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 CO2 Supercritique avec un co-solvant : Etude comparative

Diriger par :

Dr SI MOUSSA CHERIF

Réalisé par :

Mme BOUAISSA NASSIMA

2013/2014

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier mon Dieu ALLAH le tout puissant de m'avoir permis de mener à terme ce travail

Je tiens à remercier Monsieur Dr SI MOUSSA CHERIF, mon encadreur, qui m'a guidée et suivie tout le long de la réalisation de ce travail. Son assistance précieuse dont il a fait preuve durant mon encadrement, ses conseils, et la confiance qu'il m'a constamment témoignée, ont été pour moi très motivants.

Mes remerciements les plus vifs vont tout particulièrement à mes

parents et mon marie Abd Errahmane, ma très chère sœur FATIMA ZOHRA

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

Mes chère frères Seddik et Sofiane

Ma chère sœurs: Fatima Zohra

Mes camarades Amina, Amel, Rchida…

A mon marie : Abd errahmene pour son soutien et sa présence,

Ma belle sœur Meriem, et a toute ma belle famille,

Mes oncles (A.Slem, A.rahmane, Mhfoude, Khaled et Redha)

Sans oublier la promotion de génie des procèdes de 2014

Résumé

ملخص

النمذجة شبه التجريبية لقابلية الذوبان من اجل المذابات الصلبة في ثاني اكسيد الفحم فوق الحرج :دراسة مقارنة.

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 قابيلة الذوبان لجميع ظروف التشغيل العملية هو عمل مستهلك للوقت ومكلف وشاق. ولذلك نمذجة ذوبان المواد الصلبة في ثاني أكسيد الكربون فوق حرج أمر حتمي. لقد تم اقتراح عدد كبير من النماذج شبه تجريبي للإرتباط من ذوبان المواد المذابة الصلبة في ثاني أكسيد الكربون فوق الحرج في العقود الثلاثة الماضية. من أجل تقييم قدرة هذه النماذج لربط بيانات الذوبان بدقة، أجرينا في هذا العمل دراسة مقارنة على قاعدة بيانات من 76مركب مجموعها 2252 نقطة تجربية والتي تم جمعها من البحوث العلمية المنشورة خلال السنوات ال 20 الماضية.

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

Résumé :

Modélisation Semi-empirique de la Solubilité des Solutés Solides dans le CO2 Supercritique avec co-solvant : Etude Comparative des Modèle. Les données expérimentales sur la solubilité des solides dans le CO2 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 CO2-SC est impérative. Un grand nombre de modèles semi-empiriques pour la corrélation de la solubilité des solutés solides dans CO2-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 67 systèmes binaires (composé.co-solvant) 2252 points expérimentaux, recueillis à partir de la littérature publiée au cours des 20 dernières années.

Mots Clés : Solubilité, CO2 supercritique, modélisation, modèles basés sur la densité du solvant.

Abstract

Semi-empirical Modeling of the Solubility of Solid Solutes in Supercritical CO2: Comparative Study. The experimental data on the solubility of solids in supercritical CO2

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-CO2 is imperative. A large number of semi-empirical models for the correlation of the solubility of solid solutes in SC-CO2 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 76 compounds totaling 2252 experimental points, collected from the literature published during the last 20 years.

Keywords: Solubility, Supercritical CO2 , Modeling, Density-based models.

Table des matières

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

INTRODUCTION GENERALE

CHAPITRE 1: Généralités Sur Les Fluides Supercritiques Les fluides supercritiques.

1.1. Introduction...…….……..…… 03

1.2. Définition ……. 03

1.3.Propriété des fluides supercritiques……..…. 04

1.3.1. Masse volumique ……...…… 04

1.3.2. Viscosité ……...…… 04

1.3.3. Diffusivité …… 04

1.3.4. Pouvoir solvant ……. 04

1.3. Le CO2 supercritique ……. 05

1.4.Application du CO2supercritique……..… 05

1.4.1Quelques applications pharmaceutique du CO2SC ……. 06

1.4.1.1L'extraction par fluide supercritique(EFSC) ……. 06

1.4.1.2.La chromatographie en phase supercritique (CPS) ..……. 06

1.4.1.3.Réactions chimiques en phase supercritique ……. 06

1.4.1.4.Le traitement de solides ……..……..... 07

1.4.2.4.1.l'imprégnation ……..……..... 07

1.3.2.4.2.La micronisation et l'encapsulation ……...……. 07

1.3.3. Addition d'un co-solvant ……. 08

1.3.3.1.Influence de l'ajout d'un co-solvant ..…… 08

3. Conclusion …….. 09

CHAPITRE 2: Modélisation de la solubilité des solutés solides dans les fluides supercritiques avec un co-solvant

2.1.Introduction 11

2.2.Modélisation de la solubilité des solides dans le CO2SC avec des co-solvants 11

Table des matières

2.2.1.Model de Méndez Santiago-Teja (MT) 1999..... 11
2.2.2.Model de González et al.(Go) 2001..... 12
2.2.3.Modèle de JOUYBAN (JO) 2002..... 13
2.2.4.Modèle de GARLAPATI (GM) 2010 13
2.2.5.Model de REDDY et MADRAS(RM) 2011-2012 .....… 14
2.3.L' Algorithme Evolutionnaire(AE) 15
2.3.1.le principe 15
2.3.2.Fonctionnement des algorithmes génétiques..... 15
2.3.4.Les étapes principales 16
2.3.4.1.Codage des variables..... 16
2.3.4.2.Genèse de la population..... 17
2.3.4.3.Evaluation..... 17
2.3.4.4.Sélection – élimination..... 17
2.3.4.5.Croisement binaire 18
2.3.4.6.Opérateur mutation..... 18
2.3.5.Algorithme génétique 20
CHAPITRE 3 : méthodologie, Résultats et Interprétations
3.1. Introduction..... 23
3.2. Élaboration de la base de données..... 23
3.3. Structure de la base de données…….. 24
3.4. L'algorithme de l'ajustement des paramètres..... 26
3.5. Résultats 26
3.5.1 Tableau comparatif de l'erreur relative absolue moyenne..... 27
3.5.2 Comparaison en termes de diagrammes de dispersions..... 28
3.5.3 Comparaison globale en termes d'erreur absolue et relative moyenne 31
3.6. Interpritation ……... 33
Référence bibliographique…….. 38
Annexe 1…….. 42
Annexe2……... 44

Liste des Abréviations

Abréviation	Signification
AG	Algorithme Génétique
CO2-SC	Dioxyde de carbone supercritique
EAM	Erreur Absolue Moyenne
ERAM	Erreur Relative Absolue Moyenne
GM	Modèle de GARLAPATI 2010
Go	Model de González et al. 2001
JO	Modèle de JOUYBAN2002
PSO	Particle Swarm Optimization
RM1	Model de REDDY et MADRAS 2011
RM2	Model de REDDY et MADRAS 2012
SC	Supercritique

Nomenclature et Symboles

Lecture	Désignation	Unité
A	Paramètre ajustable des modèles empiriques	(-)
B	b Paramètre ajustable des modèles empiriques	(-)
C	Paramètre ajustable des modèles empiriques	(-)
D	Paramètre ajustable des modèles empiriques	(-)
K	Paramètre ajustable des modèles empiriques	(-)
γ	Paramètre ajustable des modèles empiriques	(-)
M	Paramètre ajustable des modèles empiriques	(-)
P	Pression	MPa
Pref	Pression de référence	MPa
T	Température absolue	K°
Y2	la Solubilité en Fraction molaire	(-)
Y3	Fraction molaire du co-solvant	(-)
ρ	Masse volumique	Kg. m-3

Liste des figures

Figure.I.1 : Diagramme de phase d'un fluide.....3

Figure I.3. Evolution des propriétés physicochimiques des différents états de la matière.....4

Figure2.1 : Les cinq niveaux d'organisation de notre Algorithme Génétique.....16

Figure 2.2 : illustration schématique du codage des variables d'optimisation xi 17

Figure 2.3 : représentation schématique du fonctionnement de notre algorithme.....17

Figure 2.4 : représentation schématique du croisement en 1 point.....18

Figure 2.5 : représentation schématique d'une mutation dans un chromosome.....19

Figure 2.6 : l'organigramme de l'Algorithme Génétique.....20

Figure 3.1: Diagrammes de dispersions des modèles MT.....26

Figure 3.2: Diagrammes de dispersions des modèles Go.....27

Figure 3.3: Diagrammes de dispersions des modèles Jo.....27

Figure 3.4: Diagrammes de dispersions des modèles GM.....28

Figure 3.5: Diagrammes de dispersions des modèles RM1.....28

Figure 3.6: Diagrammes de dispersions des modèles RM2.....29

Figure 3.7: Histogramme de l'ERAM en fonction des modèles de corrélation.....30

Figure 3.8: Histogramme de l'EAM en fonction des modèles de corrélation.....31

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 3.1 : les données expérimentales (Température, Pression, densité (masse volumique du CO2), la fraction molaire du co-solvant et la solubilité) de 5-Hydroxymethylfurfural +éthanol (Yan Jing et al. 2011)..... 23

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 anthraene-acetone -COSC.....25

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 cholestrobenzoate-methanol -CO2SC.....25

Tableau 3.4: Résultats de calcul des erreurs globales ERAM (%) de tous les systèmes pour chaque modèle.....30

Introduction générale

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. Cet état supercritique a été observé expérimentalement pour la première fois à la fin du XIX^{e} siècle sur du dioxyde de carbone exposé à 31,1 °C et 74 bars. Dans cet état, ce composé possède de remarquables propriétés de solubilité de substances organiques. Contrairement aux autres solvants, comme le tétrachlorure de carbone, il n'est pas toxique. Le CO_2 supercritique est utilisé dans l'industrie agroalimentaire et la parfumerie pour extraire les arômes des plantes à parfum, retirer l'amertume du houblon ou décaféiner le café. En plus des articles qui passent en revue le progrès de cette technologie.

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.

Dans le cas du CO2, en ajoutant un co-solvant, on parvient à modifier le pouvoir solvant du fluide supercritique et à améliorer la solubilité d'un soluté polaire (liquide ou solide) en phase supercritiques.

la technologie du CO_2SC " pleine d'avenir " qui attend encore une véritable reconnaissance industrielle. Cette étiquette colle depuis des années aux molécules de CO_2SC. Des facteurs qui expliquent l'intérêt renouvelé pour le CO_2SC.

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 CO2-SC.

Ainsi nous avons organisé ce mémoire en trois chapitres:

Le premier chapitre concerne une généralité sur la technologie des fluides supercritiques avec un co-solvant, 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.

Chapitre 1 :

Généralités Sur Les Fluides Supercritiques

CHAPITRE 1

Généralités Sur Les Fluides Supercritiques

1. Les fluides supercritiques :

1.1. Introduction :

L'existence d'un état supercritique fut découverte par le Baron Cagniard de la Tour en 1822. Il constata la disparition de la frontière gaz-liquide de certaines substances chauffées en milieu ferm. [1]

En 1879, le pouvoir solvant des fluides supercritiques fut décrit par Hannay et Hogarth. Ils observèrent la solubilité élevée de l'iodure de potassium dans l'éthanol supercritique (Tc=243°C et Pc=63 atm) et montrèrent que la réduction de la pression provoquait la précipitation du sel à partir du fluide homogène. Ils étudièrent ensuite le pouvoir solvant des fluides supercritiques avec d'autres sels (chlorure de cobalt (II), chlorure ferrique et le bromure de potassium)[2].

La technologie utilisant les fluides supercritiques suscite actuellement beaucoup d'intérêt dans différents domaines : industriel, pharmaceutique et agroalimentaire [1].

1.2. Définition :

Lorsqu'un fluide est placé dans des conditions de température et de pression supérieures au point critique il entre dans un état dit supercritique. C'est un état qui n'existe pas dans la nature (il faut placer le fluide dans ces conditions de température et de pression pour qu'il apparaisse). Les changements d'état gaz/fluide supercritique et liquide/fluide supercritique se font de manière continue[1].

