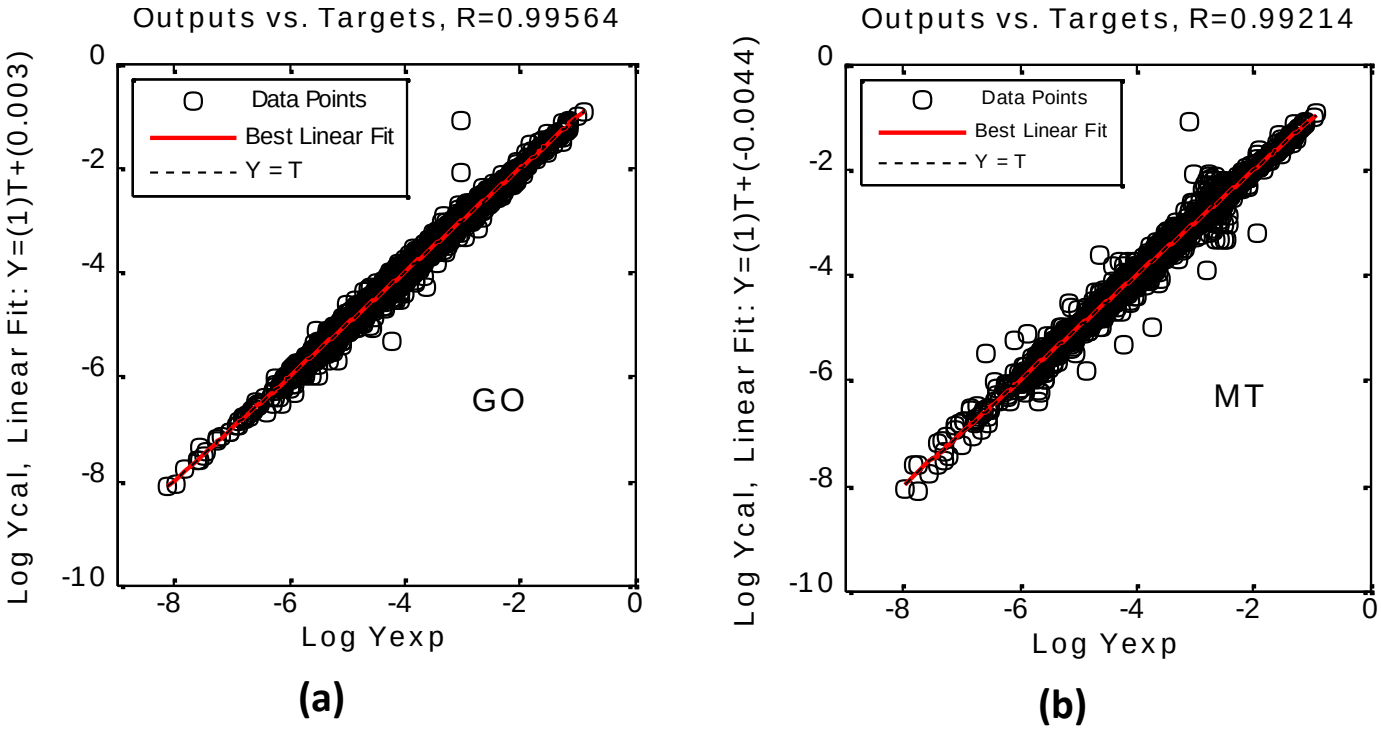


Figure 3.4: Diagrammes de dispersions des modèles : (a) GO et(b) MT.

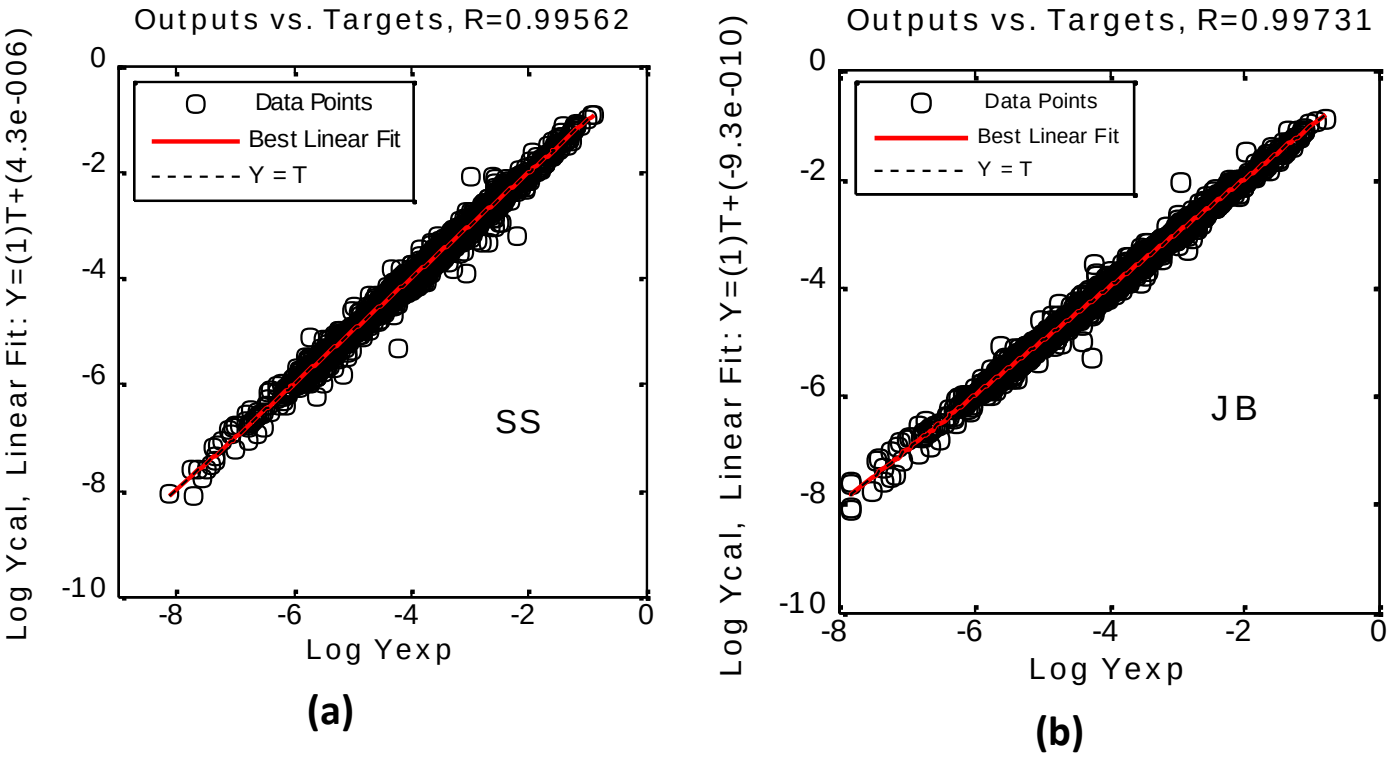


Figure 3.5: Diagrammes de dispersions des modèles : (a) SS et (b) JB.

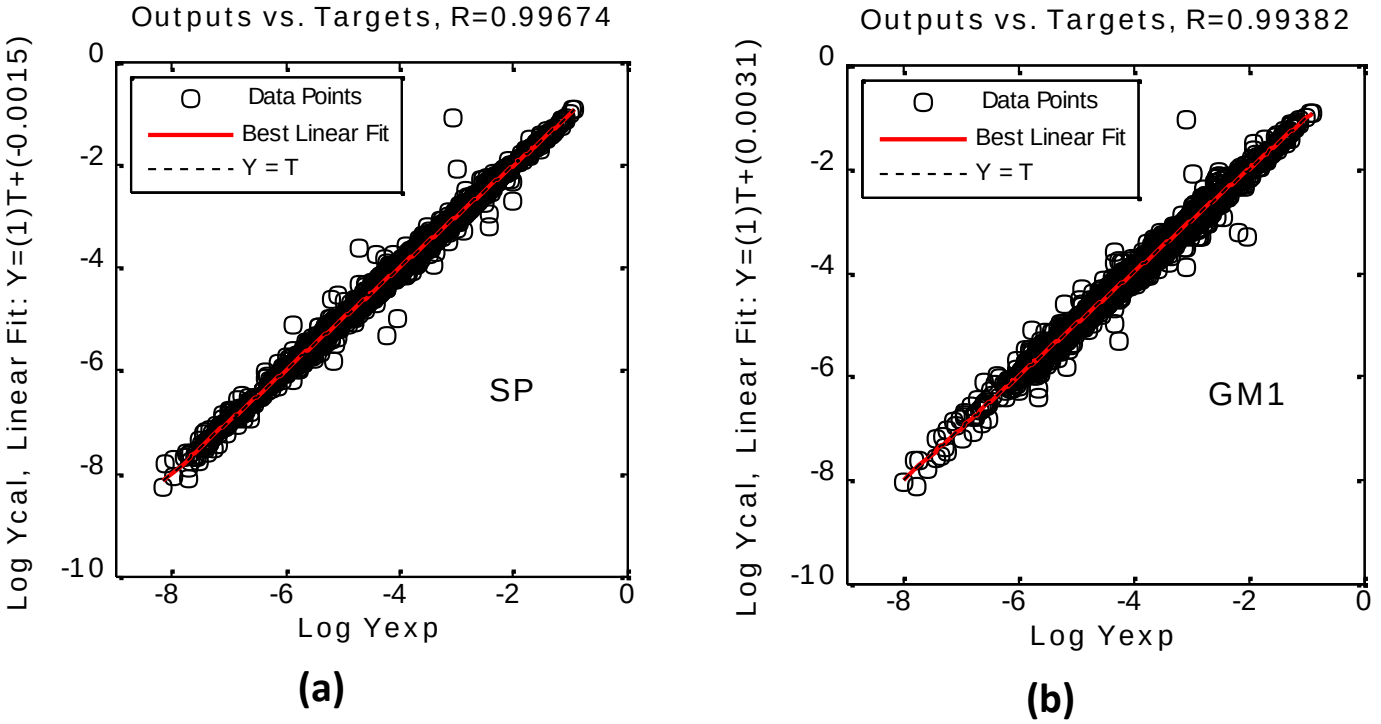


Figure 3.6: Diagrammes de dispersions des modèles : (a) SP et (b) GM1.

