République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ YAHIA FARÈS DE MÉDÉA
Faculté de Technologie
Département de Génie des Procédés et Environnement
Laboratoire de Biomatériaux et Phénomènes de Transport (LBMPT)

THÈSE DE DOCTORAT

Présentée par :

M^me^ KESKES Sonia

Ingénieur en Génie des Procédés Pharmaceutiques : Université de Médéa, Algérie
Magister en Génie Mécanique Energétique : Université de Médéa, Algérie

En vue de l'obtention du titre de Docteur d'état en Génie des Procédés

Thème

Etude du séchage des poudres pharmaceutiques

Soutenue devant le jury composé de :

Pr. S. ABUDURA Professeur, Université de Médéa	Président
Pr. A. HADJ ZIANE Professeur, Université de Blida	Examinatrice
Dr. K. BOUTEMAK Maitre de Conférences A, Université de Blida	Examinatrice
Pr. S. HANINI Professeur, Université de Médéa	Directeur de thèse

Université de Médéa, Pôle universitaire, Médéa 26000, Algérie

Remerciements

*Le plus grand merci revient à **ALLAH** qui nous a guidé dans le bon sens durant notre vie qui nous aide à réaliser ce travail.*

*Ce travail a été réalisé sous la direction de Monsieur **Salah HANINI**, Professeur à l'Université de Yahia Farés de Médéa, qu'il trouve ainsi l'expression de notre profonde reconnaissance pour ses compétences, ses encouragements et ses précieux conseils durant le déroulement de ce travail qui ont éclairé mon chemin vers la réussite de la concrétisation de mon mémoire.*

*Je profite de l'occasion de la présentation de ce travail pour exprimer mes vifs remerciements au Professeur **S. ABUDURA** à l'université de Médéa, pour avoir accepté de présider le jury de soutenance.*

*Je tiens également à présenter ma profonde gratitude, à professeur **A. HADJ ZIANE** Professeur, à l'université de Blida 1 et au Dr **K. BOUTEMAK**, Maître de Conférences A, à l'université de Blida 1, d'avoir accepté de juger ce modeste travail.*

Merci à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin durant ces années de recherche et d'études. Je ne peux conclure sans un mot de remerciement à tous mes enseignants et à tous mes collègues.

Sonia.

Dédicace

Au-delà des personnes, des lieux et des temps, je dédie ce travail avec ma profonde conviction, à tous ceux qui ont toujours cru et sans doute à la Science.

***À** ceux qui savent concrétiser leurs idées et savent réussir.*

***À** ceux qui ne portent que du bien pour les autres.*

***À** ceux qui ne vivent que dans et par la vérité.*

D'un cœur plein d'affection et de tendresse je dédie ce modeste travail à :

- *Mes parents qui me représentent l'exemple de sacrifice et qui ont fait de moi ce que je suis devenu et qui m'ont toujours encouragé et aidé à surmonter les difficultés en me donnant le plus précieux soutient tout le long de mes études.*
- *Mes frères.*
- *Mon mari et mes enfants*
- *A tous mes enseignants à tous les niveaux.*
- *À mes collègues et amis de l'Université Yahia FARES de Médéa.*
- *A mes collègues du Complexe saidal.*

ملخص: دراسة تجفيف المساحيق الصيدلانية

الهدف من البحث الأول هو تطبيق طريقة حسابية تعتمد على الشبكات العصبونية الاصطناعية للتنبؤ بدقة. بتأثير مختلف العوامل المتعلقة بتجفيف مساحيق المستحضرات الصيدلانية.
ركزت مساهمتنا الأولى على استخدام الشبكات العصبية الاصطناعية لتقدير تأثير؛ ومحتوى الماء الأولي، ودرجة حرارة الهواء وسرعة الهواء أثناء تجفيف سرير السوائل، ودرجة حرارة سائل التبريد، وسرعة التحريك والضغط أثناء التجفيف الفراغي والمحتوى في الماء الأولي، كتلة وحجم الجسيمات أثناء التجفيف في فرن فراغ.
نفذت هذه العملية على خمسة مساحيق صيدلانية، اثنان منها (أوكسيتيراسيكلين وPleuromitiline) ويتم اختبار في مجفف الحمل الحراري السائل السرير وثلاثة آخرين (البنسلين G. K، G.Na البنسلين، أوكساسيلين ومعقم نا)، وتجفف في مجفف فراغ موصل.
وتم الحصول على الشبكة التي تتكون من {4- [20] -1} أو {5- [20]} -1 الذي أعطى العام EAM ترتيب 10^{-3} إلى 10^{-4}.
وركزت مساهمتنا الثانية على المقارنة بين طرق التجفيف الثلاثة.
ونتيجة لذلك، يمكن استخدام الشبكات العصبية كمقدرات قوية وتنافسية للتنبؤ حركية التجفيف.