Les fluides supercritiques ont des propriétés différentes de celles d'un gaz ou d'un liquide mais qui sont comprises entre les deux. Ils ont une viscosité proche de celle d'un gaz, une densité proche de celle du liquide avec un pouvoir de diffusivité très élevé par rapport au fluide liquide. Ce qui facilite leur pénétration dans des milieux poreux.[3]

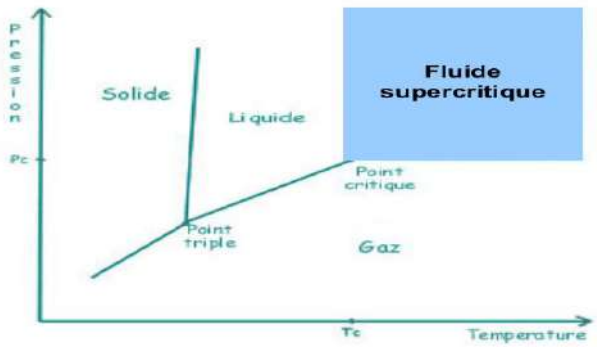


Figure.I.1 : Diagramme de phase d'un fluide[4].



Figure I.2 : Cellule d'équilibre liquide-vapeur évoluant vers l'état supercritique[5]

Enfin, les fluides supercritiques présentent une particularité du point de vue de l'importante variabilité de leurs propriétés autour du point critique comme la masse volumique, la densité, la solubilité, la viscosité et le facteur de compressibilité, qui sont très sensibles aux variations de pression et de température.

1.3.Propriété des fluides supercritiques[2]

1.3.1. Masse volumique :

Les fluides supercritiques ont une densité se rapprochant de celle des liquides, qui varie très sensiblement autour du point critique (et pour P > PC) pour de faibles variations de la pression et de la température on les qualifie ainsi de fluides « à géométrie variable ». En outre, les valeurs élevées de masses volumiques leur confèrent un bon pouvoir solvant.

1.3.2. Viscosité :

La viscosité des fluides supercritiques est légèrement supérieure à celle des gaz mais plus faible que celle des liquides . Ainsi une faible valeur de viscosité favorise le transfert de matière par une meilleure pénétration dans le milieu et permet de diminuer l'apport énergétique nécessaire pour déplacer le fluide. Par ailleurs, on observe d'importantes variations de viscosité au voisinage du point critique (et pour P > PC)

1.3.3. Diffusivité :

en raison de leur faible viscosité et de leur diffusivité plus élevée que celles les liquides, les fluides supercritiques présentent un bon intérêt pour des applications telles que l'extraction, le traitement des solides (imprégnation et micronisation), les synthèses organiques et la chromatographie.

1.3.4. Pouvoir solvant :

En raison d'une densité élevée, les fluides supercritiques favorisent la solubilisation d'une solution de par les interactions solvant-soluté dues à la proximité des molécules. Ainsi, en influant sur les conditions de pression et de température, on parvient à adapter le pouvoir solvant des fluides supercritiques en fonction de l'opération envisagée. De plus, le pouvoir solvant dépend également de la nature chimique du soluté, caractérisée par la polarité, l'acidité, la volatilité et d'autres propriétés physico-chimiques.

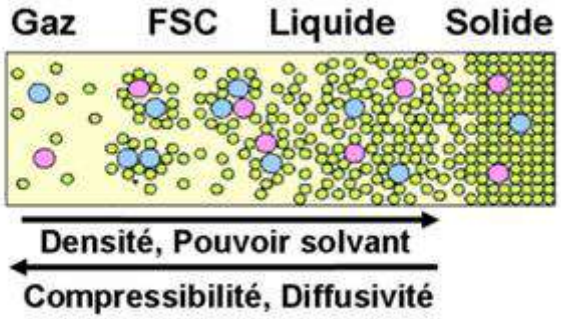


Figure I.3. Evolution des propriétés physicochimiques des différents états de la matière.[3]

En effet, l'état des molécules au voisinage du point critique est caractérisé par une concurrence entre un système ordonné lorsque les forces intermoléculaires sont prépondérantes (comme à l'état liquide) et un système dispersé lorsque l'énergie cinétique d'agitation des molécules est prédominante (comme à l'état gazeux).[3]

1.3. Le CO_2 supercritique :

Le dioxyde de carbone est le fluide supercritique le plus couramment utilisé aussi bien à l'échelle industrielle qu'à l'échelle laboratoire. Son utilisation dans les procédés supercritiques est intéressante pour diverses raisons :

- Propriétés thermodynamiques : les coordonnées critiques sont facilement accessibles

(Tc= 304,2 K ; Pc=7,38 MPa). Par ailleurs, le CO2est à l'état gazeux dans les conditions ambiantes de pression et de température, permettant ainsi d'être récupéré et recyclé en fin de procédé.

- Hygiène et Sécurité : Le CO2est non toxique et non cancérigène. D'autre part, il est

non explosif, non inflammable et inodore.

- La valeur limite d'exposition (VLE) est de 3 % sur une durée de 15 minutes. Au-delà de cette valeur, l'exposition au gaz peut provoquer des troubles visuels, des tremblements, des sueurs (VLE=10 %), la perte de connaissance (VLE=15 %), des détresses respiratoires et cardiaques pouvant entraîner

la mort (VLE=25 %).

- Economique : Le CO2est un sous produit de la synthèse de l'ammoniac. Ce gaz étant

produit en très grande quantité, il est ainsi peu onéreux : 0.15 €/kg pour une utilisation

à l'échelle industrielle et 1 €/kg pour utilisation à l'échelle laboratoire.

- Le CO2supercritique est apolaire, permettant ainsi de solubiliser des composés apolaires ou

peu polaires et pouvant jouer le rôle de solvant, d'anti-solvant et même de soluté. Par ailleurs,

voici quelques règles concernant la solubilité dans le CO2supercritique [7]

- il permet de développer des procédés à basse température pour des produits thermosensibles.

1.4.Application du CO_2supercritique [2]:

Possédant les propriétés d'un gaz et d'un liquide, le CO2 supercritique séduit enfin l'industrie. Pour la synthèse, le nettoyage ou l'encapsulation.

l' agroalimentaire et la parfumerie pour extraire les arômes des plantes à parfum, retirer l'amertume du houblon ou décaféiner le café.

La pharmacie: extraits de plantes médicinales, de stéroïdes, de pénicilline, élimination ou remplacement de solvants liquides chlorés ou non chlorés ...

Les matériaux: élimination de solvants, purification de monomères, purification de polymères, création d'aérogels, teintures et apprêts...

La chimie: diverses réactions peuvent être menées en milieu supercritique : oxydations, condensations, photochimie, polymérisation... Un intérêt sera par exemple l'élimination aisée, en continu, de produits de réaction.

La biochimie : purification d'antibiotiques, d'acides organiques, réactions enzymatiques.[5]

1.4.1.Quelques applications pharmaceutique du CO_2SC[8] :

Les fluides supercritiques proposent désormais au monde industriel et pharmaceutique une vaste gamme de technologies innovantes dans des secteurs d'application très diversifiés. Un de leurs atouts majeurs est d'être une alternative à l'usage de solvants organiques. " Le potentiel du CO_2SC en pharmacie est énorme, pour améliorer la solubilité, la libération contrôlée, la biodisponibilité des médicaments ", explique Jean Bonnelye.

1.4.1.1.L'extraction par fluide supercritique(EFSC) :

L'extraction par fluide supercritique constitue le secteur d'application le plus ancien. L'EFSC prend de plus en plus d'importance par rapports aux techniques conventionnelles pour l'extraction de matrices solides. Parmi les applications industrielles, l'extraction de la caféine des grains de café est la plus célèbre, A côté de cette application, on trouve de nombreux exemples de l'extraction de substances naturelles d'intérêt biologique: l'extraction de la nicotine, de la digoxine, du paclitaxel,du parthénolide de l'acétate d'aurentiamide, des pyréthrines ……

1.41.2.La chromatographie en phase supercritique (CPS)[7] :

La chromatographie en phase supercritique (CPS) est un hybride entre la chromatographie gazeuse et la chromatographie liquide. Elle a été appliquée avec succès à une large variété de composés, comprenant les produits naturels, les médicaments, les aliments, les pesticides et herbicides, les combustibles fossiles, les explosifs et les gaz propulseurs : La phase mobile la plus répandue pour la CPS est le dioxyde de carbone.

Les colonnes capillaires de la chromatographie gazeuse aussi bien que les colonnes remplies de la chromatographie liquide à haute performance ont été utilisées pour la chromatographie en phase supercritique. Toutefois le choix du type de colonne sera dicté par la nature des composés à

séparer.Depuis plusieurs années, la chromatographie en phase supercritique est aussi employée pour la séparation des substances chirales.

1.4.1.3.Réactions chimiques en phase supercritique :

Le remplacement des solvants organiques par un fluide supercritique comme milieu réactionnel est en parfait accord avec le concept de la chimie verte ou « green chemistry » soucieuse de l'environnement. La haute diffusivité des milieux supercritiques comparée à celle des milieux liquides conduit à une accélération notable de la vitesse de réaction.

Les milieux supercritiques ont été utilisés dans différents types de réaction : enzymatique (décarboxylation, estérification énantiosélective, …) et non-enzymatique (hydrogénation, oxydation, polymérisation, …)

1.4.1.4.Le traitement de solides

Au cours de ces dernières années, le traitement de solides a connu un important développement dans le secteur de l'industrie pharmaceutique. Ce domaine d'application offre beaucoup de perspectives et une valeur ajoutée indéniable aux molécules mises en œuvre. Les applications peuvent être réparties en trois grandes catégories : (l'imprégnation, la micronisation et l'encapsulation)

1.4.2.4.l'imprégnation[8] :

La propriété mise à profit est la diffusivité de l'état supercritique qui va permettre à un soluté comme l'acide salicylique de pénétrer profondément le réseau poreux de matrices solides inertes telles que la silice colloïdale, le silicate de magnésium ou de phosphate d'aluminium.

Dans le cas des polymères, la capacité des fluides supercritiques à provoquer le gonflement de la matrice sera également exploitée afin de faciliter la diffusion du soluté au sein du réseau. Elvira et al. étudièrent le profil de libération du cholestérol à partir de particules formées d'un copolymère de polyméthylméthacrylate et de poly-ε-caprolactone . Guney et al. et Gong et al. réalisèrent respectivement l'imprégnation de β-estradiol et de 5-fluoro-uracile dans un copolymère biodégradable d'acide D,L-lactique et d'acide gly-colique et de l'indométacine dans du chitosane.

1.3.2.4.2.La micronisation et l'encapsulation : [9]

Les fluides supercritiques offrent une palette très diversifiée de procédés pour réaliser l'encapsulation et la micronisation. Le fluide supercritique peut jouer le rôle de solvant, d'anti-solvant ou d'agent d'expansion.

Le procédé RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solution) est dédié aux composés solubles dans le fluide supercritique. Le solide est solubilisé par le fluide supercritique et la solution est ensuite détendue au travers d'une buse d'atomisation dans une enceinte maintenue à basse pression. La forte chute de pression réduit considérablement le pour-voir solvant du fluide supercritique et dès lors provoque la précipitation du solide sous forme de fines particules. De nombreuses applications ont été

décrites dans la littérature scientifique : micronisation de l'acide acétylsalicylique, de l'ibuprofène, de la carbamazépine, … Une autre variante du procédé RESS appelé RESS-SC (Rapid Ex-pansion of Supercritical Solution-Solid Cosolvant) permet de contourner la faible solubilité des principes actifs dans le CO2SC par l'ajout d'un cosolvant solide comme le menthol. Thakur et al. utilisèrent avec succès ce procédé afin d'obtenir de la phénytoïne micronisée.

Les méthodes anti-solvant sont quant à elles dédicacées aux molécules non solubles dans le fluide supercritique. Le solide est initialement dissous dans un solvant organique et la solution liquide est ensuite mise en contact avec le fluide supercritique.