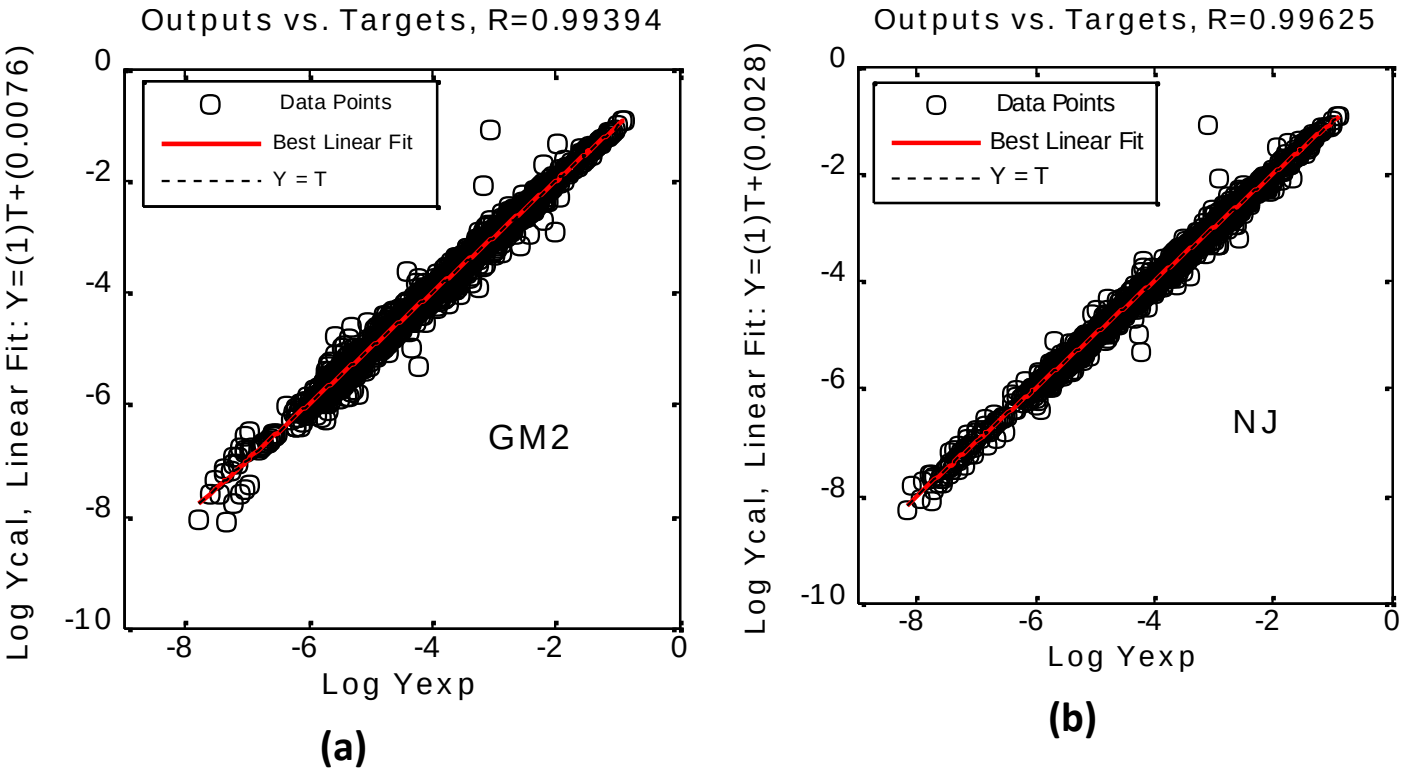


Figure 3.7: Diagrammes de dispersions des modèles : (a) GM2 et (b) NJ.

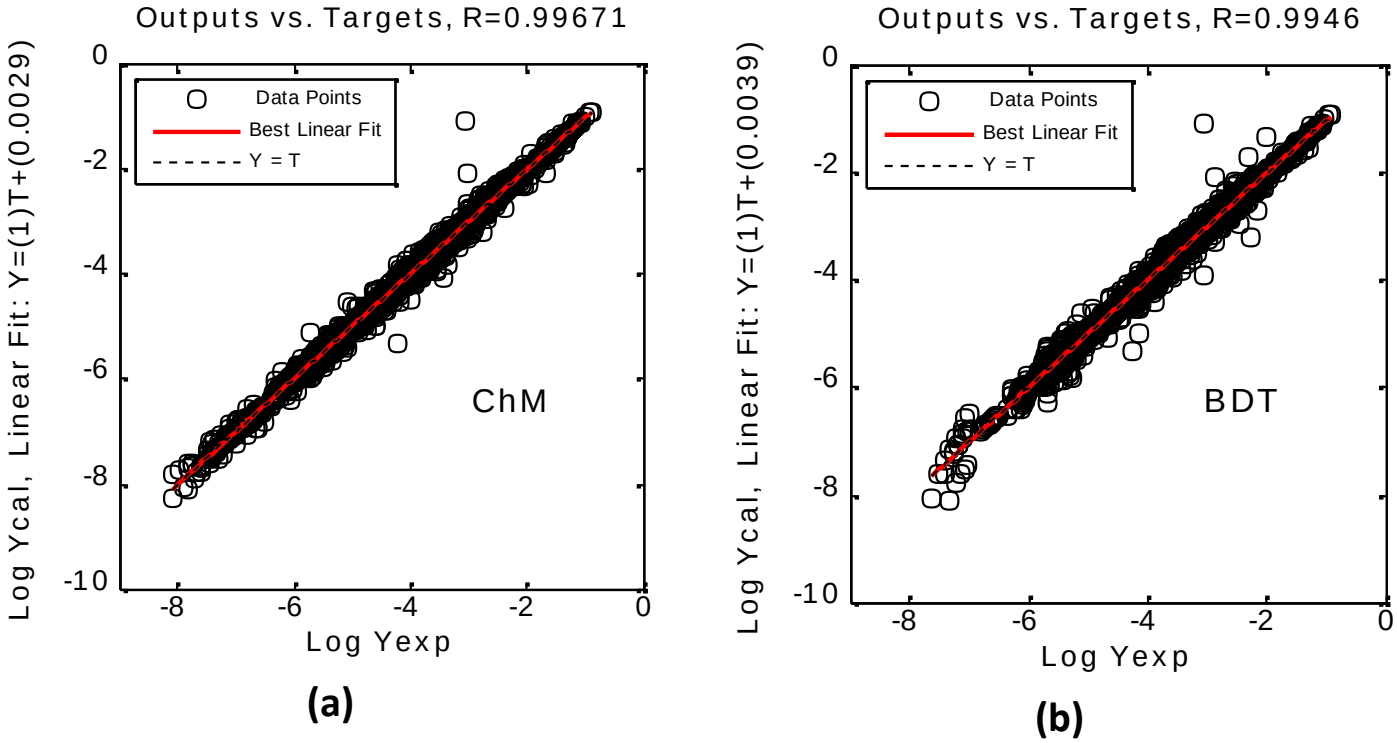


Figure 3.8: Diagrammes de dispersions des modèles : (a) ChM et (b) BDT

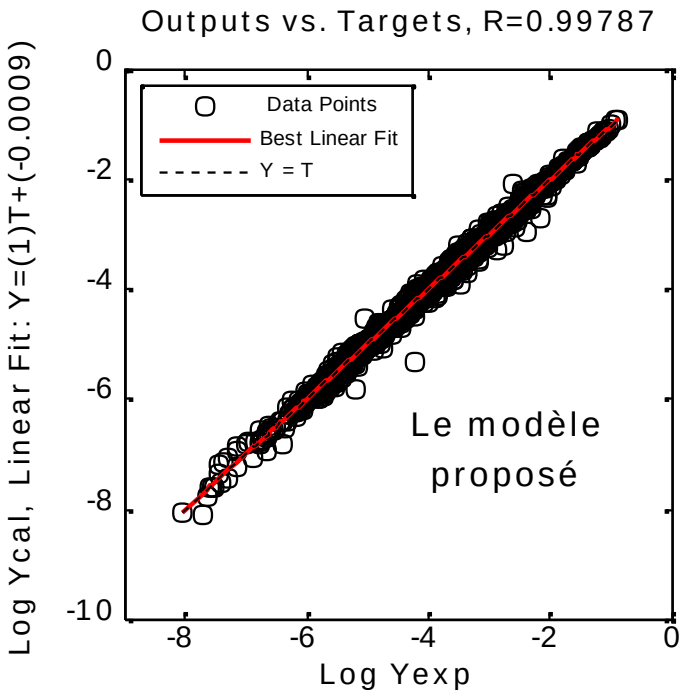


Figure 3.9: Diagrammes de dispersions du modèle proposé.

3.5.3 Comparaison globale en termes d'erreur absolue et relative moyenne :

Afin de mieux visualiser la performance et la qualité de corrélation des modèles étudiés on a calculé pour l'ensemble des points expérimentaux (2614 points) des déviations communément utilisées suivantes :

Erreur Relative Absolue Moyenne (ERAM%)

$$ERAM(\%) = \frac{100}{N}\sum_{i=1}^{N}\left|\frac{y_2^{exp} - y_2^{cal}}{y_2^{exp}}\right|$$

Erreur Absolue Moyenne (EAM) :

$$EAM = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left|y_2^{exp} - y_2^{cal}\right|$$

Maximum de l'Erreur Absolue Moyenne (MaxEAM) :

$$MaxEAM = \max_{1\leq i\leq N}\left|y_2^{exp} - y_2^{cal}\right|$$

Où N est le nombre de points de données de solubilité, y_2^{cal} et y_2^{exp} sont la solubilité calculée et expérimentale pour le point expérimental i, respectivement. Les résultats de ces calculs sont présentés sous forme de tableau (tableau 3.4) et sous forme d'histogrammes (figures 3.10 à 3.12).

Tableau 3.4: Résultats de calcul des erreurs globales EAM, MaxEAM et ERAM (%) de tous les composés pour chaque modèle

Modèles	EAM	MaxEAM	ERAM (%)
CH	3,21E-04	0,089	18,43
AL	2,00E-04	0,089	12,12****
DVA	3,16E-04	0,089	17,95
KJ	2,69E-04	0,0889	17,79
BR	2,71E-04	0,089	20,02
YU	2,70E-04	0,0888	48,73
GO	2,83E-04	0,0888	15,81
MT	2,77E-04	0,089	20,545
SS	2,72E-04	0,0354	16,03
JB	2,19E-04	0,0302	11,99**
SP	1,91E-04	0,0889	12,06***
GM1	3,21E-04	0,089	18,47
GM2	2,37E-04	0,0889	16,78
NJ	2,46E-04	0,089	14,30
ChM	2,11E-04	0,089	13,50
BDT	2,65E-04	0,0889	15,84
Modèle proposé	**1,43E-04**	**0,0157**	**10,34***