الهدف من البحث الثاني دراسة ونمذجة حركية تجفيف مسحوق صيدلاني (العنصر الفعال:Candesartan Cilexétil)، تمت هذه العملية في مجفف الفراغ تحت تأثير عدة عوامل وبعدة مستويات نذكرها:
الحرارة (60, 50 و40 درجة مئوية) والضغط (0.4, 0.6 و0.8 بار) والكتلة (0.5 ,1 و1.5غرام) ونسبة الرطوبة (10,15و20 بالمئة). تم انجاز هذا العمل في مخبر مراقبة الجودة بمجمع صيدال فرع المدية ومخبر المواد الحيوية وظواهر النقل التابع لجامعة المدية.
ينقسم هذا البحث الى فرعين:
في الفرع الأول قمنا بدراسة تجريبية لتأثير بعض العوامل (الحرارة والضغط والكتلة ونسبة الرطوبة) على الوقت اللازم لتجفيف المسحوق الصيدلاني، اعتمدنا في هذ البحث على طريقة التخطيط التجريبي (استعانة ببرنامج MODDE)، بعد نهاية التجارب تحصلنا على نموذج رياضي، هذا الأخير قمنا بمقارنته مع نموذج اخر متحصل عليه بنوع اخر من النمذجة تدعى نمذجة الشبكات العصبونية. وأسفرت النتائج على أن نموذج العصبونات له القدرة على التنبؤ قريبة جدا الى الحقيقة بخطأ يقدر 0.2711 ومعامل الارتباط يقدر بـ 0.9994

وفي الفرع الثاني قمنا بدراسة معامل الانحلال في عدة حركيات التجفيف وقرانها بتغير الحرارة والكتلة، وتمت هذه المرحلة بتجربة 18 نموذج نصف فيزيائي من بينها نموذج مقترح، ونموذجين تعلم الالي لتمثيل هذه الحركيات وتنبؤ بالرطوبة اثناء التجفيف الفراغي وكان تنبؤ النموذج المقترح قريب جدا الى القيم الحقيقية بخطأ محصور بين (0.0778 و8.8104)×10^{-3}دقيقة ومعامل الارتباط محصور بين 0.9997 و0.99999.

الكلمات المفتاحية: النمذجة التجريبية، تعلم الالي، التصميم التجريبي، كانديكارتانسيلكسيتيل، الشبكة العصبية الاصطناعية، التجفيف، حركية التجفيف؛ المساحيق الصيدلانية، تجفيف السرير المميعة، تجفيف الفراغ، التجفيف في الفرن

Résume : ***Etude du séchage des poudres pharmaceutiques***

L'objectif de première étude est la mise en œuvre d'une méthode de calcul basée sur les réseaux des neurones artificiels pour prévoir avec précision l'influence de différents paramètres reliés au séchage des poudres pharmaceutiques.
Notre première contribution a porté sur l'utilisation des réseaux de neurones artificiels de type perceptron multi couches pour l'estimation de l'influence de ; la teneur en eau initiale, la température de l'air et la vitesse de l'air au cours du séchage en lit fluidisé, la température du caloporteur, la vitesse d'agitation et la pression au cours du séchage en sous vide et la teneur en eau initiale, la masse et la taille des particules au cours du séchage à étuve sous vide.
Cette opération a été effectuée sur cinq poudres pharmaceutiques, dont deux *(Oxyteracycline* et *Pleuromitiline)* sont expérimentées dans un séchoir convectif à lit fluidisé et trois autres *(PénicillineG. K, Pénicilline G.Na,* et *l'Oxacilline Na stérile),* sont séchées dans un séchoir conductif sous vide.
Les RNA obtenus durant cette contribution comportent une couche avec une architecture de {4-[20] -1} ou de {5- [20] -1} qui ont donné une EAM globale l'ordre de 10-3 à 10-4.
Notre deuxième contribution a porté sur la comparaison entre les trois modes de séchage.