Deux phénomènes participent à la cristallisation du soluté : la perte du pouvoir solvant de la solution et le transfert du solvant dans la phase supercritique. Après expansion de la solution, une étape de lavage au CO2permet d'éliminer les traces de solvants organiques du produit fini. Selon la nature du dispositif de dispersion de la phase liquide, on distingue plusieurs variantes : SAS (Supercritical Anti-Solvent), ASES (Aerosol Solvent Extraction) ou SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical fluid). Reverchon et al. investiguèrent l'influence de plusieurs paramètres (pression, température, concentration, …) sur la taille des particules de céphalosporines (0,2 à 50 µm) obtenues par SAS. Lorsque l'on dissout un agent de revêtement ou d'encapsulation dans le solvant organique, on peut, en jouant sur les conditions opératoires, gérer l'ordre chronologique des précipitations et ainsi réaliser des enrobages successifs de principes actifs comme l'hydrocortisone, la félodipine et même un herbicide.

Le procédé appelé PGSS (Particles from Gas-Saturated Solutions) est particulièrement intéressant pour micronniser des composés à bas point de fusion comme les polymères. Le fluide supercritique est solubilisé dans la substance. Ensuite, le mélange obtenu est détendu au travers d'une buse pour produire des particules de la taille du micron. Cette technique est également efficace lorsqu'un composé est en suspension dans un polymère liquide, permettant la réalisation aisée d'encapsulations

1.3.3. Addition d'un co-solvant :

Dans le cas du CO2, en ajoutant un co-solvant polaire (acétone, méthanol, éthanol…), on parvient à modifier le pouvoir solvant du fluide supercritique et à améliorer la solubilité d'un soluté polaire (liquide ou solide) en phase supercritique. Cette technique est donc moins « propre » du fait que certains fluides supercritiques comme le CO2perdent partiellement leur non-toxicité mais il s'avère que certains de ces co-solvants comme l'éthanol présentent une toxicité réduite**[10]**.

1.3.3.1.Influence de l'ajout d'un co-solvant [3] :

Un co-solvant, également appelé entraîneur ou modifieur, est un composé organique de volatilité, intermédiaire entre le soluté et le fluide supercritique et dont sa concentration molaire dans le milieu n'excède pas 15% [11]

Le rôle du co-solvant :

-Il sert à modifier le comportement thermodynamique

- améliorer la solubilité et la sélectivité des composés.

-L'ajout d'un co-solvant influe sur la solubilité du soluté mais également sur la variation de la masse

volumique du fluide supercritique [10].

- L'augmentation de la solubilité d'un soluté permet d'opérer dans des conditions de pression et température plus modérées, ce qui est avantageux d'un point de vue énergétique.

D'autre part, l'ajout de co-solvant permet de générer des interactions telles que les liaisons hydrogènes ou électrostatiques avec le soluté, donnant naissance ainsi à des amas de molécules de solvant et de soluté.

Il s'avère généralement que les co-solvants apolaires ont indistinctement une affinité avec les solutés polaires et apolaires, contrairement aux co-solvants polaires qui ont principalement une affinité avec les solutés polaires et relativement peu avec les solutés apolaires. En outre, il se peut que le co-solvant ait une affinité particulière avec le fluide supercritique, qui se caractérise également par la formation d'amas de molécules avec ce dernier.

1.4. Conclusion [12]:

Comme nous avons pu le constater dans ce chapitre, la technologie du CO_2SC " pleine d'avenir " qui attend encore une véritable reconnaissance industrielle. Cette étiquette colle depuis des années aux molécules de CO_2SC. Des facteurs qui expliquent l'intérêt renouvelé pour le CO_2SC. Car il peut non seulement remplacer les solvants chlorés et l'eau, de plus en plus réglementés, mais il confère aussi des qualités inédites et une plus grande pureté aux produits finis, en pharmacie ou dans la synthèse de certains polymères. De plus, les procédés mettant en œuvre du CO2 supercritique se sont automatisés et leur exploitation industrielle pose de moins en moins de problèmes.

Chapitre 2 :

Modélisation de la solubilité des solutés solides dans les fluides supercritiques avec un co-solvant

CHAPITRE 2

Modélisation de la solubilité des solutés solides dans les fluides supercritiques avec un co-solvant

2.1.Introduction :

Le processus supercritiques prennent de l'importance au cours des dernières années dans la nourriture, de l'environnement et la transformation des produits pharmaceutiques, leur modélisation qui consiste à mettre au point un ensemble d'équations ou de règles pour décrire un phénomène de façon reproductible et simulable dans le but de trouvé un modèle qui sert à définir un jeu de paramètres optimum pour obtenir des valeurs de sorties souhaitées en fonction de valeurs d'entrée données, avec une précision[1].

Ce chapitre rapporte l'évolution de la modélisation semi-empirique de la solubilité de solutés solides dans les fluides supercritiques.

Les équations de corrélation de la solubilité des matières solides dans CO_2-SC (dans la présence et en l'absence de co-solvants) sont en fonction de la température, la pression de la densité CO_2-SC, et la fraction molaire du co-solvant.

2.2.Modélisation de la solubilité des solides dans le CO_2SC avec des co-solvants :

2.2.1.Model de Méndez Santiago-Teja (MT) 1999[10]:

Les solubilités des matières solides en présence de co-solvants ont été corrélée par divers modèles semi-empiriques.

A partir de l'Équation Clausis-Clapeyron, La pression de sublimation du soluté est donnée

$$\ln\left(\frac{P_A^{sub}}{P^*}\right) = A - \frac{B}{T} \quad (1)$$

Méndez Santiago-Teja (modèle MT) dérivé d'un modèle basé sur le concept de la théorie des dilutions, pour la modélisation de la solubilité des solides dans CO_2-SC en présence d'un co-solvant.

$$T\ln(E) = A + B\rho_1 + Cy_3 \quad (2)$$

Où : E est le facteur d'amplification et est définie comme suit

$$E = \frac{y_2 P}{P^{sat}} \quad (3)$$

Tandis que : A, B et C sont des constantes indépendants de la température.

P^{sat} est la pression de vapeur y_3 la fraction molaire du co-solvant. Mais La pression de vapeur du soluté n'est pas disponible dans nombreux de littérature. Sauceau et al. ont utilisé l'équation de Clausis et l'équation de **Clapeyron** avec la pression de vapeur saturante du soluté et incorporé équations (1) et (2) dans l'équation (3) pour obtenir une équation contenant quatre paramètres:

$$T\ln\left(\frac{y_2 P}{P^{ref}}\right) = A + B\rho_1 + CT + Dy_3 \quad (4)$$

où les constantes A, B, C, et D sont indépendantes de la température, et P réf est la pression de référence.

2.2.2.Model de González et al.(Go) 2001[11]:

D'après L'équation de Chrastil3 (l'équation (5)), avec les paramètres de réglage A, B et ks. Cette équation ne peut être appliquée que pour une concentration fixe de co-solvant, un inconvénient qui n'est pas le cas affecter d'autres modèles semi-empiriques.

$$y_2 = \rho_{SCF}^{k} \; X \; exp\left(\frac{A}{T} + B\right) \quad (5)$$

González et al. ont proposé la modification suivante de l'équation de Chrastil3 pour un systèmes ternaire, dans lequel ils ont un terme supplémentaire lié à la concentration de co-solvant (y_3) dans le mélange.

$$y_2 = \rho_{SCF}^{k} \times y_3^{y} \times \exp\left(\frac{A}{T} + B\right) \quad (6)$$

2.2.3.Modèle de JOUYBAN (JO) 2002[10] :

Un modèle empirique a été proposé par Jouyban et al.

$$\ln y_2 = n_0 + n_1 y_3 + n_2(\rho) + n_3 P^2 + n_4 PT + \frac{n_5 T}{P} + n_6 \ln(\rho) \quad (7)$$

qui comporte sept paramètres, pour corréler les solubilités des matières solides dans la CO_2SC en présence d'un co-solvants, où les constantes n_0-n_6 ont été évalués par régression des données de la solubilité.

L'équation (7) la solubilité du soluté dans CO_2-SC en présence d'un co-solvants a été modifier a partir d'une corrélation similaire qui a été proposé pour les solubilités des matières solides sans co-solvant, et qui consistent en un même nombre de paramètres. avec une relation des termes de température et de pression, Composition co-solvant et de la densité de CO_2-SC.

2.2.4.Modèle de GARLAPATI (GM) 2010 :[10]

modèle proposé par Garlapati

$$\ln y_2 = N_0 + (N_1)\ln(\rho) + N_2\rho + \frac{N_3}{T} + N_4 \ln(T) + N_5 \ln y_3 + N_6 \ln(y_3 \rho T) \quad (8)$$

Y_2 la solubilité en fraction molaire du soluté solide,

ρ :la densité du solvant supercritique,

T la température absolue,

N_0, N_1,…..N_6les paramètres ajustables du modèle ou les constantes du modèle.

2.2.5.Model de REDDY et MADRAS(RM) 2011-2012 :[11]

Reddy et Madras ont proposé les équations (9) et (10) pour s'adapter la solubilité des solides dans l'EFC avec des co-solvants. Les deux sont basés sur la formation d'un solvant-complexe entre le soluté et le SCF avec le co-solvant, mais leur développement est basé sur différentes théorème dans leur développement.

$$\mathrm{Ln}(y_2) = \mathrm{Ln}(y_3) + (k-1) \times \mathrm{Ln}\left(\frac{P}{P_{\mathrm{ref}}}\right) + \frac{A + B \times y_3}{T} + C \times \rho_{\mathrm{SCF}} + D \quad (9)$$

$$\mathrm{Ln}(y_2) = (k + \gamma - 1) \times \mathrm{Ln}\left(\frac{P}{P_{\mathrm{ref}}}\right) + \gamma \times \mathrm{Ln}(y_3) + \frac{(A + B \times \rho_{\mathrm{SCF}} + C \times y_3)}{T} + D \times \rho_{\mathrm{SCF}} + E \quad (10)$$

Plus précisément, les coefficients de fugacité du co-solvant et soluté dans la phase supercritique dans l'équation. (9) sont exprimées en termes des coefficients d'activité à dilution infinie, qui sont calculées avec NRTL (non aléatoire à deux liquides).

D'autre part, les coefficients de fugacité de l'équation. (9) sont calculés en termes de constante de Henry à dilution infinie.

Pour les deux équations, la norme pression de référence Pref est MPa, y_2 est la solubilité du solide dans le mélange co-solvant FSC. Y_3 la fraction molaire du co-solvant dans le mélange binaire FSC et co-solvant pour l'equation. (9) nommé ici comme modèle RM1, cinq paramètres doivent être régressé (A, B, C, D et k) et pour l'equation. (10), nommé ici comme modèle RM2, sept paramètres requis (A, B, C, D, E, k etγ).

2.3.L' Algorithme Evolutionnaire(AE)

2.3.1.le principe :[12]

Les algorithmes génétiques se sont inspirés des mécanismes de la sélection naturelle et de la génétique. Ils utilisent les principes de la survie des individus les mieux adaptés. C'est Holland qui a posé les fondements théoriques des algorithmes génétiques, passant du paradigme Darwinien de l'évolution naturelle à celui de l'évolution artificielle

Les *Algorithmes Evolutionnaires* (AE) sont inspirés du concept de *sélection naturelle* élaboré par Charles Darwin. Le vocabulaire employé est directement calqué sur celui de la théorie de l'évolution et de la génétique, les individus d'une espèce évoluent par reproduction et sélection pour maximiser leur performance dans leur environnement.

Individu	x
Chromosome (gène)	codage de x
Phénotype(caract. exprimé)	F(x)
Population	$\{x^1,\ldots\ldots x^n\}$

2.3.2.Fonctionnement des algorithmes génétiques [13]

il s'agit de simuler l'évolution d'une population d'individus divers (généralement tirée aléatoirement au départ) à laquelle on applique différents opérateurs (recombinaisons, mutations…) et que l'on soumet à une sélection, à chaque génération. Si la sélection s'opère à partir de la fonction d'adaptation, alors la population tend à s'améliorer.

Un tel algorithme ne nécessite aucune connaissance du problème : on peut représenter celui-ci par une boîte noire comportant des entrées (les variables) et des sorties (les fonctions objectif). L'algorithme ne fait que manipuler les entrées, lire les sorties, manipuler à nouveau les entrées de façon à améliorer les sorties, etc. C'est ainsi qu'ont procéder les éleveurs pendant des millénaires : ils ont réussi à modifier selon leurs désirs de nombreuses espèces animales sans connaissance en génétique ou biologie moléculaire.