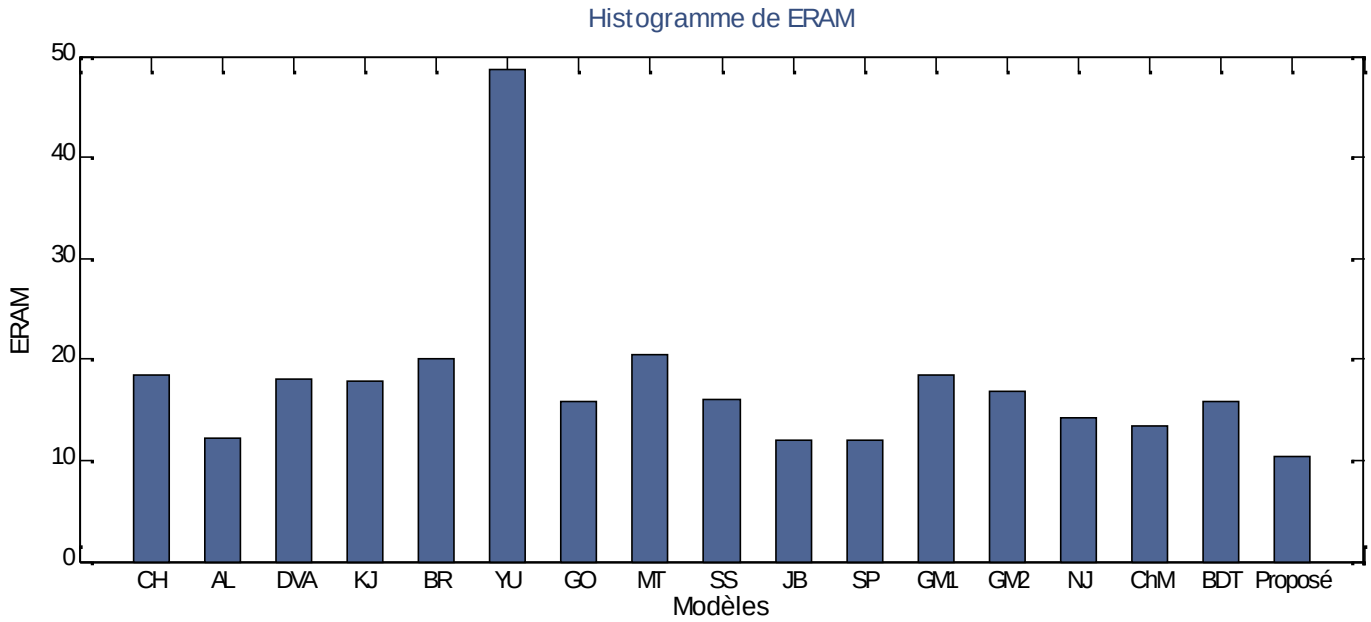


Figure 3.10: Histogramme de l'ERAM en fonction des modèles de corrélation

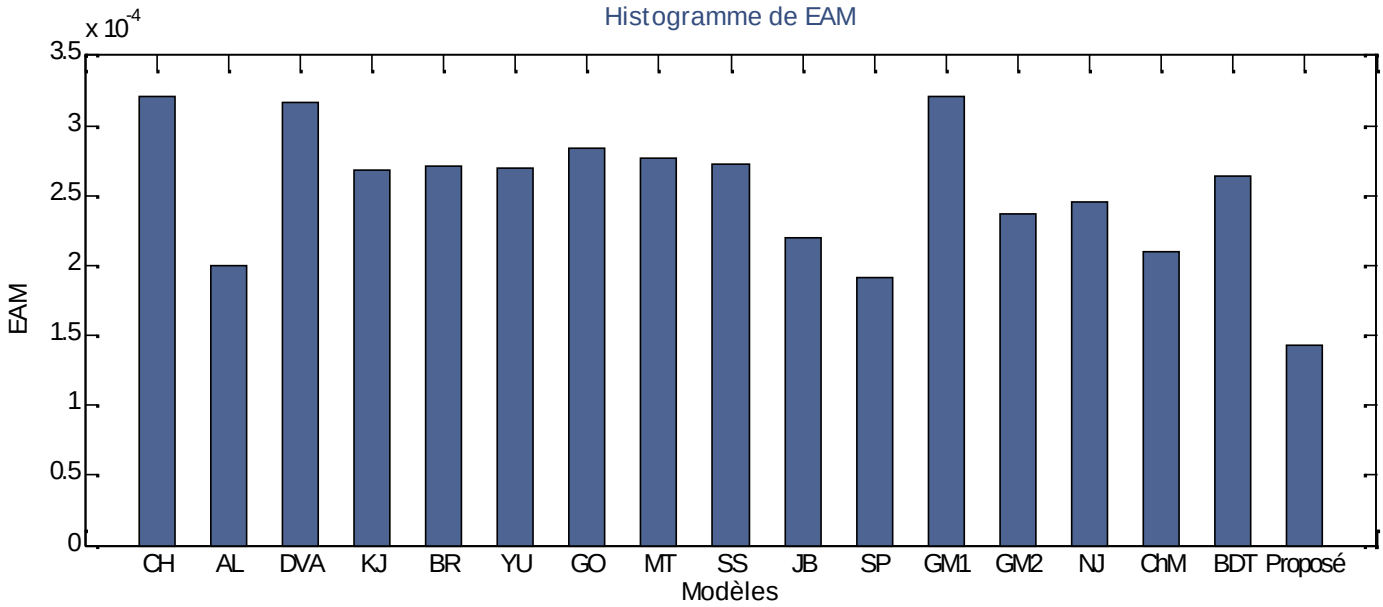


Figure 3.11: Histogramme de EAM en fonction des modèles de corrélation

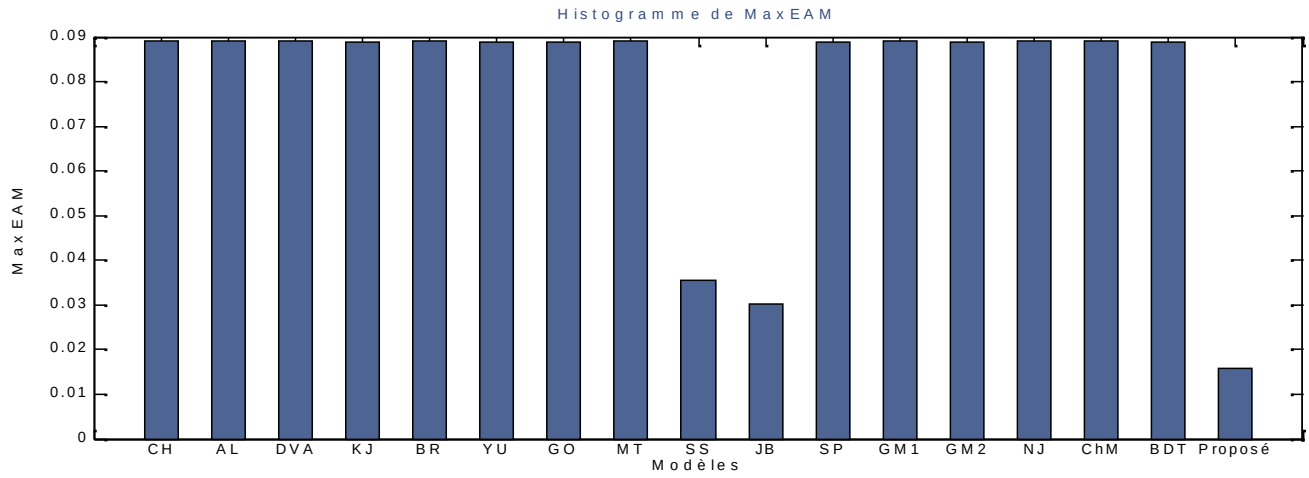


Figure 3.12: Histogramme de MaxEAM en fonction des modèles de corrélation

3.6. Interprétations :

Les interprétations qu'on peut formuler à partir des résultats obtenus dans cette étude sont les suivantes :

1. Les résultats du tableau 3.1 confirment d'une manière générale les résultats obtenus dans des travaux antérieurs (Sparks et al. (2008), Jafari Nejad et al.(2010) , Ch et Madras (2010), Garlapati et Madras (2010), Bian et al. (2011)) dans le sens qu'il n'existe pas de modèle qui donne la meilleur corrélation pour tous les composé étudiés.
2. Contrairement aux résultats obtenus par Bian et al. (2011) (voir figure 3.13), pour une de données de 54 composés avec un total de 1321 points expérimentaux, le modèle de Jouyban et al.(2002) pour la base de données de cette études (93 composés avec un total de 2614 points expérimentaux) donnent une meilleure corrélation des données que celui de Bian et al. (2011). Donc la base de données à une très grande importance lorsqu'il s'agit d'études comparatives.

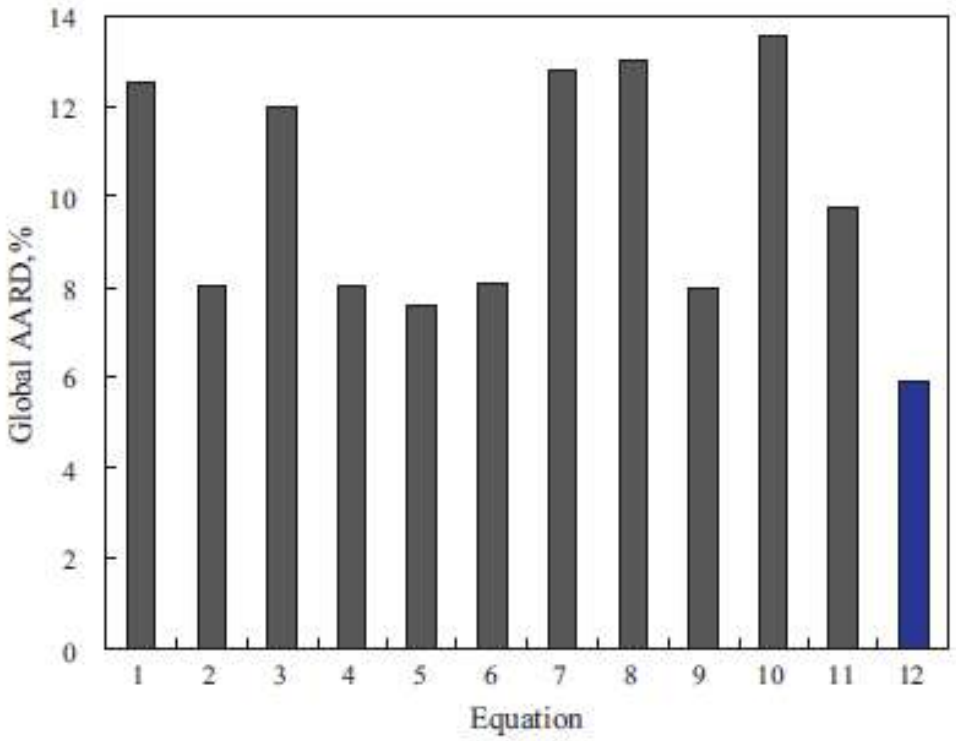


Figure 3.13 : Résultats de Bian et al. (2011).

1: modèle de Chrastil, 2 : modèle de Adachi-Lu, 3 : modèle de del Valle-Aguilera, 4 : modèle de Sparks, 5 : modèle de Sparks, 6 : modèle de Garlapati-Madras, 7 : modèle de Kumer-Johnston, 8 : modèle de Méndez Santiago-Teja, 9 : modèle de Jouyban, 10 : modèle de Gordillo, 11 : modèle de Ch-Madras, 12 : modèle de Bian et al

3. Ceci explique pourquoi nous avons choisi d'apporter une modification du modèle de Jouyban et al (2002) (JB) et pourquoi peut être le modèle que nous avons proposé a donné, non seulement la meilleure corrélation globale en terme de EAM, MaxEAM et ERAM (%) (voir tableau 3.4 et figures 3.10 à 3.12), mais aussi la meilleure corrélation pour le plus grand nombres de composés (voir tableau 3.5 et figure 3.14). Cependant, le modèle de Bian et al. (2011) (BDT) qui occupe la deuxième position dans ce type d'analyse, globalement occupe la huitième place avec une ERAM de 15.84%. Ceci montre, encore une fois, que le choix de la base de données est très important dans une étude comparative, et explique notre choix de réaliser cette étude sur une base de données la plus exhaustive possible.

4. Ces mêmes résultats du tableau 3.5 et ceux du tableau 3.6 apportent probablement une réponse à une conclusion souvent controversée dans la littérature relative à l'influence des nombre de paramètres ajustable sur la qualité de corrélation des modèles semi-empiriques.

Cette étude montre que les meilleures corrélations des données de solubilité expérimentale pour plus de 80% des composés ont été obtenues par les modèles à six paramètres.

A l'exception du modèle de Yu et al. (1994) (YU), les ERAM des modèles à plus de trois paramètres sont plus faibles que celles des modèles à trois paramètres. Ceci signifie que le phénomène de solubilisation des solutés solides dans le CO_2-SC ne peut être représenté par une simple relation entre le logarithme de la solubilité et la densité (Bartle et al. (1991) (BR), Kumar et Johnston (1988) (KJ), Méndez-Santiago et Teja (1999) (MT)) ou le logarithme de la solubilité (Chrastil (1982) (CH), Garlapati et Madras (2009) (GM1)).

5. Les diagrammes de dispersions des figures 3.1 à 3.9 permettent de visualiser mieux la qualité de corrélation globale (2614 points expérimentaux) des modèles étudiés. En effet la figure 3.9 montre la supériorité du modèle proposé dans cette étude. En ce référant aux éléments de jugement sur la qualité de corrélation, cité plus haut, on constate que le modèle proposé possède le coefficient de corrélation le plus élevé (R=0.99787) et l'ordonnée à l'origine de la droite du meilleur ajustement linéaire la plus faible (0.0009) et une dispersion des points autour de la première bissectrice la plus faible (expliquée par comme l'indique le tableau 3.6 par la plus faible EAM et la plus faible MaxEAM). La deuxième meilleure qualité de corrélation est celle du modèle de Jouyban et at (2002) (JB) suivie par celle du modèle de Sparks et al. (2008) (SP). Bien que le modèle de SP donne une EAM inférieure à celle de JB mais la MaxEAM de SP est supérieure à celle de JB, ce fait est visualisé par le point le plus dispersé par rapport à la première bissectrice).

6. Il faut noter aussi que digramme de dispersion du modèle de Yu et al. (YU) est différent des autres diagrammes puisque ce modèle à donné des prédictions négatives de la solubilité, ce qui nous a empêché de choisir la représentation log log comme pour les autres modèles.

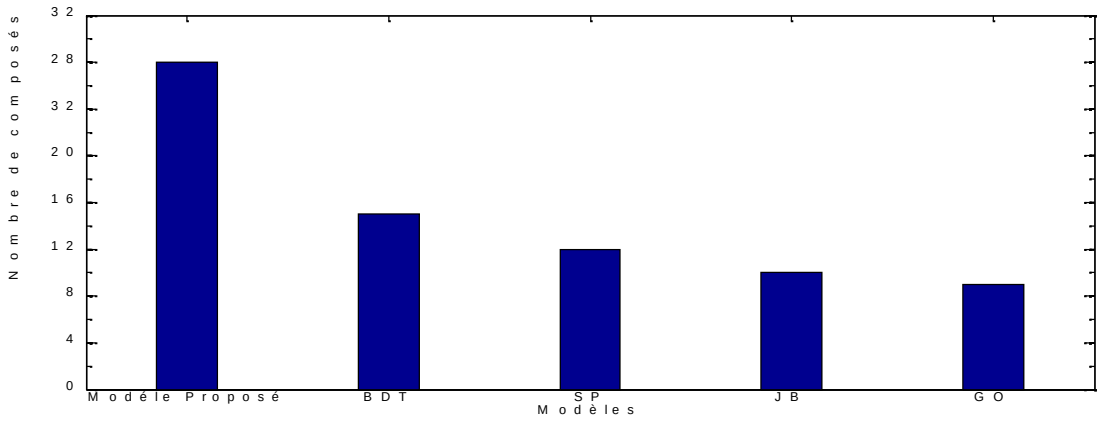


Figure 3.14 : Répartition des meilleures corrélations obtenues pour 73 composés (environ 80% des composés de la base de données) sur les cinq meilleures modèles.

Tableau 3.5: Répartition de 74 composés (environ80% des composés de la base de données) sur les cinq meilleures modèles.

Modèle	Modèle Proposé	BDT	SP	JB	GO
Nombre de composés	28	15	12	10	9

Tableau 3.6: L'influence de nombre des paramètres ajustables sur l'ERAM.

Modèle	Nombre de Paramètres	ERAM(%)	Modèle	Nombre de Paramètres	ERAM(%)
CH	3	18.4129	GM2	5	16.7787
KJ	3	17.7885	AL	5	12.1214
BR	3	20.0204	BDT	6	15.8366
MT	3	20.5435	JB	6	11.9873
GM1	3	18.4738	YU	6	48.7314
ChM	4	13.4985	SP	6	12.0638
SS	4	16.0295	GO	6	15,9653
NJ	4	14.3019	Modèle Proposé	6	**10,38**
DVA	4	17.9476			

3.7. Conclusion :

Les résultats du travail effectue dans cette études nous permis de mieux comprendre quelques aspects de la modélisation semi-empirique de la solubilité des solutés solides dans le CO_2 -SC.

1. Les résultats de corrélation montrent que les modèles à six paramètres, d'une manière générale, donnent une meilleure corrélation par rapport aux modèles à trois paramètres.
2. Les modèles qui donnent la solubilité en fonction de la température, la pression et la densité ne signifient nullement une meilleure description du phénomène de solubilisation. Ceci a été démontré par la modification que nous avons apporté à un modèle de ce type et qui a aboutit à un modèle largement meilleur.
3. Le choix de la base de données est primordial lorsqu'il s'agit de comparer les modèles semi-empiriques. Plus la base de données est large et complète plus les résultats de comparaison sont significatifs.
4. Pour comprendre davantage la capacité de corrélation d'un modèle donné, il nous semble qu'il faut aller à une analyse plus approfondie des résultats obtenus. Par exemple, étudié les type de composé et le type, la qualité et la quantité des données des composés pour lesquels le modèle considéré a donné de meilleurs corrélations et pour lesquels il a donné de mauvaises corrélation.

Conclusion Générale

Cette étude nous a permis d'apprécier l'importance qui est donnée à la technologie des fluides supercritiques dans l'industrie pharmaceutique et les nombreuses applications possibles telles que l'extraction, la production de micro et nanoparticules, l'encapsulation et l'imprégnation. La conception et la bonne exploitation des procédés, qui utilisent cette technologie moderne et prometteuse, requiert la conduite de nombreuses expériences de mesure de la solubilité des solides en dioxyde de carbone supercritique. Mais la réalisation d'expériences de mesure de la solubilité pour toutes les conditions opératoires est longue, coûteuse et laborieuse. Par conséquent, la modélisation de la solubilité des solides dans le CO_2-SC est impérative. Un grand nombre de modèles semi-empiriques, pour la corrélation de la solubilité des solutés solides dans CO_2-SC, ont été proposés au cours des trois dernières décennies.

Ce mémoire a traité la modélisation semi-empirique de la solubilité des solutés solides dans le CO_2-SC. Afin d'évaluer la capacité de ces modèles à corréler avec précision les données de solubilité, nous avons effectué dans ce travail une étude comparative sur une base de 93 composés totalisant 2614 points expérimentaux, recueillis à partir de la littérature publiée au cours des 20 dernières années. Pour corréler ces données nous avons utilisé une technique d'optimisation hybride combinant des méthodes d'intelligence artificielle, notamment l'optimisation par essaim particulaire et l'optimisation par les algorithmes génétiques, avec les méthodes d'optimisation classiques utilisant l'algorithme de Levenberg-Marquardt. Sur la base des résultats obtenus, un nouveau modèle basé sur la densité a été proposé. Le modèle proposé a donné la meilleure corrélation globale avec une erreur relative absolue moyenne (ERAM) de 10,38%.

Les résultats du travail effectué dans cette étude nous ont permis, en outre, de mieux comprendre quelques aspects de la modélisation semi-empirique de la solubilité des solutés solides dans le CO_2 -SC.

1. Les résultats de corrélation montrent que Les modèles qui donnent la solubilité en fonction de la température, la pression et la densité ne signifient nullement une meilleure description du phénomène de solubilisation. Ceci a été démontré par la modification que nous avons apporté à un modèle de ce type et qui a aboutit à un modèle largement meilleur.

2. Le choix de la base de données est primordial lorsqu'il s'agit de comparer les modèles semi-empiriques. Plus la base de données est large et complète plus les résultats de comparaison sont significatifs.
3. Pour comprendre davantage la capacité de corrélation d'un modèle donné, il nous semble qu'il faut aller à une analyse plus approfondie des résultats obtenus. Par exemple, il faut étudier les types de composés, la qualité et la quantité des données des composés pour lesquels le modèle considéré a donné de meilleures corrélations ou mauvaises corrélations.

Références bibliographiques

Adachi Y. and Lu B.C.Y.., 1963, Supercritica fluid extraction with carbon dioxide and ethylene, *Fluid Phase Equilibria, 14, 1983, 147-156.*

Antoine Dutot et Damien Olivier, « *Optimisation par essaim de particules Application au problème des n-Reines* », Laboratoire Informatique du Havre, Université du Havre, 25 rue Philippe Lebon, 76600 Le Havre.

Asghari-Khiavi M. and Yamini Y., 2003, Solubility of the Drugs Bisacodyl, Methimazole, Methylparaben, and Iodoquinol in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 2003, *48*, 61-65.

Barna L., Blanchard J-M., Rauzy E. and Berro Ch., 1996, Solubility of Flouranthene, Chrysene, and Triphenylene in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 1996, *41*, 1466-1469.

Bartle K. D., Clifford A. A., Jafar S. A. and Shilstone G. F., 1991, Solubilities of Solid and Liquids of Low Volatility in Supercritical Carbon Dioxide. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 20, 713-756.

Bian. X, Du.Z, Tang.Y., 2011, An improved density-based model for the solubility of some compounds in supercritical carbon dioxide, Thermochimica Acta 519 (2011) 16–21

Brunner G. and Dohrn R., 1995, High-pressure fluid phase equilibria: Experimental Method and systems investigated 1988-1993, *Fluid Phase Equilibria,*, 106, 213–282.

Ch R., Madras G. 2010, An association model for the solubilities of pharmaceuticals in supercritical carbon dioxide, Thermochimica Acta 507–508 (2010) 99–105.

Charoenchaitrakool M., Dehghani F., Foster N. R., 2000, Micronization by Rapid Expansion of Supercritical Solutions to Enhance the Dissolution Rates of Poorly Water-Soluble Pharmaceuticals, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 39, 4794-4802.

Chen Y-M., Lin P-Ch., Tang M., Chen Y-P., 2010, Solid solubility of antilipemic agents and micronization of gemfibrozil in supercritical carbon dioxide, J. of Supercritical Fluids 52 (2010) 175–182

Chen Y-M., Chen Y-P., 2009, Measurements for the solid solubilities of antipyrine, 4-aminoantipyrine and 4-dimethylaminoantipyrine in supercritical carbon dioxide, *Fluid Phase Equilibria 282 (2009) 82–87*

Chim R., Marceneiro S., Braga M., Dias A., Sousa H., 2012, Solubility of norfloxacin and ofloxacin in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilibria 331 (2012) 6– 11

Chrastil, J., 1982, Solubility of solids and liquids in supercritical gases. *Journal of Physical Chemistry*, 86, 3016–3021.

Christov M. and Dohrn R. 2002, High-pressure fluid phase equilibria Experimental methods and systems investigated (1994–1999) *Fluid Phase Equilibria*, 202, 153–218.

Coimbra P., Fernandes D., Gil M., and Sousa H., **2008**, Solubility of Diflunisal in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 2008, *53*, 1990–1995

Common A., 2011, Développement d'un procédé propre assisté par CO_2 supercritique pour la production de particules de polyamide: caractérisation et faisabilité, Doctorat de l'université de Toulouse

del Valle J.M.and Aguilera J.M., 1988, An improved equation for predicting the solubility of vegetable oils in Supercritical CO2, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 27, 1551.

Dohrn R., Peper S., Fonseca J.M.S., 2010 High-pressure fluid-phase equilibria: Experimental methods and systems investigated (2000–2004), *Fluid Phase Equilibria* 288 1–54.

Duarte A., Coimbra P., Sousa H. and Duarte C., 2004, Solubility of Flurbiprofen in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 2004, *49*, 449-452

Fan J., Hou Y., Wu W., Zhang J., Ren S. and Chen X., **2010**, Levulinic Acid Solubility in Supercritical Carbon Dioxide with and without Ethanol as Cosolvent at Different Temperatures, *J. Chem. Eng. Data* 2010, *55*, 2316–2321

Fonseca J.M.S., Dohrn R., 2011 Stephanie Peper, High-pressure fluid-phase equilibria: Experimental methods and systems investigated (2005–2008), *Fluid Phase Equilibria* 300 1–69.