Les AE constituent une approche originale : il ne s'agit pas de trouver une solution analytique exacte, ou une bonne approximation numérique, mais de trouver des solutions

satisfaisant au mieux différents critères, souvent contradictoires. S'ils ne permettent pas de trouver à coup sûr la solution optimale de l'espace de recherche, du moins peut-on constater que les solutions fournies sont généralement meilleures que celles obtenues par des méthodes plus classiques, pour un même temps de calcul.

2.3.4.Les étapes principales :[4]

2.3.4.1.Codage des variables

Nous appelons *population* un ensemble de *N* individus que nous allons faire évoluer, point de vue informatique, nous utilisons dans notre algorithme un codage binaire. C'est-à-dire qu'un gène est un entier long (32 bits). . Un chromosome est constitué par un ensemble de gènes et décrit complètement un individu.

On aboutit à une structure présentant cinq niveaux d'organisation (figure 2.1), d'où résulte le comportement complexe des AG :

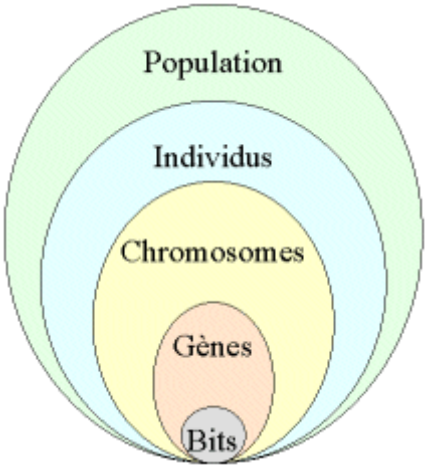


Figure2.1 : Les cinq niveaux d'organisation de notre Algorithme Génétique.

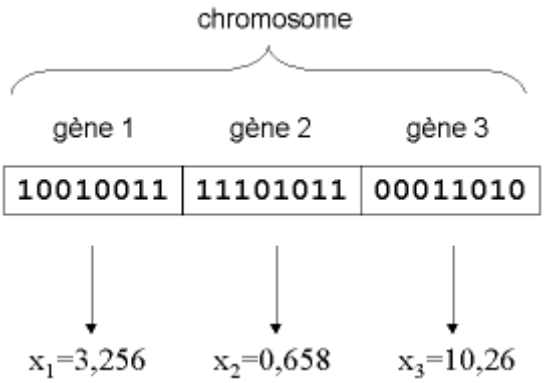


Figure 2.2 : illustration schématique du codage des variables d'optimisation *xi* .

2.3.4.2.Genèse de la population

La première étape de l'algorithme est la genèse de la population, c'est-à-dire le choix des dispositifs de départ que nous allons faire évoluer. On pourrait prendre des individus régulièrement répartis dans l'espace. Néanmoins, une initialisation aléatoire est plus simple à réaliser : les valeurs *gi* des gènes sont tirées au hasard selon une distribution uniforme. Notons qu'on peut, si nécessaire, introduire des individus déjà calculés.

Nous discuterons plus loin de la taille *N* de cette population, mais nous pouvons déjà dire qu'elle résultera d'un compromis entre temps de calcul et qualité de la solution.

2.3.4.3.Evaluation

L'évaluation de chaque dispositif est réalisée par le modèle utilisé. Si le dispositif possède plusieurs états de fonctionnement, le modèle peut être lancé plusieurs fois. Les résultats obtenus sont alors utilisés pour calculer les fonctions objectif et la fonction d'adaptation.

2.3.4.4.Sélection – élimination

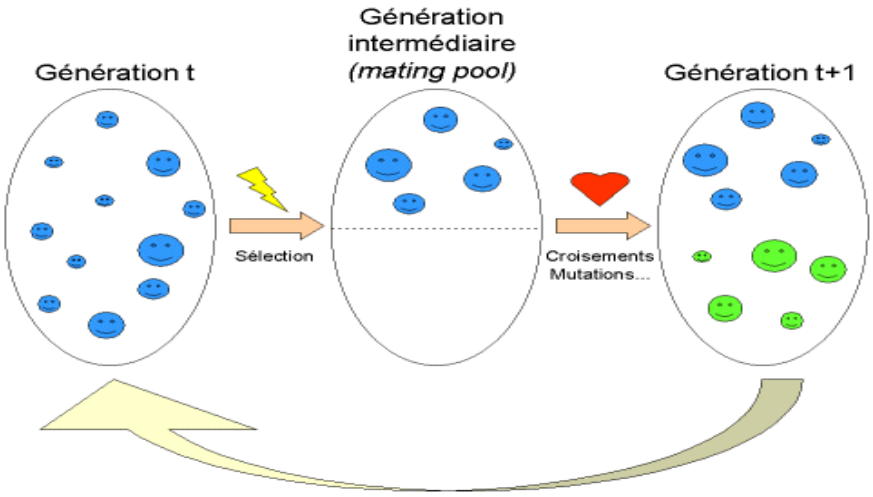


Figure 2.3 : représentation schématique du fonctionnement de notre algorithme.

Nous appelons *génération* la population à un instant *t* donné. Une fois réalisée l'évaluation de la génération, on opère une sélection à partir de la fonction d'adaptation. Seuls les individus passant l'épreuve de sélection, peuvent accéder à la *génération intermédiaire* et s'y reproduire. En fait, cette génération intermédiaire est deux fois plus petite (*N*/2 dispositifs) que la génération dont elle est issue (figure 2.3). Notre algorithme étant conçu de façon à ce que chaque couple d'individus parents donne naissance à deux enfants, nous aboutissons à nouveau à une génération entière à l'instant *t*+1.

2.3.4.5.Croisement binaire :

Le principe de cet opérateur est de produire deux nouveaux individus, les enfants, en échangeant des informations entre deux autres individus appelés parents. Le croisement s'effectue en deux étapes :

dans la première deux individus sont choisis aléatoirement dans la population alors que dans la deuxième, en localisant d'une manière aléatoire des points sur les deux chromosomes parents, l'opération de croisement échange le contenu (informations) de ces points entre les deux chromosomes. L'opérateur de croisement doit participer à la convergence de l'algorithme en produisant une population plus performante.

Une fois la génération intermédiaire à moitié remplie, les individus sont aléatoirement répartis en couples hermaphrodites. Les chromosomes (ensembles de paramètres) des parents sont alors copiés et recombinés de façon à former deux descendants possédant des caractéristiques issues des deux parents. On forme ainsi la génération*t* +1 (Figure 2.4).

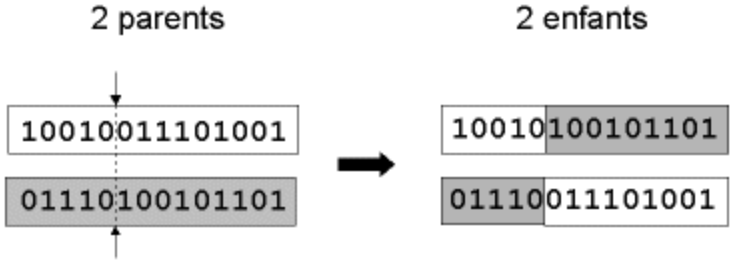


Figure 2.4 : représentation schématique du croisement en 1 point.

2.3.4.6.Opérateur mutation

Nous définissons une *mutation* comme étant l'inversion d'un bit dans un chromosome (Figure 9). Cela revient à modifier aléatoirement la valeur d'un paramètre du dispositif. Les mutations jouent le rôle de bruit et empêchent l'évolution de se figer. Elles permettent d'assurer une

recherche aussi bien globale que locale, selon le poids et le nombre des bits mutés. De plus, elles garantissent mathématiquement que l'optimum global peut être atteint.

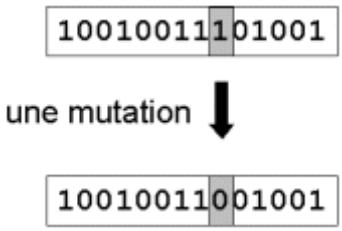


Figure 2.5 : représentation schématique d'une mutation dans un chromosome.

D'autre part, une population trop petite peut s'homogénéiser à cause des erreurs stochastiques : les gènes favorisés par le hasard peuvent se répandre au détriment des autres. Cet autre mécanisme de l'évolution, qui existe même en l'absence de sélection, est connu sous le nom de *dérive génétique*. Du point de vue du dispositif, cela signifie que l'on risque alors d'aboutir à des dispositifs qui ne seront pas forcément optimaux. Les mutations permettent de contrebalancer cet effet en introduisant constamment de nouveaux gènes dans la population.

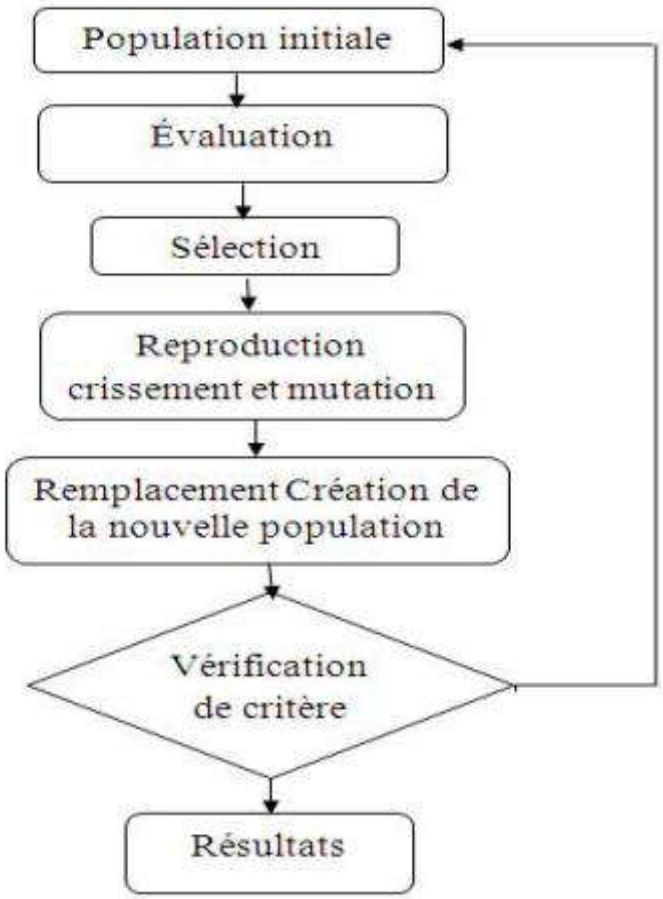


Figure 2.6 : l'organigramme de l'Algorithme Génétique.[4]

- Finalement les étapes de l'algorithme génétique sont récapitulées comme suit:

2.3.5.Algorithme génétique [14]

1- Générer une population de individus de taille N : x_1, x_2, x_3,…, x_n.

2- Calculer les chances de survie (qualité ou encore fitness) de chaque individu. $f(x_1)$, $f(x_2)$, $f(x_3)$, …,$f(x_n)$.

3- Vérifier si le critère de terminaison est atteint. Si oui, terminer.

4- Choisir une paire d'individus pour la reproduction (selon les chances de survie de chaque individu).

5- Selon les probabilités associées à chaque opérateur génétique, appliquer ces opérateurs.

6- Placer les individus produits dans la nouvelle population.

7- Vérifier si la taille de la nouvelle population est correcte. Si non, retourner à l'étape 4.
8- Remplacer l'ancienne population d'individus par la nouvelle.
9- Retourner à l'étape 2.

Chapitre 3 : Résultats et Interprétations

CHAPITRE 3 : méthodologie, Résultats et Interprétations

3.1. Introduction :

La modélisation semi-empirique utilisée dans ce travail nécessite les données expérimentales des solutés solides dans le dioxyde de carbone en présence du co-solvant. Ces données sont utilisées pour l'ajustement des paramètres des modèles sélectionnés dans cette étude comparative. 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 :

Etant donnée, le pouvoir solvant du différents composés du CO_2SC dépend également de la nature chimique du soluté, et qui est très sensible aux variations des deux variables intensives (la température et la pression), d'autre part l'ajout d'un co-solvant peut influer sur la solubilité des solutés, de ce fait nous proposons une base de donnée structurée sur cinq colonnes (la température, la pression, la masse volumique, la fraction molaire du co-solvant et la solubilité du soluté).