Fornari. R, Alessi. P and Kikic. I, 1990, High pressure fluid phase equilibria: experimental methods and systems investigated (1978–1987), *Fluid Phase Equilibria*, 57, 1–33.

Garlapati.C et Madras. G, **2009** Solubilities of solids in supercritical fluids using dimensionally consistent modified solvate complex models, Fluid Phase Equilibria 283 (2009) 97–101

Garlapati.C et Madras. G, **2010** New empirical expressions to correlate solubilities of solids in supercritical carbon dioxide, Thermochimica Acta 500 (2010) 123–127.

Garmroodi A., Hassan J., and Yamini Y., **2004**, Solubilities of the Drugs Benzocaine, Metronidazole Benzoate, and Naproxen in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 2004, *49*, 709-712.

Gordillo M.D., M.A. Blanco, A. Molero, E. Martinez de la Ossa, 1999, Solubility of the antibiotic Penicillin G in supercritical carbon dioxide, *J. of Supercritical Fluids*, *15*, 183–190.

Heryanto R., Chan Abdullah E. and Hasan M., **2010**, Solubility of Isoniazid in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 2010, *55*, 2306–2309

Hezave A., Khademi M., Esmaeilzadeh F., **2012**, Measurement and modeling of mefenamic acid solubility in supercritical carbon Dioxide, Fluid Phase Equilibria 313 (2012) 140– 147

Hezave A., Aftab S., Esmaeilzadeh F., **2012**, Solubility of sulindac in the supercritical carbon dioxide: Experimental and modeling approach, J. of Supercritical Fluids 68 (2012) 39– 44

Hezave A., Rajaei H., Lashkarbolooki M., Esmaeilzadeh F., **2013**, Analyzing the solubility of fluoxetine hydrochloride in supercritical carbon dioxide, J. of Supercritical Fluids 73 (2013) 57– 62

Hezave A. and Esmaeilzadeh F., 2012, Solubility Measurement of Diclofenac Acid in the Supercritical CO_2, dx.doi.org/10.1021/je200012x | J. Chem. Eng. Data 2012, 57, 1659−1664

Higashi H., Iwai Y., Miyazaki K., Ogino Y., Oki M., Arai Y., **2005**, Measurement and correlation of solubilities for trifluoromethylbenzoic acid isomers in supercritical carbon dioxide, J. of Supercritical Fluids 33 (2005) 15–20

Hlioui.S., 2008, étude d'une Machine Synchrone A double excitation. Thèse de Doctorat. Université de technologie de Belfort-Monbeliard et de l'université de Besançon

Hojjati M., Yamini Y., Khajeh M., Vatanara A., 2007, Solubility of some statin drugs in supercritical carbon dioxide and representing the solute solubility data with several density-based correlations, J. of Supercritical Fluids 41 (2007) 187–194

Hosseini M., Alizadeh N., Khanchi A., 2010 Solubility analysis of clozapine and lamotrigine in supercritical carbon dioxide using static system J. of Supercritical Fluids 52 (2010) 30–35

Ismadji S., 2008, Solubility of Methyl Salicylate in Supercritical Carbon Dioxide at Several Temperatures, *Journal of Chemical & Engineering Data, Vol 2008, 53, 2207-2210*

Ismadji S, Ju Y-H., Soetaredjo F. E.and Ayucitra A., 2011, Solubility of Azadirachtin in Supercritical Carbon Dioxide at Several Temperatures, dx.doi.org/10.1021/je200239p | J. Chem. Eng. Data 2011, 56, 4396–4399

Jafari Nejad. Sh,H. Abolghasemi, M.A. Moosavian, M.G. Maragheh 2010, Prediction of solute solubility in supercritical carbon dioxide: A novel semi-empirical mode**l** *Chemical Engineering Research and Design, Volume 88, Issue 7, July 2010, Pages 893-898.*

Jara-Morante E., Suleiman D., and Estvez L.A., 2003, Solubilities of Imipramine HCl in Supercritical Carbon Dioxide, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2003, *42*, 1821-1823

Jerome Onwunalu, Louis J. Durlofsky, **2009**, « *Application of a particle swarm optimization algorithm for determining optimum well location and type* **»,** Smart Fields Meeting, 8 Avril 2009.

Jin J., Wang Y., Wu H., Li J., Zhang Z., (a) 2012, Equilibrium solubilities of ammonium benzoate, benzamide and their mixture in supercritical carbon dioxide, *Fluid Phase Equilibria* doi:10.1016/j.fluid.2012.05.031

Jin J, Dou Z-M, Su G-X, Zhang Z-T, Liu H-T., (b) 2012, Solubility of o-tolidine in pure and modified supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilibria 315 (2012) 9–15

Jin J-S., Wang J-B., Zhang Z-T., Liu H-T., (c) 2012, Solubilities of benzene sulfonamide in supercritical CO_2 in the absence and presence of cosolvent Thermochimica, Acta *527 (2012) 165– 171.*

Jouyban A., Chan H-K. and Foster N.R., 2002, Mathematical representation of solute solubility in supercritical carbon dioxide using empirical expressions, *J. of Supercritical Fluids*, 24 19–35.

Karami A., Yamini Y., Ghiasvand A., Sharghi H. and Shamsipur M., 2001, Solubilities of Some 9-Anthrone Derivatives in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 2001, *46*, 1371-1374

Kazemi S., Belandria V., Janssen N., Richon D., Peters C., Kroon C., 2012, Solubilities of Ferrocene and Acetylferrocene in Supercritical Carbon Dioxide, *J. of Supercritical Fluids* doi:10.1016/j.supflu.2012.10.009

Ke J., Mao C., Zhong M., Han B. and Yan H., **1996**, Solubilities of Salicylic Acid in Supercritical Carbon Dioxide with Ethanol Cosolvent, The Journal of Supercritical Fluids, 1996, 9, 82-87

Kennedy J., Eberhart R.C., 1995. Particle Swarm Optimisation, Proceedings of the IEEE International Conference On Neural Networks, 1995, pp. 1942-1948, IEEE Press.

Khamda M., Hosseini M., Pazuki G., Rezaee M., **2012**, Measurement and Correlation Solubility of Cefixime Trihydrate and Oxymetholone in Supercritical Carbon Dioxide (CO_2), doi:10.1016/j.supflu.2012.09.006

Knapp H., Döring R., Oellrich L., Plöcker U. and Prausnitz J. M., 1981, Vapor–Liquid Equilibria for Mixtures of Low-Boiling Substances, DECHEMA Chem. Data Series VI.

Kotnik P., Skerget M., and Knez Z., **2011**, Solubility of Nicotinic Acid and Nicotinamide in Carbon Dioxide at *T*) (313.15 to 373.15) K and *p*) (5 to 30) MPa: Experimental Data and Correlation, *J. Chem. Eng. Data* 2011, *56*, 338–343

Kumar S.K and Johnston K. P., 1988, Modelling the solubility of solids in supercritical fluids with density as the independent variable, *J. of Supercritical Fluids*, 1, 15-22.

Lez G., Molina M., Rodrıguez F. and Mirada F., **2001**, Solubilities of Phenol and Pyrocatechol in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 2001, *46*, 918-921

Li Q., Zhang Z., Zhong Ch., Liu Y., Zhou Q., 2003, Solubility of solid solutes in supercritical carbon dioxide with and without cosolvents, Fluid Phase Equilibria 207 (2003) 183–192

Li J., Jin J., Zhang Z-T., and Pei X-M., 2009 Solubility of *p*-Toluenesulfonamide in Pure and Modified Supercritical Carbon Dioxide,
J. Chem. Eng. Data 2009, *54*, 1142–1146

Liu T., Li S., Zhou R., Jia D. and Tian S., **2009**, Solubility of Triphenylmethyl Chloride and Triphenyltin Chloride in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 2009, *54*, 1913–1915

Marceneiro S., Coimbra P., Braga M., Dias A., Sousa H., 2011, Measurement and correlation of the solubility of juglone in supercritical carbon Dioxide, Fluid Phase Equilibria 311 (2011) 1–8.

Mathieu C., 2012, Le CO_2 supercritique : un fluide prometteur dans la formulation pharmaceutique, Thèse de Doctorat. Universite henri poincare - nancy1

Medina I. and Bueno J., 2001, Solubilities of Zopiclone and Nimodipine in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 2001, *46*, 1211-1214

Mendez-Santiago J. and Teja A.S, 1999, The solubility of solids in supercritical fluids, *Fluid Phase Equilibria*, 158–160, 501-510.

Perrotin-Brunel H., Roosmalen M., Kroon M., Spronsen J., Witkamp G-J., and Peters C., **2010**, Solubility of Cannabinol in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 2010, *55*, 3704–3707

Sabegh A., Rajaei H., Hezave A. and Esmaeilzadeh F., 2012, Amoxicillin Solubility and Supercritical Carbon Dioxide, dx.doi.org/10.1021/je3006826 | J. Chem. Eng. Data 2012, 57, 2750−2755

Shamsipur M., Karami A., Yamini Y., Sharghi H. and Salimi A., 2003, Solubilities of Some Thioxanthone Derivatives in Supercritical CO_2, *J. Chem. Eng. Data* 2003, *48*, 1088-1091

Si-Moussa C., 2010, Modélisation des Équilibres de Phases à Pressions Élevées par les Réseaux de Neurones Artificiels, Thèse de Doctorat, École Nationale Polytechnique, Alger.

Sousa H., Sousa Costa M., Coimbra P., Matias A., Duarte C., 2012, Experimental determination and correlation of meloxicam sodium salt solubility in supercritical carbon dioxide, J. of Supercritical Fluids 63 (2012) 40–45

Sovova H., 2001, Solubility of Ferulic Acid in Supercritical Carbon Dioxide with Ethanol as Cosolvent, *J. Chem. Eng. Data* 2001, *46*, 1255-1257.

Sparks D. L., Hernandez. R. and Estévez. L.A., 2008, Evaluation of density-based models for the solubilit of solids in supercritical carbon dioxide and formulation of a new model, *Chemical Engineering Science*, 63, 4292–4301.

Sparks D., Hernandez R., Este´vez L., Meyer N. and French T., 2007, Solubility of Azelaic Acid in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 2007, *52*, 1246-1249.

Stassi A., Bettini R., Gazzaniga A., Giordano F. and Schiraldi A., 2000, Assessment of Solubility of Ketoprofen and Vanillic Acid in Supercritical CO_2 under Dynamic Conditions, *J. Chem. Eng. Data* 2000, *45*, 161-165

Su B., Xing H., Yang Y. and Ren Q., 2008, Solubility of Oxymatrine in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 2008, *53*, 1672–1674

Su C-S, Chen Y-P., 2008, Measurement and correlation for the solid solubility of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in supercritical carbon dioxide, J. of Supercritical Fluids 43 (2008) 438–446

Suleiman D., Este´vez L., Pulido J., Garcı´a J. and Mojica C., 2005, Solubility of Anti-Inflammatory, Anti-Cancer, and Anti-HIV Drugs in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 2005, *50*, 1234-1241

Sun Y., Li S., and Quan C., 2005, Solubility of Ferulic Acid and Tetramethylpyrazine in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 2005, *50*, 1125-1128

Sung, H. D Shim, J. J., 1999. Solubility of C.I. Disperse Red 60 and C.I. Disperse Blue 60 in Supercritical Carbon Dioxide. J. Chem. Eng. Data 1999, 44, 985.