Les données de mesures expérimentales de La solubilité des composants avec les co-solvant dans le CO_2 SC a été prise à partir de la littérature, dont la température est en KELVIN(°K), la pression en MPa, la masse volumique (kg/m3),et la solubilité du soluté solide dans le CO2supercritique y_2, la concentration du co-solvant Y_3(en fraction molaire), 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 CO2-SC avec ou sans cosolvants , 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 36 composés avec différent co-solvant

organiques (éthanol, méthanol, acétone 3-méthyle-1-butanol, 1-propanol, 2-propanol, cyclohexane, acétate d'éthyle, butane, n-octane, acide acétique, hexane), dont 67 systèmes binaires (solide, co-solvant), pour un total de 2252 points expérimentaux

3.3. Structure de la base de données :

Dans le but d'éviter les erreurs de saisies une quantité importante des données expérimentales Les données expérimentales des 67 systèmes binaires ont été copié à partir des fichiers PDF des références bibliographiques, en suite coller dans des fichiers Excel, et pour les transférer en MATLAB, Nous avons utilisé la commande **xlsread** de MATLAB pour lire ces données à partir du ficher Excel.

Quelque fichiers de littérature (des données expérimentales) sont dépourvues de la valeur du masse volumiques, alors les valeurs de Température et du Pression ont été incluse pour le calcule de la masse volumique a partir du site **http://www.peacesoftware.de/einigewerte/co2_e.html** et cela pour compléter la base des données. Le tableau 3.1 montre un échantillon de la structure de la base de données pour un système de 5-Hydroxymethylfurfural+CO_2SC+éthanol saisie à partir du travail de (Jing et al., 2011)).

Tableau 3.1 : les données expérimentales (Température, Pression, densité (masse volumique du CO2), la fraction molaire du co-solvant et la solubilité) de 5-Hydroxymethylfurfural +éthanol (Yan Jing et al. 2011).

composé	T(K)	P(Mpa)	ρ (kg/m3)	y3	y2
5-Hydroxymethylfurfural+CO_2SC+éthanol	318	8.6	302.4	0.035	0.00068
	318	9.1	352.2	0.035	0.0008
	318	10.1	514.1	0.035	0.00125
	318	11.1	611.5	0.035	0.00148
	318	12.1	663.4	0.035	0.00172
	318	14.1	724	0.035	0.00185
	318	16.1	762.6	0.035	0.00194
	318	20.1	814.5	0.035	0.0021
	323	9.1	293.2	0.035	0.00072
	323	9.6	340.2	0.035	0.00083
	323	10.1	397.3	0.035	0.00109
	323	11.1	514.4	0.035	0.00146
	323	12.1	592.5	0.035	0.0017
	323	14.1	676.6	0.035	0.00202
	323	16.1	725.1	0.035	0.00213
	323	20.1	786.3	0.035	0.00233
	328	10.1	333.3	0.035	0.00093
	328	11.1	425.5	0.035	0.00122
	328	12.1	513.9	0.035	0.00154
	328	14.1	623.9	0.035	0.0021
	328	16.1	684.7	0.035	0.00233
	328	20.1	756.8	0.035	0.00252

3.4. 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 système.

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 MPa, la densité en Kilogramme par mètre cube et la solubilité en fraction molaire, de chaque système.
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 l**sqcurvefit** 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 objective, 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 **ga** de MATLAB.
6. Les étapes 1 à 5 sont réalisées pour les 67 systèmes de la base de données.

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 avec leur co-solvant 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 (2252 points expérimentaux).

$$ERAM(\%) = \frac{100}{N}\sum_{i=1}^{N}\left|\frac{y_2^{exp}-y_2^{cal}}{y_2^{exp}}\right| \quad \textbf{(3.1)}$$

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 6 modèles décrits dans le chapitre 2. Les lignes du tableau représentent les 67 systèmes (composé+co-solvant) ont les résultats des paramètres ajustables de chaque modèle pour chaque système sont regroupés dans les tableaux 3.2 et 3.3 qui concernent les systèmes binaire 2 (anthracene-acetone) et 49 (cholestrobenzoate-methanol) 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 anthracene-acetone -COSC.

système	modèle	m_0	m_1	m_2	m_3	m_4	m_5	m_6	ERAM%
Anthracene–acetone	MT	6.5027e3	2.0618	11.3538	-45.3521	-	-	-	-
	Go	-2.4317	-1.8191	1.8722	3.8129	-	-	-	-
	Jo	-49.0244	-4.8133	-0.0098	-0.0013	2.9091 e-4	0.0039	6.9465	3.2249
	GM	4.2876 e3	-1.3123 e3	-0.0023	-2.3294 e4	-1.3817 e3	-114.7358	1.3159 e3	1.9052
	RM1	-3.99928 e3	-27.3209	0.0051	5.8063	0.3665	2.7054	-	6.4591
	RM2	-4.4975 e3	0.5181	272.1462	0.0036	1.33 e3	-412.166	412.5	2.8474

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 cholestrobenzoate-methanol -CO2SC.

système	modèle	m_0	m_1	m_2	m_3	m_4	m_5	m_6	ERAM%
cholestrobenzoate-methanol	MT	-4.0285e3	1.7185	7.1335	-129.7940	-	-	-	-
	Go	-1.7657e3	1.4915	1.8808	4.2861	-	-	-	-
	Jo	-35.4433	4.0573	6.8032 e-4	-0.0055	0.0011	0.1069	2.7292	1.9493
	GM	-2.7269	-1.8100	-0.0081	2.0870	-1.8780	7.8850	5.5057	4.0383
	RM1	-3.5694 e3	-741.1985	0.0059	10.6613	-0.3529	-23.1694	-	6.4591
	RM2	1.1177 e4	-18.5516	-3.1322	0.0607	2.6 e3	-753.216	754.248	2.4673

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 67 systèmes ternaire étudiés (2252 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 6 modèles sont montrés dans les figures 3.1 à 3.6

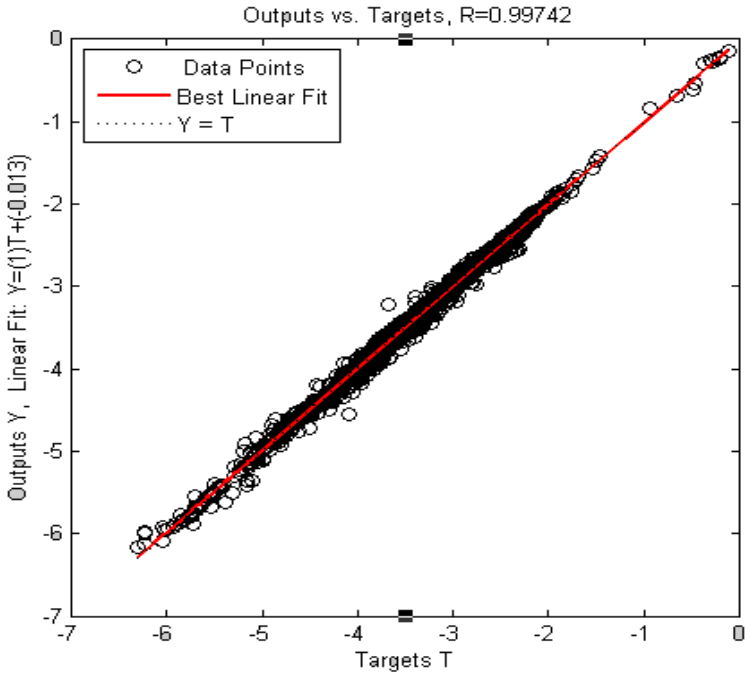


Figure 3.1: Diagrammes de dispersions des modèles MT.

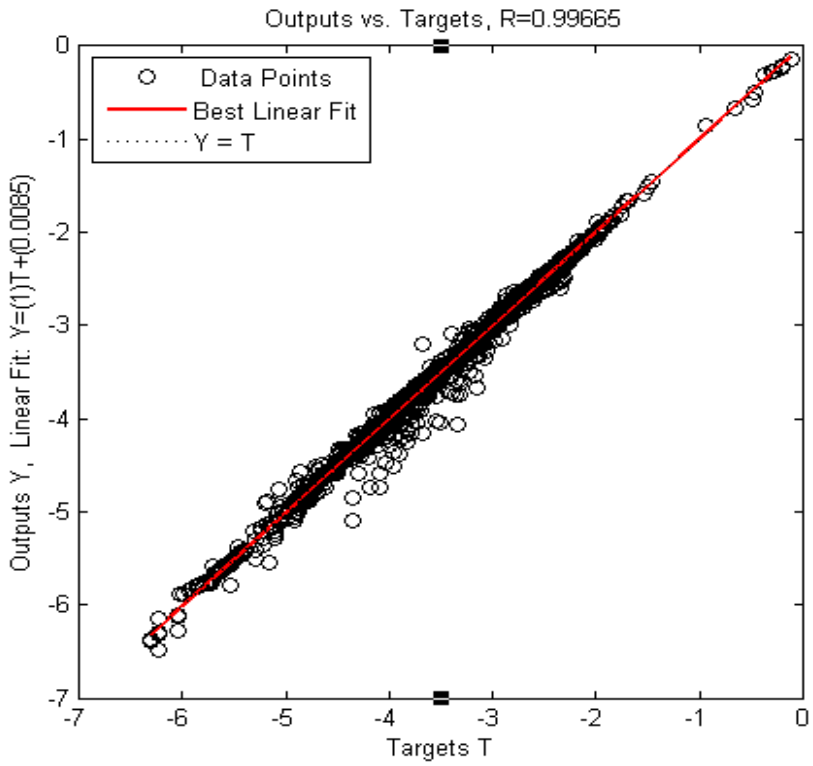


Figure 3.2: Diagrammes de dispersions des modèles Go.

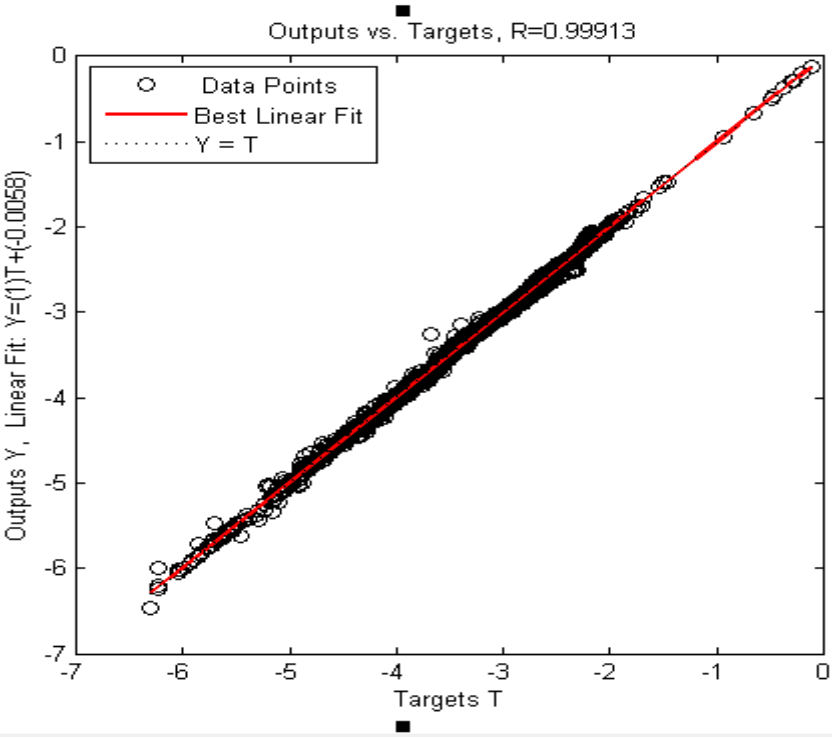


Figure 3.3: Diagrammes de dispersions des modèles Jo.