Tang Z., Jin J-S., Zhang Z-T. and Liu H-T., 2012, New Experimental Data and Modeling of the Solubility of Compounds in Supercritical Carbon Dioxide, dx.doi.org/10.1021/ie2016224 | Ind. Eng. Chem. Res. 2012, 51, 5515−5526.

Ting S., Macnaughton S., Tomasko S. and Foster S., 1993, Solubility of Naproxen in Supercritical Carbon Dioxide with and without Cosolvents, *Ind. Eng. Chem. Res.* 1993,32, 1471-1481

Yamini Y., Hassan J and Haghgo S., 2001, Solubilities of Some Nitrogen-Containing Drugs in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 2001, *46*, 451-455

Yamini Y. , Arab J., Asghari-khiavi M., 2003, Solubilities of phenazopyridine, propranolol, and methimazole in supercritical carbon dioxide, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 32 (2003) 181_/187

Yamini Y., Hojjati M., Kalantarian P., Moradi M., Esrafili A., Vatanara A., 2012, Solubility of capecitabine and docetaxel in supercritical carbon dioxide: Data and the best correlation, doi:10.1016/j.tca.2012.09.010

Yamini Y., and Bahramifar N., 2000, Solubilities of Mixed Acenaphthene, Fluoranthene, and Triphenylene in Supercritical Carbon Dioxide and the Separation of Binary Solid Mixtures of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, *J. Chem. Eng. Data* 2000, *45*, 1129-1132

Yamini Y., Moradi M., 2011, Measurement and correlation of antifungal drugs solubility in pure supercritical CO_2 using semi-empirical models, J. Chem. Thermodynamics 43 (2011) 1091–1096

Yu Z., Singh B., Rirvi S.S.H., Zollweg J.A., 1994, Solubilities of Fatty Acids, Triglycerides, and Fats and Oils in Supercritical Carbon Dioxide, J. of Supercritical Fluids, 7, 51-59.

Zhou R., Li S., and Liu T., 2008, Measurement and Correlation of Solubility of Uracil in Supercritical Carbon Dioxide, *J. Chem. Eng. Data* 2008, *53*, 2679–2682

ANNEXE 1

Tableau.1 : Sources et domaines des données des composés utilisés pour la modélisation par les modèles semi empiriques.

N°	Composé	Formule chimique	Domaine de Température (K)	Domaine de Pression (Bar)	Domaine de Solubilité	Nombre de points	Référence
1	1,8-dihydroxy-9-anthrone	$C_{14}H_{10}O_3$	308 - 348	101 - 355	0,000133 - 0,000487	54	Karami et al. (2001)
2	1-hydroxy-2,4-dimethyl-9-anthrone	$C_{16}H_{14}O_2$	308 - 348	101 - 355	0,000024 - 0,000106	54	
3	1-hydroxy-2-ethyl-9-anthrone	$C_{16}H_{14}O_2$	308 - 348	101 - 355	0,000108 - 0,000978	54	
4	1-hydroxy-2-methyl-9-anthrone	$C_{15}H_{12}O_2$	308 - 348	101 - 355	0,000087 - 0,000705	54	
5	1-hydroxythioxanthane	$C_{13}H_8O_2S$	308 - 348	121 - 354	0,000099 - 0,000424	45	Shamsipur et al. 2003
6	2-Naphthol	$C_{10}H_8O$	308,1 - 328,1	100,5 - 300	0,000249 - 0,00123	18	Qunsheng Li et al. 2003
7	2-Phenyl-4H-1,3-benzoxazin-one	$C_{14}H_9NO_2$	308,15-328,18	651,46-951,27	0,00008 - 0,00045	26	Suleiman et al. 2005
8	2-Trifluoromethylbenzoic acid	$C_8H_5F_3O_2$	308,2-323,2	93,4 - 226	0,00137 - 0,00855	21	Higashi et al. 2005
9	3-Trifluoromethylbenzoic acid	$C_8H_5F_3O_2$	308,2 - 323,2	94,1 - 225,4	0,00551 - 0,0469	21	

10	4-aminoantipyrine	$C_{11}H_{13}N_3O$	308,2 - 328,2	100,5 – 220,4	0,000116 - 0,000367	21	Chen Y-M et Chen Y-P 2009
11	4-dimethylaminoantipyrine	$C_{13}H_{17}N_3O$	308,2 - 328,2	100,3 - 220,3	0,000525 - 0,00255	21	Y-M Chen et Y-P Chen 2009
12	4-Trifluoromethylbenzoic acid	$C_8H_5F_3O$	308,2 - 323,2	96,8 – 224,4	0,000106 - 0,000456	21	Higashi et al. 2005
13	5-fluorouracil	$C_4H_3FN_2O_2$	308,15-328,15	125 - 250	0,0000038 - 0,0000146	18	Suleiman et al. 2005
14	Acenaphthene	$C_{12}H_{10}$	308 - 338	121,6 - 354,6	0,002395 - 0,004737	36	Yamini, et Bahramifar 2009
15	Acetylferrocene	$C_{12}H_{12}FeO$	308 - 348	77 – 221	0,00025 - 0,00792	18	Kazemi et al. 2012
16	Ammonium benzoate	$C_7H_9NO_2$	308 - 328	110 -210	0,00000168 - 0,00000533	15	Jin et al. 2012 (a)
17	Amoxicilline	$C_{16}H_{19}N_3O_5S$	308,15-338,15	160 - 400	0,00001 - 0,00723	28	Mehdi et al. 2012
18	Anthracen	$C_{14}H_{10}$	308,1-328,1	100 - 300	0,0000416 - 0,000113	15	Li et al. 2003
19	Antipyrine	$C_{11}H_{12}N_2O$	308,2-328,2	100,4 – 220,4	0,000209 - 0,000717	21	Y-M Chen et Y-P Chen 2009

20	Atropine	$C_{17}H_{23}NO_3$	308 - 348	122 - 355	0,00006 - 0,00167	45	Yamini et al. 2001
21	Atrovastatine	$C_{33}H_{35}FN_2O_5$	308 - 348	121,6 - 354,6	0,000017 - 0,001446	45	Hojjati et al. 2007
22	Azadiracthin	$C_{35}H_{44}O_{16}$	308,15-333,15	100-260	0,0000021 - 0,0000149	54	Ismadji et al. 2011
23	Azelaic Acid	$C_9H_{16}O_4$	313,15-333,15	100-300	0,00000147 - 0,00000837	14	Sparks et al. 2007
24	Azodicarbonamide	$C_2H_4O_2N_4$	308,15-328,15	100-300	0,000009 - 0,00002	26	Suleiman et al. 2005
25	Benzamide	C_7H_7NO	308 - 328	110 - 210	0,00000191 - 0,00001605	15	Jin et al. 2012 (a)
26	Benzene sulfonamide	$C_6H_8N_2O_2S$	308,15-328,15	110 - 210	0,0000653 - 0,0002895	15	Jin et al. 2012 (c)
27	Benzocaine	$C_9H_{11}NO_2$	308 - 348	122 - 355	0,00103 - 0,01212	40	Garmroodi et al. 2004
28	Bisacodyl	$C_{22}H_{19}NO_4$	308 - 348	122 - 355	0,000036 - 0,000583	39	Asghari-Khiavi et Yamini 2003
29	Cannabinol	$C_{21}H_{26}O_2$	314 - 334	130 - 202	0,000126 - 0,000217	34	Perrotin-Brunel et al. 2010

30	Capecitabine	$C_{15}H_{22}FN_3O_6$	308 - 348	15,2-35,4	0,0000076 - 0,0001588	40	Yamini et al. 2012
31	Carbamazepine	$C_{15}H_{12}N_2O$	308 - 348	122 – 355	0,000011 - 0,000094	39	Yamini et al. 2001
32	Cefixime Trihydrate	$C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, $3H_2O$	308 - 328	183 - 335	0,00000016 - 0,000000302	18	Khamda et al. 2012
33	Clofibric acid	$C_{10}H_{11}ClO_3$	308,2 – 328,2	100,1-220,2	0,000257 - 0,000856	21	Chen et al. 2010
34	Clotrimazole	$C_{22}H_{17}ClN_2$	308 - 348	122 – 355	0,0000043 - 0,0001066	45	Yamini et Moradi 2011
35	Clozapine	$C_{18}H_{19}ClN_4$	318 - 348	121,6 - 354,6	0,0000036 - 0,0000419	27	Hosseini et al. 2010
36	Codeine	$C_{18}H_{21}NO_3$	308 - 348	122 – 355	0,0001 - 0,00123	45	Yamini et al. 2001
37	Diazepam	$C_{16}H_{13}ClN_2O$	308 - 348	122 – 355	0,00018 - 0,00111	45	
38	Diclofenac Acid	$C_{14}H_{11}Cl_2NO_2$	308,15-338,15	120 - 400	0,0000401 - 0,00198	32	Hezave et Esmaeilzadeh 2012
39	Diflunisal	$C_{13}H_8F_2O_3$	308,2 – 328,2	93 - 246	0,000001845 - 0,000008072	21	Coimbra et al. 2008

40	Docetaxel	$C_{43}H_{53}NO_{14}$	308 - 338	152 - 354	0,000037 - 0,000503	32	Yamini et al. 2012
41	Fenofibrate	$C_{20}H_{21}ClO_4$	308,2 – 328,2	100,1-220,2	0,00183 - 0,00666	21	Chen et al. 2010
42	Ferrocene	$Fe(C_5H_5)_2$	308 - 348	80 - 244	0,00089 - 0,00312	22	Kazemi et al. 2012
43	Ferulic Acid	$C_{10}H_{10}O_4$	301,5-333,5	120 - 280	0,00000213 - 0,0000118	18	Sovova 2001
44	Fluoranthene	$C_{16}H_{10}$	308,15-328,15	86 - 249	0,000113 - 0,00093	28	Barna et al. 1996
45	Fluoxetine hydrochloride	$C_{17}H_{19}ClF_3NO$	308,15-338,15	160 - 400	0,0000345 - 0,000812	28	Hezave et al. 2013
46	Flurbiprofen	$C_{15}H_{13}FO_2$	303,15-323,15	89 - 245	0,0000217 - 0,00019683	27	Duarte et al. 2004
47	Fluvastatine	$C_{24}H_{26}FNO_4$	308 - 348	121,6 - 354,6	0,000022 - 0,000601	45	Hojjati et al. 2007
48	Gemfibrozil	$C_{15}H_{22}O_3$	308,2 – 328,2	100,1-220,2	0,0000294 - 0,00419	21	Chen et al. 2010
49	Ibuprofen	$C_{13}H_{18}O_2$	308,15-318,15	80 - 220	0,000053 - 0,00584	29	Charoenchaitrakool et al. (2000)

50	Imipramine HCl	$C_{19}H_{24}N_2$,HCl	313,5 – 323,5	300 - 500	0,0000051 - 0,0000099	10	Jara-Morante et al. 2003
51	Isoniazid	$C_6H_7N_3O$	308 - 313	130 - 185	0,00000053 - 0,00000605	18	Heryanto et al. 2010
52	Juglone	$C_{10}H_6O_3$	308,2 – 328,2	92 - 244	0,00002 - 0,00159	18	Marceneiro et al. 2011
53	Ketoconazole	$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$	308 - 348	122 - 355	0,0000005 - 0,0001745	45	Yamini et Moradi 2011
54	Ketoprofen	$C_{16}H_{14}O_3$	313,15-328,15	90 - 250	0,0000033 - 0,000188	15	Stassi et al. 2000
55	Lamotrigine	$C_9H_7Cl_2N_5$	318 - 338	121,6-354,6	0,0000004 - 0,0000046	27	Hosseini et al. 2010
56	Levulinic Acid	$C_5H_8O_3$	313 – 342,4	94,1-182,7	0,000491 - 0,009	34	Fan et al. 2010

57	Lovastatine	$C_{24}H_{36}O_5$	308 - 348	121,6-354,6	0,000011 - 0,000114	45	Hojjati et al. 2007
58	Mefenamic acid	$C_{15}H_{15}NO_2$	308,15-338,15	160 - 400	0,0000831 - 0,00594	28	Hezave et al. 2012 (a)
59	Meloxicam sodium salt	$C_{14}H_{12}N_3NaO_4S_2$	303 - 323	149 - 255	0,00000441 - 0,00001276	15	Sousa et al. 2012
60	Methimazole	$C_4H_6N_2S$	308 - 348	122 - 355	0,000054 - 0,001899	40	Yamini et al. 2003
61	Methyl Salicylate	$C_8H_8O_3$	343,15-423,15	90 - 310	0,00051 - 0,07533	44	Ismadji 2008
62	Methylparaben	$C_8H_8O_3$	308 - 348	122 - 355	0,000108 - 0,001213	40	Asghari-Khiavi et Yamini 2003

63	Metronidazole Benzoate	$C_{13}H_{13}N_3O_4$	308 - 348	122 - 355	0,00007 - 0,00455	40	Garmroodi et al. 2004
64	Nabumeton	$C_{15}H_{16}O_2$	308,2-328,2	100 - 220	0,0000393 - 0,00268	21	Su et Chen 2008
65	Naproxen	$C_{14}H_{14}O_3$	313,1-333,1	89,6-193,1	0,0000019 - 0,0000318	18	Ting et al. 1993
66	Nicotinamide	$C_6H_6N_2O$	313,15-373,15	55 - 305	0,00001 - 0,00314	24	Kotnik et al. 2011
67	Nicotinic Acid	$C_6NH_5O_2$	313,15-373,15	45 - 302	0,00000031 - 0,00001041	22	
68	Nimodipine	$C_{21}H_{26}N_2O_7$	313 - 333	100 - 250	0,0000006 - 0,0000423	21	Medina et Bueno 2001

69	Norfloxacin	$C_{16}H_{18}FN_3O_3$	313,15-323,15	99,4-303,3	0,00000122 - 0,0000244	15	Chim et al. 2012
70	O-tolidine	$C_{14}H_{16}N_2$	308 - 328	110 - 210	0,0000051 - 0,0000479	15	Jin et al. 2012 (b)
71	Ofloxacin	$C_{18}H_{20}FN_3O_4$	318,15-323,15	101,5-300,6	0,00000039 - 0,00000134	10	Chim et al. 2012
72	O-Nitrobenzoic Acid	$C_7H_5NO_4$	308 - 328	100 - 210	0,00000152 - 0,00003561	15	Tang et al. 2012
73	Oxymatrine	$C_{15}H_{24}O_2N_2$	308,15-328,15	110,4-210,7	0,000000681 - 0,00000246	18	Su et al. 2008
74	Oxymetholone	$C_{21}H_{32}O_3$	308 - 328	121 - 305	0,000016 - 0,000149	20	Khamda et al. 2012

75	Paclitaxel	$C_{47}H_{51}NO_{14}$	308,15-328,15	100 - 275	0,0000012 - 0,0000062	21	Suleiman et al. 2005
76	Phenazopyridine	$C_{11}H_{11}N_5$	308 - 348	122 - 355	0,000044 - 0,002021	45	Yamini et al. 2003
77	Phenol	C_6H_6O	333,15-363,15	100 - 350	0,00114 - 0,09064	33	Lez et al. 2001
78	Phenylbutazone	$C_{19}H_{29}N_2O_2$	308,2-328,2	100 - 220	0,0000199 - 0,00265	21	Su et Chen 2008
79	Propranolol	$C_{16}H_{21}NO_2$	308 - 348	122 - 355	0,000358 - 0,023961	45	Yamini et al. 2003
80	p-Toluenesulfonamide	$C_7H_9NO_2S$	308,15-328,15	80 - 210	0,0000054 - 0,0000512	15	Li et al. 2009

81	Pyrocatechol	$C_6H_6O_2$	333,15-348,15	100 - 350	0,000122 - 0,003847	22	lez et al. 2001
82	Rosuvastatine	$C_{22}H_{28}FN_3O_6S$	308 - 348	121,6-354,6	0,000023 - 0,000244	45	Hojjati et al. 2007
83	Salicylamide	$C_7H_7NO_2$	308,2-328,2	100 - 220	0,00000845 - 0,00021	21	Su et Chen 2008
84	Salicylic Acid	$C_7H_6O_3$	308,15-318,15	92,6 – 157,9	0,000097 - 0,000398	20	Ke et al. 1996
85	Simvastatine	$C_{25}H_{38}O_5$	308 - 348	121,6-354,6	0,000002 - 0,000535	45	Hojjati et al. 2007
86	Sulindac	$C_{20}H_{17}FO_3S$	308,15-338,15	160 - 400	0,0000365 - 0,00869	28	Hezave et al. 2012 (b)

87	Tetramethylpyrazine	$C_8H_{12}N_2$	318 - 338	100 - 300	0,01 - 0,131	15	Sun et al. 2005
88	Thymidine	$C_{10}H_{14}N_2O_5$	308,15-328,15	100 - 300	0,0000012 - 0,000008	25	Suleiman et al. 2005
89	Triphenylene	$C_{18}H_{12}$	308,15-328,15	85 - 252	0,00000101 - 0,0000422	28	Barna et al. 1996
90	Triphenylmethyl Chloride	$C_{19}H_{15}Cl$	308,15-338,15	150 - 400	0,000293 - 0,0027	18	Liu et al. 2009
91	Triphenyltin Chloride	$C_{18}H_{15}ClSn$	308,15-328,15	150 - 300	0,000271 - 0,001096	12	
92	Uracil	$C_4H_4N_2O_2$	308,15-338,15	150 - 400	7,69E-09 - 3,4256E-07	23	Zhou et al. 2008

93	Zopiclone	$C_{17}H_{17}ClN_6O_3$	313 - 333	100 - 250	0,0000015 - 0,0000219	21	Medina et Bueno 2001

ANNEXE 2

Tableau 2 : ERAM (%) de 93 composés obtenue par tous les modèles semi-empiriques optimisés et comparaison de la moyenne de chaque modèle.

	CH	AL	DVA	KJ	BR	YU	GO	MT	SS	JB	SP	GM1	GM2	NJ	ChM	BDT	Modèle proposé
1	19,34	10,70	18,87	11,80	19,09	12,02	10,47	18,59	18,47	8,40	9,67	19,31	10,64	12,17	11,41	**6,63**	8,67
2	46,65	43,30	45,05	44,95	43,95	60,62	45,80	43,09	46,42	43,37	43,52	46,53	43,41	45,40	43,38	**41,56**	42,98
3	13,30	7,74	13,06	8,79	10,28	18,39	14,13	9,92	12,43	7,37	7,28	13,26	7,93	10,70	7,67	**5,98**	7,76
4	17,12	12,78	16,42	13,50	14,95	20,29	17,37	13,76	16,23	**10,77**	13,05	17,03	12,01	15,00	12,96	11,21	11,41
5	9,44	3,61	9,37	3,62	10,74	4,85	7,42	9,47	7,46	3,27	3,56	9,40	3,47	5,31	3,59	**2,88**	3,45
6	6,46	4,29	6,60	6,21	8,06	5,13	13,41	6,69	5,34	4,87	4,31	6,47	5,32	6,40	4,80	4,20	**3,90**
7	31,91	23,55	31,16	30,98	32,82	23,60	**13,29**	33,22	28,66	21,32	28,59	31,89	35,67	22,95	25,64	33,22	21,61
8	7,59	5,13	7,57	14,31	10,38	8,46	17,59	10,44	7,22	8,41	5,25	7,58	6,06	7,00	10,49	6,87	**5,10**
9	19,92	12,88	19,83	32,29	25,32	33,77	31,29	26,39	19,48	17,78	12,76	19,90	40,89	14,94	21,44	36,12	**7,37**
10	9,60	**6,33**	9,42	17,43	11,42	18,32	18,02	12,33	8,84	7,13	6,61	9,59	7,45	7,49	9,86	7,62	6,73
11	21,92	23,69	21,13	26,60	24,19	145,84	31,63	23,60	21,97	23,17	**19,86**	21,89	42,22	22,51	25,77	21,98	22,64
12	16,62	15,18	16,61	20,01	23,99	**3,41**	11,48	23,96	16,60	8,53	15,18	16,58	28,31	16,15	18,87	26,38	14,90
13	8,72	8,22	7,68	8,52	9,02	6,15	**5,20**	8,76	8,20	6,74	8,61	8,70	25,70	8,01	8,80	18,41	7,43
14	12,96	12,79	**11,82**	14,01	16,13	15,84	14,39	16,23	12,46	15,34	12,32	13,02	14,09	13,97	13,67	16,54	12,43
15	24,87	24,48	23,74	26,19	25,29	31,14	**19,68**	26,95	24,29	20,28	24,09	24,76	24,24	23,77	25,98	22,96	24,05

ANNEXE 2

16	10,07	5,43	10,31	6,39	12,74	5,50	9,15	11,47	3,60	5,60	5,36	10,06	10,06	7,11	5,51	**2,79**	4,02
17	36,64	36,42	36,60	39,79	49,29	698,98	17,36	50,08	36,54	**15,69**	36,42	36,59	36,59	25,89	32,06	36,41	36,90
18	5,74	3,93	5,38	5,57	9,10	5,96	12,38	7,99	4,58	4,45	4,66	5,73	5,73	4,98	3,87	4,08	**3,43**
19	8,12	6,15	7,80	16,68	10,65	16,80	17,63	11,22	8,04	6,91	**6,00**	8,09	8,09	6,11	9,73	24,29	15,51
20	18,88	17,66	17,22	17,56	18,28	21,87	16,45	19,90	18,04	19,45	16,96	19,02	19,02	20,41	17,55	**15,37**	16,24
21	12,97	4,04	12,57	10,58	3,71	473,00	30,56	8,64	10,70	11,94	4,25	12,86	12,86	10,13	**3,64**	5,44	3,84
22	4,59	2,67	4,59	5,05	8,53	4,86	10,27	8,03	3,88	5,25	**2,67**	4,60	4,60	3,26	4,39	3,43	3,05
23	24,28	21,51	23,85	22,44	24,73	23,15	27,82	24,75	24,58	17,69	21,54	24,28	24,28	18,35	22,43	49,30	**17,04**
24	15,88	10,61	15,15	15,10	17,15	9,92	**7,67**	17,17	15,89	9,85	12,24	15,87	15,87	11,87	12,98	12,66	10,15
25	13,82	5,48	14,20	8,09	15,35	**3,14**	6,31	14,00	6,24	4,32	5,46	13,82	13,82	9,33	5,84	14,34	4,61
26	12,57	5,54	11,28	6,99	11,68	7,56	7,30	10,61	8,38	**5,28**	5,55	12,55	12,55	8,16	6,33	14,31	5,32
27	11,82	11,99	10,97	15,31	12,22	23,15	15,15	13,10	12,00	8,33	11,76	11,69	11,69	10,68	12,22	**6,22**	9,67
28	15,97	10,85	15,45	12,52	14,31	26,30	10,68	13,82	15,94	7,17	10,87	15,87	15,87	12,82	12,44	**6,10**	9,16
29	31,41	26,99	24,83	31,71	32,63	6,62	**6,06**	32,72	23,29	24,87	29,53	31,42	31,78	32,46	32,11	31,97	19,87
30	10,49	5,87	10,70	9,66	8,59	30,20	11,53	10,38	11,66	11,71	**5,68**	10,64	10,64	12,66	8,88	8,56	6,94
31	19,56	13,08	19,44	16,21	19,34	18,85	16,06	18,91	19,39	15,04	18,08	19,42	19,42	16,95	17,17	15,43	**11,85**
32	2,39	2,33	1,15	2,37	3,66	2,55	0,64	3,46	2,38	3,01	2,31	2,40	2,40	2,88	2,36	**0,59**	2,22