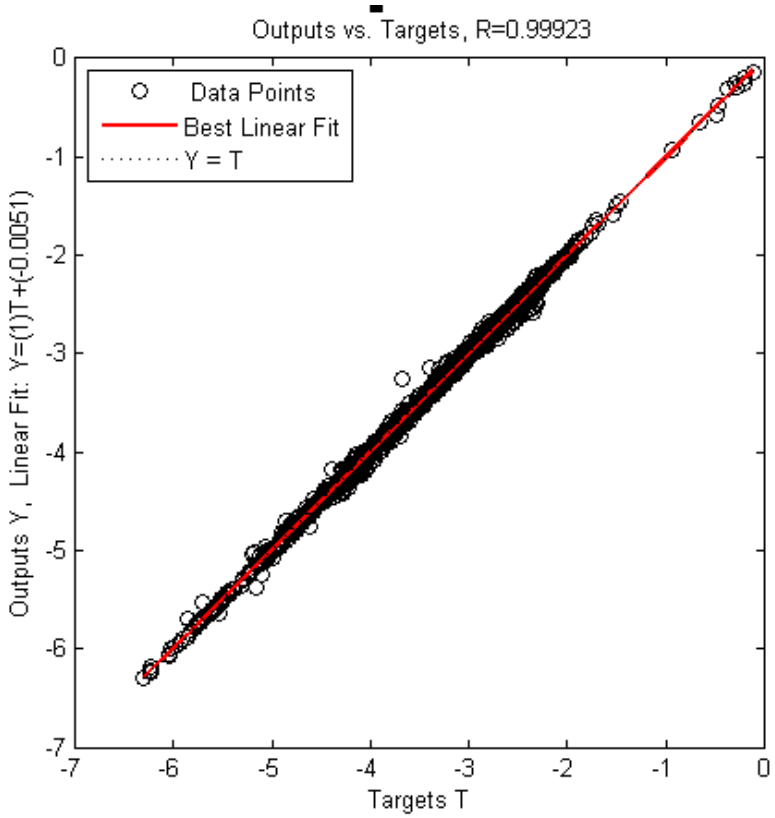


Figure 3.4: Diagrammes de dispersions des modèles GM.

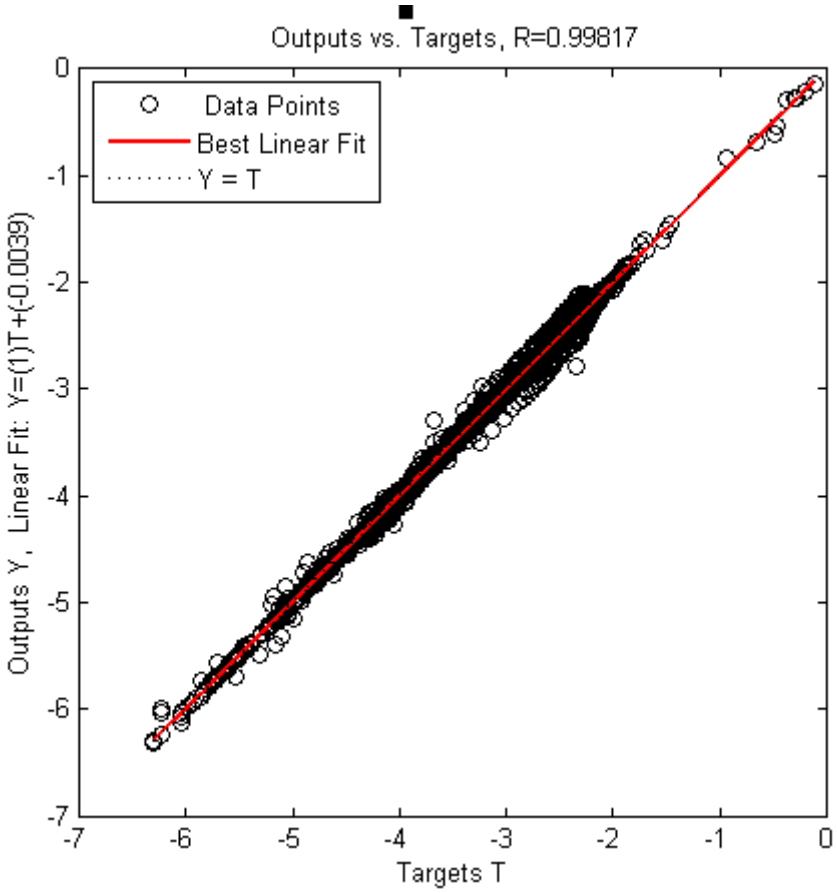


Figure 3.5: Diagrammes de dispersions des modèles RM1.

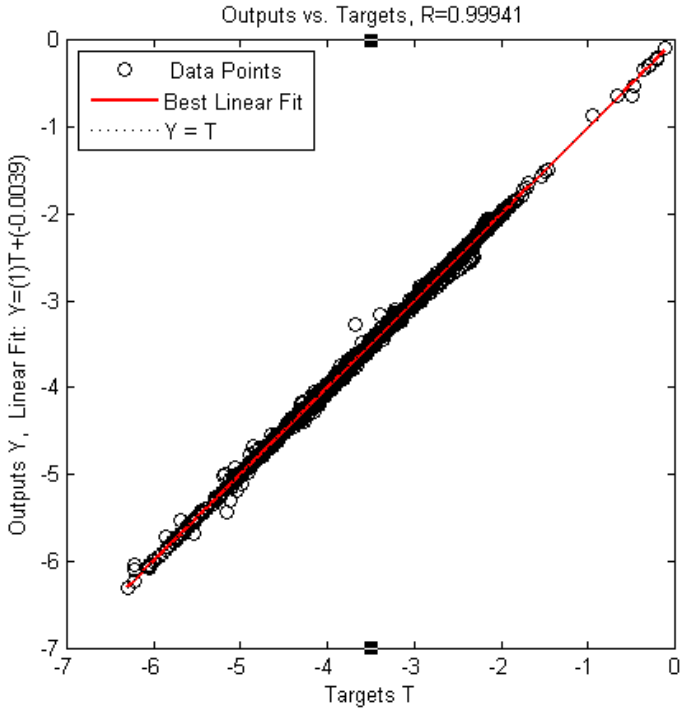


Figure 3.6: Diagrammes de dispersions des modèles RM2.

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 (2252 points) des déviations communément utilisées suivantes :

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

Erreur Absolue Moyenne (EAM) :

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

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 ERAM (%) de tous les systèmes pour chaque modèle.

Modèle	EAM	ERAM%
MT	0.0285	9.6632
Go	0.0190	7.0852
Jo	0.0121	5.6207
GM	0.0206	4.4184
RM1	0.0271	6.4591
RM2	0.0176	3.7104

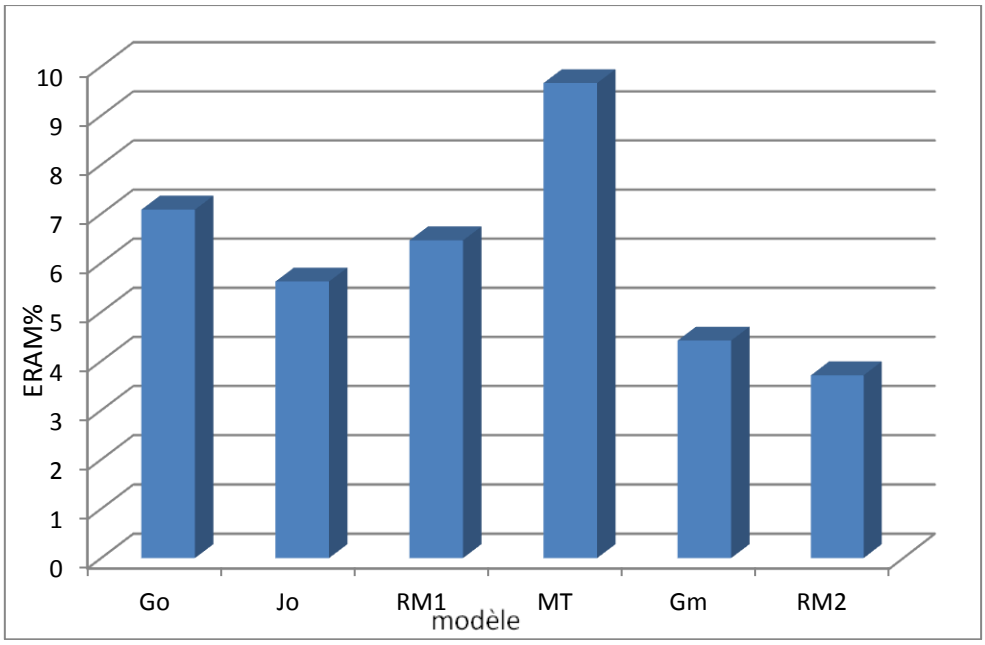


Figure 3.7: Histogramme de l'ERAM en fonction des modèles de corrélation

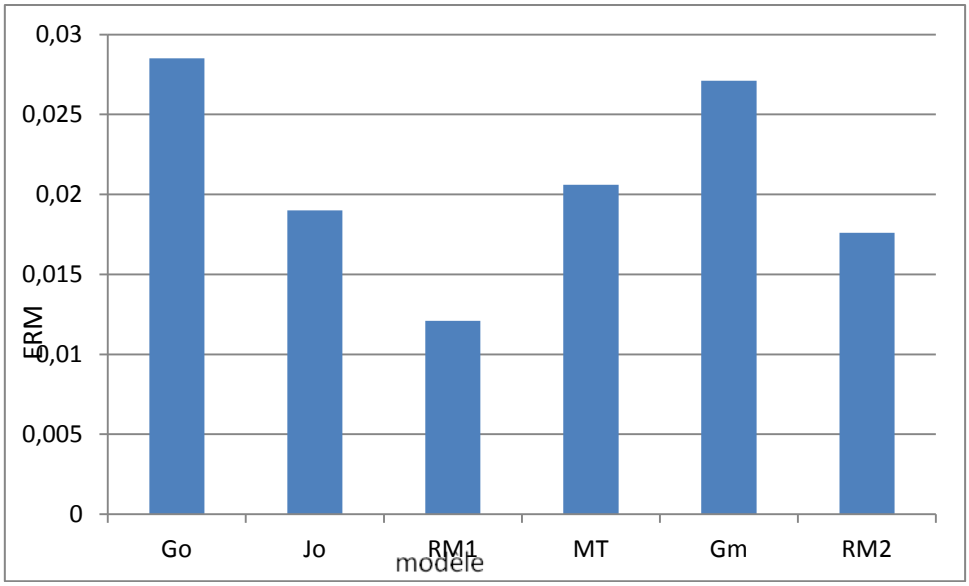


Figure 3.8: Histogramme de l'EAM en fonction des modèles de corrélation

3.6. Interprétations

1. Les résultats du tableau 3.1 confirment d'une manière générale les résultats obtenus dans des travaux antérieurs réalisés à partir des modèles : Méndez-Santiago et Teja (MT) 1999, Model de González et al.(Go) 2001, Modèle de JOUYBAN (JO) 2002, Modèle de GARLAPATI (GM) 2010, les deux modèles de Model de REDDY et MADRAS (RM1)) et REDDY et MADRAS(RM2) (2012) donne la meilleure corrélation pour tous les systèmes étudiés (un modèle peut donner de bon résultats avec un système et contrairement avec d'autre) les résultats obtenus montrent aussi que les six modèles donnent des résultats relativement acceptables avec un certain amélioration comparative entre eux.
2. Le tableau 3.4 résume le calcul des erreurs globales ERAM (%) pour chaque modèle. Il est clair que le modèle de REDDY et MADRAS(RM2) (2012) donne une valeur de minimale ERAM% =3.7104 minimal par rapport aux autres modèles. Cette même constatation est rapportée récemment par Tabernero et al. (2013) [13]qui ont réalisé une étude comparative de six modèles avec une base de données de 27 systèmes ternaires.
3. La plus faible qualité de corrélation est donnée par le modèle de Mendez-Santiago et Teja (MT) (1991). Ceci à été aussi constaté dans l'étude Tabernero et al. (2013)[13].
4. D'autre part, a partir des résultats de calcul des erreurs globales le modèle de JOUYBAN (JO) 2002 avec une valeur de ERAM (%) =4.4184 occupe la troisième

position dans cette étude a donné aussi une bonne corrélation, cela confirme les résultats obtenus dans un travail antérieur (Belghait et Halilali, 2013) qui concerne la Modélisation Semi-empirique de la Solubilité des Solutés Solides dans le CO2 Supercritique (sans co-solvant) ou le modèle de Joyban et al. (2002) (équation 3.4) a donnée la meilleure corrélation pour une base de données 93 systèmes binaires (soluté +CO2SC).

$$\ln y_2 = M_0 + M_1 P + M_2 P^2 + M_3 PT + M_4 \frac{T}{P} + M_5 \ln \rho_1 \quad (3.4)$$

Conclusion générale

Conclusion générale :

Cette étude nous a permis d'apprécier l'importance qui est donnée à la technologie des fluides supercritiques, une technologie " pleine d'avenir " qui attend encore une véritable reconnaissance industrielle. Même dans l'industrie pharmaceutique a de 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 CO2-SC est impérative.

Un grand nombre de modèles semi-empiriques, pour la corrélation de la solubilité des solutés solides dans CO2-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 CO2-SC avec un co-solvant.

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 67 système totalisant2252 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.

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 CO2-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 corrélation.

Référence bibliographique

[1] www.techniques-ingenieur.fr/ consulté en avril 2014.

[2] Zermane Ahmed., 2010, étude de l'extraction supercritique application aux systèmes agroalimentaires, génie des procédés, université mentouri de Constantine.

[3] Brice Calvignac , 2009, « mise au point de méthodes de caractérisation de binaires en milieu co2supercritique et modélisation des propriétés physiques et thermodynamiques mesurées »,thèse de doctorat, l'école nationale supérieure des mines de Paris.

[4] tpe-huile-essentielle.e-monsite.com consulté en mai 2014

[5] Belghait.A et Halilali.A., 2013, « modélisation semi-empirique de la solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique, mémoire de MASTER, université YAHIA FARES DE MEDEA.

[6]www. wikipedia.org/ consulté en septembre 2014.

[7] Nunes da Ponte, 2003 The Journal of Physical Chemistry B 107 (46), 12797-12807, **2003**.:

[8] Caroline MATHIEU: 2012., « Le CO2 supercritique : un fluide prometteur dans la formulation pharmaceutique » , thèse de doctorat

[9]www.em-consulte.com. Consulté juin 2014.

[10] Richon, D., Equilibres multiphasiques dansles fluides supercritiques, Fluides

superpercritiques et matériaux, Edité par Cansell, F. et Petitet, J.P., p.17-59, 1995.

[11] Foster N., Guardial G., Yun J., Tomasko D., Macnaughton S., Polar and nonpolar,

cosolvant effects on the solubility of cholesterol in supercritical fluids, Industrial

Engineering Chemical Research, 32, p. 2849, 1993.

[12]http://www.usinenouvelle.com/ consulté aout 2014

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

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

[15] J.C. González, M.R. Vieytes, A.M. Botana, J.M. Vieites, L.M. Botana, Modifies mass action law-based model to correlate the solubility of solids and liquids in entrained supercritical carbon dioxide, J. Chromatography A 910 (2001) 119–125.

[16] 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.

[17] 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.

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

[19]Bäck, 1996 et Bäck, 1997.

[20]Whitley, 1993

[21] thèse doctotrat « Modélisation Thermodynamique des Equilibres de Phases à Haute Pression », 2012.BEZAZE Hassina Epouse RAMOUL., Université Mentouri –Constantine.

[13] A. Tabernero, S.A.B. Vieira de Melob,∗, R. Mammucaric, E.M. Martín del Valle, N.R. Foster, 2013., Modelling solubility of solid active principle ingredients in sc-CO2

with and without cosolvents: A comparative assessment of semiempirical models based on Chrastil's equation and its modifications, J. of Supercritical Fluids xxx (2013) xxx–xxx.

[14] Zhen Huang, Wei D. Lu,Sibudjing Kawi,and Yee C. Chiew* 2004,Solubility of Aspirin in Supercritical Carbon Dioxide with and without Acetone, J. Chem. Eng. Data2004,49,1323-1327.

[15] Qunsheng Li, Zeting Zhang, Chongli Zhong∗, Yancheng Liu,2003 Qingrong Zhou Solubility of solid solutes in supercritical carbon dioxide with and without cosolvents, Fluid Phase Equilibria 207 (2003) 183–192.

[16] Z. Huang,S.Kawi, Y.C. Chiew, Solubility of cholesterol and its esters in supercritical carbon dioxide with and without cosolvents.2004., J. of Supercritical Fluids 30 (2004) 25–39.

[17] Gurdev S. Gurdial, Stuart J. Macnaughton, David L. Tomasko,+ and Neil R. Foster, 1993. Influence of Chemical Modifiers on the Solubility of 0- and m-Hydroxybenzoic Acid in Supercritical C02, Ind. Eng. Chem. Res. 1993,32, 1488-1497.

[18] Simon S. T. Ting, Stuart J. Macnaughton, David L. Tomasko,t and Neil R. Foster, Solubility of Naproxen in Supercritical Carbon Dioxide with and without Cosolvents, Ind. Eng. Chem. Res. 1993,32, 1471-1481.

[19] G. Anitescu1, L.L. Solubilities of solids in supercritical fluids II. Polycyclic aromatic

hydrocarbons (PAHs) + CO2/cosolvent Journal of Supercritical Fluids 11 (1997) 37-51

[20] G Anitescu1, L.L. Tavlarides Solubility of individual polychlorinated biphenyl (PCB) congeners in supercritical fluids: CO2,CO2/MeOH and CO2/n-C4H10. Journal of Supercritical Fluids 14 (1999) 197–211.

[21] Sivamohan N. Reddy, Giridhar Madras A,2011 new semi-empirical model for correlating the solubilities of solids in supercritical carbon dioxide with cosolvents. Fluid Phase Equilibria 310 (2011) 207– 212.

[22] Zhao Tang, Jun-su Jin,* Ze-ting Zhang, Xiang-yun Yu, and Jing-nian Xu, 2003. Solubility of 3,5-Dinitrobenzoic Acid in Supercritical Carbon Dioxide with Cosolvent at Temperatures from (308 to 328) K and Pressures from (10.0 to 21.0) MPa, J. Chem. Eng. Data2010,55,3834–3841.

[23] Zhen Huanga,∗, Yee C. Chiewb, Wei-Dong Luc,S.Kawica, Solubility of aspirin in supercritical carbon dioxide/alcohol mixtures, Fluid Phase Equilibria 237 (2005) 9–15.

[24] Jun-su Jin, Ze-ting Zhang,* Qun-sheng Li, Ying Li, and En-ping Yu,. Solubility of Propylp-Hydroxybenzoate in Supercritical Carbon Dioxide with and without a Cosolvent, J. Chem. Eng. Data2005,50,801-803.

[25] Chandrasekhar Garlapati and Giridhar Madra., Solubilities of Dodecanoic and Tetradecanoic Acids in Supercritical CO2with and without Entrainers, J. Chem. Eng. Data2008,53,2637–2641.

[26] Gurdev S. Gurdial, Stuart J. Macnaughton, David L. Tomasko,+ and Neil R. Foster., Influence of Chemical Modifiers on the Solubility of 0- and m-Hydroxybenzoic Acid in Supercritical C02, Ind. Eng. Chem. Res. 1993,32, 1488-1497.

[27] Ana Rita C. Duarte,Susana Santiago,Hermı´nio C. de Sousa,and Catarina M. M. Duarte.,2005.Solubility of Acetazolamide in Supercritical Carbon Dioxide in the Presence of Ethanol as a Cosolvent,J. Chem. Eng. Data2005,50,216-220

[28] Yan Jing,Yucui Hou,Weize Wu,*,Weina Liu,and Baogang Zhan., Solubility of 5-Hydroxymethylfurfural in Supercritical Carbon Dioxide with and without Ethanol as Cosolvent at (314.1 to 343.2) K, J. Chem. Eng. Data2011,56,298–302.

[29] Jun-su Jin, Zi-ming Dou,Hong-hai Liu, Hao Wu, and Ze-ting Zhang, Solubility ofo-Nitrobenzoic Acid in Modified Supercritical Carbon Dioxide at (308 to 328) K,dx.doi.org/10.1021/je300023v| J. Chem. Eng. Data2012, 57, 2217−2220.

[30] Soraya Rodríguez Rojo, A´ ngel Martín,* Elisa Sa´ez Calvo, and María Jose´ Cocero., Solubility of Polycaprolactone in Supercritical Carbon Dioxide with Ethanol as Cosolvent, J. Chem. Eng. Data2009,54,962–965

[31] Jun-su Jin, Yan-ying Ning, Kai Hu,Hao Wu,and Ze-ting Zhang, Solubility ofp‑Nitroaniline in Supercritical Carbon Dioxide with and without Mixed Cosolvents, x.doi.org/10.1021 /je300987d| J . Chem. Eng. Data2013, 58, 1464−146.

ANNEXE 1

N°	System	T/K	P/MPa	Cosolvent-mole-fraction	Nombre de point	Référance
1	Aspirin–acetone–SCCO2	318–328	10–20	0.03	10	Zhen Huang et al [14]
2	Anthracene–acetone–SCCO2	308–328	10–30	0.04	15	Qunsheng Lin et al [15]
3	Anthracene–ethanol–SCCO2	308–328	10–30	0.04	15	
4	Anthracene–cyclohexane–SCCO2	308–328	10–30	0.04	15	
5	Cholesterol–acetone–SCCO2	318–328	10–24	0.03	13	Z. Huanga,et al [16]
6	Cholesterol–methanol–SCCO2	318–328	10–24	0.03	13	
7	o-Hydroxybenzoic acid–acetone–SCCO2	318–328	8.6–20.1	0.035	22	Gurdev Set al. [17]
8	o-Hydroxybenzoic acid–methanol–SCCO2	318–328	9.6–20.1	0.035	21	
9	m-Hydroxybenzoic acid–acetone–SCCO2	318–328	9.1–20.1	0.035	22	
10	m-Hydroxybenzoic acid–methanol–SCCO2	318–328	9.1–20.1	0.035	19	
11	Naproxen–acetone–SCCO2	318–333	8.96–17.93	0.0175–0.0525	33	Simon S. T. Ting et al [18]
12	Naproxen–ethyl acetate–SCCO2	333	8.96–17.93	0.0175–0.0525	19	
13	2-Naphtol–cyclohexane–SCCO2	308–328	10.05–30	0.03	18	Qunsheng Li et al [15]
14	Perylene–methanol–SCCO2	313–333	20.9–35	0.05	32	G. Anitescu1, L.L. Tavlarides [19]
15	Phenanthrene–ethane–SCCO2	313–333	11–35	0.05	264	
16	Phenanthrene–propane–SCCO2	313–333	11–34.6	0.05	64	
17	Phenanthrene–butane–SCCO2	313–333	10.3–34.8	0.05	52	
18	Phenanthrene–methanol–SCCO2	313–333	10.3–25	0.05	36	

19	Pyrene–butane–SCCO2	313–333	10–31.1	0.05	120	
20	Pyrene–methanol–SCCO2	313–333	11–31.1	0.05	48	
21	2-Chlorobiphenyl–methanol–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	G. Anitescu1, L.L. Tavlarides [20]
22	2-Chlorobiphenyl–butane–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	
23	4-Chlorobiphenyl–methanol–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	
24	4-Chlorobiphenyl–butane–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	
25	2,2-Dichlorobiphenyl–methanol–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	
26	2,2-Dichlorobiphenyl–butane–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	
27	4,4-Dichlorobiphenyl–methanol–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	
28	4,4-Dichlorobiphenyl–butane–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	
29	2,4,5-Dichlorobiphenyl–methanol–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	
30	2,4,5-Trichlorobiphenyl–butane–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	
31	3,3,4,4-Tetrachlorobiphenyl–methanol–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	
32	3,3,4,4-Tetrachlorobiphenyl–butane–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	
33	2,2,4,5,5-Pentachlorobiphenyl–methanol–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	
34	2,2,4,5,5-Pentachlorobiphenyl–butane–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	