ANNEXE 2

33	47,16	35,81	46,09	54,07	83,43	**8,43**	20,59	82,08	47,18	24,08	9,46	47,21	36,44	37,84	38,63	55,73	26,87
34	8,54	2,83	8,50	11,47	2,81	142,68	26,76	7,01	7,38	8,63	**2,73**	8,47	8,47	7,55	2,90	4,58	3,71
35	28,28	24,09	27,83	24,29	25,64	24,99	18,14	26,23	30,72	17,77	21,93	28,30	28,30	25,43	25,79	17,11	**15,02**
36	17,91	12,67	17,48	12,15	17,59	16,91	11,61	16,55	15,85	**10,69**	12,29	17,87	12,26	13,69	12,63	20,13	13,01
37	16,66	7,47	16,66	10,85	19,32	5,56	3,85	18,30	14,79	5,00	7,39	16,66	7,87	8,00	9,14	4,33	**3,53**
38	9,54	6,60	8,95	7,46	9,68	42,61	20,26	10,17	9,56	13,19	5,33	9,61	5,34	8,11	6,70	**4,23**	5,01
39	19,74	12,47	20,00	14,09	17,02	11,79	11,60	17,09	19,48	**10,05**	12,07	19,73	16,84	15,49	14,25	32,96	11,05
40	8,45	6,14	8,28	8,47	8,64	13,00	6,10	7,90	8,47	6,34	8,22	8,39	8,45	8,61	8,09	27,26	**5,82**
41	69,54	45,50	64,06	81,04	122,67	16,22	26,85	120,77	69,53	12,77	45,40	69,61	**10,99**	52,66	54,45	69,30	32,81
42	10,45	4,93	10,49	11,32	13,94	5,25	7,76	14,62	10,79	6,34	5,32	10,43	9,48	6,29	11,60	6,69	**2,85**
43	31,20	31,38	29,01	31,64	62,67	**4,21**	6,83	61,67	29,35	7,36	31,40	31,12	28,89	16,48	12,27	35,65	27,73
44	10,96	8,60	11,09	23,98	16,13	29,15	36,60	17,06	10,55	9,67	8,43	10,93	7,85	9,16	13,43	7,88	**7,82**
45	10,58	9,67	10,53	10,89	11,34	15,04	13,29	11,24	10,56	13,63	**9,64**	10,61	10,24	11,31	10,79	10,05	9,81
46	10,25	**5,15**	10,07	6,76	12,94	5,75	7,61	11,89	7,45	5,85	5,16	10,24	5,39	6,89	5,77	5,29	5,23
47	15,78	8,28	15,61	9,89	10,81	55,45	13,97	11,65	15,32	6,87	8,13	15,73	10,09	12,04	9,45	4,40	**3,70**
48	17,53	**10,67**	17,44	27,73	21,57	39,74	30,23	22,84	16,31	15,42	12,83	17,50	33,00	13,85	18,38	33,35	11,35
49	10,81	8,40	10,82	22,37	11,84	127,80	52,86	13,36	11,21	11,35	8,75	10,81	36,56	10,43	9,67	22,34	**6,22**

ANNEXE 2

50	17,61	12,95	17,63	17,63	17,37	7,49	7,25	17,39	17,59	**7,20**	12,96	17,61	17,76	9,41	16,82	18,95	7,89
51	8,65	8,33	65,90	8,35	8,80	17,73	5,73	8,59	6,71	6,51	8,26	8,63	65,33	8,24	8,30	64,85	**5,52**
52	6,89	6,69	4,73	15,60	6,85	44,77	35,96	7,30	4,93	7,18	6,36	6,81	14,90	6,45	6,93	4,80	**4,08**
53	20,95	**9,32**	20,63	13,26	13,24	144,02	22,36	14,38	19,79	18,40	11,07	21,13	11,91	21,99	12,59	11,53	12,20
54	10,95	8,49	10,92	15,87	11,53	48,67	23,71	13,82	8,97	6,20	8,35	10,95	48,25	10,92	10,38	8,55	**6,18**
55	58,09	**2,97**	57,59	37,83	68,61	7,44	10,90	68,50	47,77	7,32	3,28	58,09	11,67	30,73	20,30	17,94	4,31
56	114,23	19,48	114,26	98,66	131,35	31,82	16,82	131,24	55,55	**16,75**	18,02	114,22	24,37	40,16	25,30	43,57	19,13
57	5,33	**4,08**	5,04	9,66	4,46	8,55	12,18	5,50	5,05	7,90	4,17	5,40	4,95	6,32	4,54	4,82	4,22
58	6,91	3,61	6,45	3,89	5,33	34,78	10,63	4,43	5,42	5,96	3,67	6,74	3,82	3,85	3,55	3,52	**3,47**
59	5,73	4,29	5,74	5,98	6,45	4,75	5,84	6,22	5,72	4,95	5,63	5,72	5,71	5,35	5,98	5,72	**3,21**
60	18,98	14,05	18,98	13,74	18,62	15,35	11,33	18,03	18,88	**9,08**	14,00	18,96	14,17	13,89	13,82	10,10	9,46
61	28,77	16,45	26,69	18,75	15,79	45,45	15,75	12,01	23,59	31,87	16,09	28,61	31,09	26,35	13,94	11,91	**11,69**
62	11,74	5,85	10,79	6,79	13,63	11,52	6,14	12,35	8,93	5,02	5,60	11,67	5,15	7,14	6,33	**3,72**	5,21
63	20,88	15,55	15,66	16,13	17,73	21,41	14,07	16,05	15,17	14,43	14,96	20,63	**9,97**	15,56	16,13	19,09	12,86
64	10,72	2,89	11,07	23,79	17,61	17,67	21,18	19,54	6,20	9,02	2,91	10,71	3,72	7,11	10,81	3,47	**1,75**
65	6,53	3,83	6,40	4,21	5,43	6,31	10,72	5,31	5,45	4,94	4,13	6,54	4,08	5,45	4,25	**3,67**	3,77
66	67,44	67,50	65,51	87,83	114,14	167,24	29,99	135,37	36,18	44,09	69,79	67,57	65,40	56,40	53,50	72,73	**25,23**

ANNEXE 2

67	27,60	21,41	27,42	21,50	31,60	35,24	15,00	35,25	25,39	16,02	21,40	27,60	21,28	17,57	19,01	**14,11**	17,68
68	9,30	7,38	9,68	18,77	14,67	23,08	18,23	16,55	7,32	18,31	6,97	9,28	46,35	8,92	14,11	6,60	**4,80**
69	33,28	29,32	33,29	33,06	37,41	27,07	**13,02**	37,79	29,97	13,42	29,32	36,70	83,35	29,22	32,50	61,58	15,48
70	3,99	3,40	3,99	5,97	4,96	5,67	11,37	4,03	3,54	5,02	3,37	3,95	18,14	3,19	3,38	7,04	**2,97**
71	15,09	8,85	15,00	13,41	23,31	**6,08**	6,29	23,11	11,94	10,50	8,82	36,70	35,71	11,01	8,76	33,88	7,24
72	5,92	3,66	5,93	6,62	5,11	13,31	16,06	4,71	4,32	6,06	3,57	3,95	**3,03**	4,07	3,32	3,52	3,24
73	9,93	7,31	10,00	7,80	12,68	7,62	**4,84**	12,17	8,33	5,28	7,53	9,93	13,89	8,42	7,23	10,04	7,56
74	5,23	3,83	5,19	8,82	4,28	3,55	8,25	5,68	3,08	3,87	3,83	5,24	3,74	4,50	3,37	**2,55**	2,83
75	16,50	16,86	15,94	16,48	28,89	85,75	9,65	16,06	12,67	16,77	17,24	16,49	16,53	16,01	16,31	**7,92**	8,92
76	16,38	7,43	16,11	8,75	14,21	17,96	10,25	13,21	14,30	7,20	7,41	16,34	8,31	10,92	8,78	16,05	**6,67**
77	18,98	5,20	18,93	5,81	6,09	38,36	15,70	6,76	15,79	11,90	**5,14**	18,97	5,90	12,73	5,24	5,80	6,23
78	11,00	2,99	11,10	27,12	20,55	49,03	23,61	22,81	6,83	8,87	3,05	11,00	4,44	7,17	12,22	23,42	**2,63**
79	24,89	15,83	24,87	17,44	24,38	73,05	9,53	23,10	23,16	**7,47**	15,77	24,84	15,74	14,51	16,31	12,79	11,29
80	4,09	3,05	4,07	10,98	11,23	7,20	15,91	11,89	3,95	4,55	**3,02**	4,09	4,19	3,95	9,00	3,82	4,91
81	12,17	6,58	12,15	9,13	5,85	37,83	14,53	**5,72**	10,44	10,34	6,45	12,17	23,40	11,15	5,86	7,13	6,57
82	8,65	3,71	9,27	9,73	3,86	27,99	18,77	5,24	9,12	7,69	**3,64**	8,68	7,20	8,89	3,97	6,92	4,06
83	7,72	2,75	7,66	16,63	11,35	4,77	16,40	12,71	5,40	7,69	2,58	7,71	3,55	6,05	9,07	3,43	**1,78**

ANNEXE 2

84	5,19	3,61	5,18	3,64	6,72	16,00	5,77	6,45	4,31	3,70	**3,61**	5,19	23,79	3,86	3,64	23,36	3,63
85	11,80	6,57	11,46	12,76	6,34	93,85	23,06	9,13	11,31	9,38	6,85	11,71	9,73	11,11	6,37	8,98	**5,92**
86	9,74	8,44	8,88	10,83	8,54	278,21	12,75	9,32	9,70	12,69	9,25	9,52	8,84	9,19	8,55	6,74	**6,70**
87	3,60	2,90	3,60	5,52	8,38	33,30	8,33	8,81	3,59	10,54	3,60	3,59	8,84	**2,03**	5,01	6,36	3,63
88	27,21	23,02	22,68	26,99	28,23	21,34	**12,17**	28,24	27,23	22,89	23,70	27,24	30,67	23,31	24,52	25,58	22,88
89	11,30	**8,95**	11,31	18,87	13,91	12,18	23,19	15,11	10,73	12,17	9,37	11,30	9,11	10,40	13,83	12,21	9,22
90	5,75	5,39	5,99	8,85	6,34	7,32	11,36	5,76	5,78	6,71	**5,33**	5,82	5,86	6,10	5,87	5,35	5,60
91	6,80	4,63	6,80	8,28	4,38	5,32	5,01	5,12	5,15	**2,56**	4,64	6,81	6,73	5,82	4,06	13,60	4,76
92	50,21	49,86	13,95	51,16	51,58	70,88	**10,34**	53,05	47,57	55,91	50,66	50,63	92,24	53,50	51,16	89,84	44,55
93	6,71	5,96	6,70	9,05	10,62	**3,02**	13,03	10,14	5,45	5,32	5,47	6,71	6,57	6,54	8,12	9,82	5,77
Moyenne Globale	17,79	12,05	17,46	18,08	20,52	42,91	15,29	20,80	15,40	11,59	11,93	18,02	18,26	13,93	13,56	17,34	**10,10**