35	2,2,4,4,5,5-Hexachlorobiphenyl–methanol–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	
36	2,2,4,4,5,5-Hexachlorobiphenyl–butane–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	
37	2,2,3,4,4,5,5-Heptachlorobiphenyl–methanol–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	
38	2,2,3,4,4,5,5-Heptachlorobiphenyl–butane–SCCO2	313–333	10–30	0.05	48	
39	m-Dinitrobenzene–methanol–SCCO2	308–318	9.5–14.5	0.0113–0.0217	11	Sivamohan N. et al,[21]
40	Ethyl-acetate-3,5-Dinitrobenzoicacid	308–328	80–210	1.5–5.5	25	Zhao Tang, et al [22]
41	Ethanol-aspirine	318–328	100–200	3	10	Zhen Huang, Yee et al.[23]
42	Methanol-aspirine	318–328	100–200	3	10	
43	Acetone-cholesterol	318–328	100–240	3	13	Z. Huang,et al [15]
44	Acetone-cholesterolbenzoate	318–328	130–270	3	12	
45	Methanol- cholesterolbenzoate	318–328	100–240	3	13	
46	Methanol-cholesterolbenzoate	318–328	130–270	3	12	
47	Ethanol-octadecanoic-acid	308–318	125–225	0.73–4.16	20	
48	3-Methyl-1-butanol-hexadecanoic-acid	308–318	125–225	0.73–1.98	15	
49	3-Methyl-1-butanol-octadecanoic-acid	308–318	125–225	0.73–1.98	15	
50	1-Propanol-naproxen	333	110–180	1.75–5.25	15	Simon S et al [18]
51	2-propanol-naproxen	323–333	110–180	1.75–5.25	22	
52	Ethyl-acetate-naproxen	333	110–180	1.75–5.25	18	
53	Methanol-naproxen	323–333	110–190	1.75–5.25	26	

54	Acetone-propyl-p-hydroxybenzoate	308	80–230	3.5	6	Jun-su Jin et al [24]
55	Cyclohexane-propyl p-hydroxybenzoate	308	80–230	3.5	6	
56	Ethanol-tetradecanoic-acid	308–318	100–225	0.73–4.16	21	Garlapati et al [25]
57	3-Methyl-1-butanol-tetradecanoic-acid	308–318	100–225	0.73–1.98	16	
58	Acetone-mHBA	318–328	91–201	3.5	22	Gurdev S . et al [26]
59	Acetone-oHBA	318–328	86–201	3.5	22	
60	Methanol-mHBA	318–328	91–201	3.5	19	
61	Methanol-oHBA	318–328	96–201	3.5	21	
62	Ethanol-acetazolimide	313–323	150–200	5	16	Ana Rita et al [27]
63	5-Hydroxymethylfurfural-ethnol+SCCO2	314.1 - 343.2	8.54-19.71	0.025-0.05	42	Yan Jinget al [28]
64	o-Nitrobenzoic Acid-Ethnol+SCCO2	308-328	10.0-21.0	0.21.-5	15	Jun-su Jin, et al [29]
65	Polycaprolactone-Ethnol+SCCO2	310-320	15.2-23.2	0.0738-0.0775	14	Soraya Rodríguez Rojo et al [30]
66	p-Nitroaniline-Ethnol+SCCO2	318	11.0-21.0	0.36.10¨-5-2.10¨-5	6	Jun-su Jin et al[31]
67	p-Nitroaniline-n-hexane+SCCO2	318	11.0-21.0	1.27.10¨-5-3.66.10¨-5	6	
			Total des points		2252	

ANNEXE 1

[ANNEXE 2]

Tableau 2 : ERAM (%) de 76 composés obtenue par tous les modèles semi-empiriques optimisés et comparaison de la moyenne de chaque modèle.

nombre	System	MT	Go	Jo	Gm	RM1	RM2
1	Aspirin–acetone–SCCO2	11.5129	7.914	1.5213	7.3804	10.6014	8.5522
2	Anthracene–acetone–SCCO2	4.1117	3.7884	3.2249	1.9052	2.8396	2.8474
3	Anthracene–ethanol–SCCO2	5.9315	2.0046	1.303	1.5841	2.3601	2.3547
4	Anthracene–cyclohexane–SCCO2	4.8188	2.1174	2.0032	1.1564	2.1539	1.0524
5	Cholesterol–acetone–SCCO2	28.9751	12.5285	8.3459	16.4728	11.0126	7.1971
6	Cholesterol–methanol–SCCO2	6.4004	4.7658	2.7737	4.4421	6.1687	5.9241
7	o-Hydroxybenzoic acid–acetone–SCCO2	4.5005	2.4824	2.3933	2.2663	3.0724	2.4898
8	o-Hydroxybenzoic acid–methanol–SCCO2	3.2376	2.1288	3.3061	2.2195	2.2054	2.2067
9	m-Hydroxybenzoic acid–acetone–SCCO2	3.2736	1.9075	1.9999	1.9613	1.9377	1.7046
10	m-Hydroxybenzoic acid–methanol–SCCO2	4.6358	2.6471	1.8843	1.82	3.4673	3.4797
11	Naproxen–acetone–SCCO2	14.3882	13.04	13.0431	11.5548	14.0986	8.606
12	Naproxen–ethyl acetate–SCCO2	15.643	11.7736	13.0431	8.6613	13.3458	9.463
13	2-Naphtol–cyclohexane–SCCO2	2.5354	4.0719	3.1636	2.56	2.4425	2.3213
14	Perylene–methanol–SCCO2	3.7382	6.7383	0.8021	1.5707	1.2093	1.0017
15	Phenanthrene–ethane–SCCO2	12.6892	12.8807	9.9196	10.3089	24.6165	7.5923
16	Phenanthrene–propane–SCCO2	11.6109	8.1389	3.2373	2.4728	2.6519	2.1969
17	Phenanthrene–butane–SCCO2	14.295	11.6263	6.0678	4.7872	5.0247	4.615
18	Phenanthrene–methanol–SCCO2	8.8207	12.5677	3.8959	4.4967	4.7357	4.6431
19	Pyrene–butane–SCCO2	14.788	12.2686	3.844	4.9618	3.6015	3.0747
20	Pyrene–methanol–SCCO2	14.9165	11.1047	4.5755	3.7453	4.4448	4.4484
21	2-Chlorobiphenyl–methanol–SCCO2	5.8759	1.438	2.8914	1.0991	1.433	1.3244

22	2-Chlorobiphenyl–butane–SCCO2	5.8262	0.7664	2.668	0.5826	1.0322	0.5669
23	4-Chlorobiphenyl–methanol–SCCO2	7.4327	1.9157	5.1771	1.5754	1.6898	1.1568
24	4-Chlorobiphenyl–butane–SCCO2	7.4921	2.6856	5.4344	1.8662	1.8275	1.4907
25	2,2-Dichlorobiphenyl–methanol–SCCO2	7.5743	3.6362	4.3135	1.6156	1.2457	1.2266
26	2,2-Dichlorobiphenyl–butane–SCCO2	7.5455	2.796	4.4958	1.3082	1.1021	0.9289
27	4,4-Dichlorobiphenyl–methanol–SCCO2	6.2218	2.7717	3.8027	1.4756	1.5421	1.3075
28	4,4-Dichlorobiphenyl–butane–SCCO2	6.2434	2.9082	4.4764	1.1801	1.7364	1.7343
29	2,4,5-Dichlorobiphenyl–methanol–SCCO2	5.9987	2.7034	3.4961	1.1318	1.318	1.1223
30	2,4,5-Trichlorobiphenyl–butane–SCCO2	5.9554	2.4146	2.8143	1.2884	0.8882	0.8732
31	3,3,4,4-Tetrachlorobiphenyl–methanol–SCCO2	8.6651	2.3634	7.6756	0.9736	1.0576	0.8977
32	3,3,4,4-Tetrachlorobiphenyl–butane–SCCO2	8.7495	2.8856	7.798	1.2885	1.2269	0.9233
33	2,2,4,5,5-Pentachlorobiphenyl–methanol–SCCO2	7.7922	2.4463	5.071	1.1525	1.3319	1.2153
34	2,2,4,5,5-Pentachlorobiphenyl–butane–SCCO2	7.8681	4.1106	4.9242	1.8479	1.8392	1.7609
35	2,2,4,4,5,5-Hexachlorobiphenyl–methanol–SCCO2	7.1343	1.7387	4.5777	1.5091	1.1104	1.0417
36	2,2,4,4,5,5-Hexachlorobiphenyl–butane–SCCO2	7.2473	2.7564	4.7345	2.2408	2.4468	2.5058
37	2,2,3,4,4,5,5-Heptachlorobiphenyl–methanol–SCCO2	7.8996	3.8011	5.849	1.2109	1.6106	1.1683
38	2,2,3,4,4,5,5-Heptachlorobiphenyl–butane–SCCO2	7.7506	5.4577	6.0685	1.5315	1.3966	1.1949
39	m-Dinitrobenzene–methanol–SCCO2	5.2674	4.7135	3.3753	3.4846	4.057	3.2413
40	Ethyl-acetate-3,5-Dinitrobenzoicacid	18.3246	19.3018	14.189	15.2944	18.3816	16.9753
41	Ethanol-aspirine	9.4567	6.0758	1.322	3.2253	9.1672	7.0073
42	Methanol-aspirine	10.2859	7.4137	2.3223	4.6881	9.6897	5.3935
43	Acetone-cholesterol	28.9751	12.5285	8.3459	16.4728	11.0126	7.1971
44	Acetone-cholesterolbenzoate	9.399	6.5205	0.8042	3.8272	3.5577	0.9368
45	Methanol-cholesterol	6.4004	4.7658	2.7737	4.4421	6.1687	5.924
46	Methanol-cholesterolbenzoate	7.833	5.6759	1.9493	4.0383	3.8397	2.4673
47	Ethanol-octadecanoic-acid	6.2662	13.4135	1.6708	11.6585	13.1025	1.3665
48	3-Methyl-1-butanol-hexadecanoic-acid	5.7139	3.1202	1.731	2.4294	2.434	1.3261
49	3-Methyl-1-butanol-octadecanoic-acid	5.9487	3.3333	1.7925	2.5288	2.5317	1.3747

50	1-Propanol-naproxen	12.7054	11.1391	11.829	8.6611	9.284	9.3888
51	2-propanol-naproxen	15.308	12.4242	11.6454	10.4371	13.2778	10.5388
52	Ethyl-acetate-naproxen	14.1533	17.0054	13.0431	13.3104	13.8991	13.749
53	Methanol-naproxen	18.8199	14.7636	12.0491	10.3252	15.5767	9.5657
54	Acetone-propyl-p-hydroxybenzoate	18.8516	17.5503	1.56E-11	6.9625	7.208	2.4898
55	Cyclohexane-propyl p-hydroxybenzoate	22.3065	23.2585	2.83E-12	8.2578	8.0026	8.0026
56	Ethanol-tetradecanoic-acid	8.9873	10.4912	6.6845	7.3247	9.8694	5.5857
57	3-Methyl-1-butanol-tetradecanoic-acid	9.3222	10.0025	4.6287	9.208	9.2759	6.0974
58	Acetone-mHBA	3.8713	2.717	2.5433	2.8414	2.6354	2.6498
59	Acetone-oHBA	4.5005	2.4824	2.3933	2.1303	3.0724	2.4898
60	Methanol-mHBA	4.6358	2.6471	1.8843	1.8746	3.4673	3.4797
61	Methanol-oHBA	3.2376	2.1288	3.3061	2.2195	2.2054	2.6067
62	Ethanol-acetazolimide	16.229	8.0471	2.9892	3.3988	4.2306	2.0788
63	5-Hydroxymethylfurfural-ethnol+SCCO2	6.0881	6.4568	3.4961	3.6283	4.1247	2.7596
64	TCMBT Acetone+SCCO2	27.8344	18.9037	7.7775	10.7226	22.7061	19.2823
65	Polycaprolactone-Ethnol+SCCO2	15.3592	16.2679	14.2526	14.8323	14.4732	11.0816
66	p-Nitroaniline-Ethnol+SCCO2	2.778	3.5641	7.37E-14	3.4135	4.7352	4.7352
67	p-Nitroaniline-n-hexane+SCCO2	3.9495	1.7744	1.14E-13	0.5705	0.7089	0.7089
	Moyenne globale	9.6632	7.0852	5.6207	4.4184	6.4591	3.7104