En conséquence les réseaux de neurones peuvent être utilisés comme des estimateurs robustes et de concurrence pour la prédiction de la cinétique de séchage.

L'objectif de deuxième étude et l'étude et la modélisation de la cinétique de séchage d'une poudre pharmaceutique (principe actif : Candesartan Cilexétil). Cette cinétique est effectuée dans un séchoir sous vide à différents niveaux de température (40, 50, 60°C), de pression (0.4, 0.6, 0.8 bar), de masse initiale (0.5, 1, 1.5g) et de la teneur en eau initiale (10, 15, 20%). La partie expérimentale et modélisation sont réalisés respectivement au sein de laboratoire de contrôle de qualité SAIDAL de Médéa et le Laboratoire de Biomatériaux et Phénomènes de Transport à l'Université de Médéa.

Cette étude est scindée sur deux contributions :

Dans la première, on a étudié expérimentalement l'effet de quelques paramètres opératoires {T, P, $m_{0,}$ X} sur le temps de séchage. La modélisation de temps de séchage repose sur l'utilisation de la méthode de plan d'expériences (logiciel MODDE) qui permet d'obtenir un modèle empirique quadratique (Régression multilinéaire MLR) en n'effectuant qu'un nombre minimal d'expérimentations. De plus, une comparaison entre la modélisation neuronale du temps de séchage et le modèle MLR a été effectué, les résultats trouvés montrent que le modèle neuronal a présenté de bonnes aptitudes à prédire le temps de séchage avec une très bonne précision de RMSE=0.2711 et R^2=0.9994.

Dans la deuxième contribution, les données obtenues ont été ajustées à l'aide de 17 modèles semi-(empiriques) de la littérature de séchage sur couche mince de la teneur en eau réduite (M_R) de la poudre étudiée, un modèle empirique proposé dans cette étude et deux modèles d'apprentissage automatique regroupant toutes les cinétiques étudiées. Le modèle proposé a été choisi comme le modèle le plus approprié à décrire la cinétique de séchage de la poudre de Candesartan Cilexétil. Il a présenté respectivement un R^2qui varie entre 0.999726 à 0.99999 et un RMSE varie entre (0.077800 à 8.810405) $\times 10^{-3}$ $_{min}$ pour les neufs cinétiques étudiés.

Mot clés : Modélisation empirique, apprentissage automatique, plan d'expérience, Candesartan Cilexétil, réseau de neurones artificiel, séchage, cinétique de séchage ; poudres Pharmaceutiques, séchage à lit fluidisé, séchage sous vide, séchage en étuve

Abstract: ***study of the drying of pharmaceutical powders***

The aim of the first study is the implementation of a calculation method based on artificial neural networks to accurately predict the influence of various parameters related to the drying of pharmaceutical powders.

Our first contribution focused on the use of artificial neural networks like multilayer perceptron for the estimation of the influence of: initial water content, the air temperature and air velocity during drying fluidized bed, the coolant temperature, the stirring speed and the pressure during drying in vacuo and the initial water content, the mass and size of particles during drying in vacuum oven.

This operation was performed on five pharmaceutical powders, including two (Oxyteracycline and Pleuromitiline) are tested in a fluidized bed dryer convective and three others (GK Penicillin, PenicillinG.Na, and oxacillin sterile Na), are dried in a conductive vacuum dryer.

The RNSO obtained during this contribution has a layer with an architecture {4 - [20] -1} or {5 - [20] -1} which gave a comprehensive EAM the order of 10^{-3} or $10^{-4.}$

Our second contribution focused on the comparison between the three drying methods. Therefore, neural networks can be used as robust estimators and competition for the prediction of drying kinetics.

The aim of the second study is the modeling of the drying kinetics of a pharmaceutical powder (Active ingredient: Candesartan Cilexetil). This kinetics is carried out in a vacuum dryer at different temperature levels (60, 50, 40 ° C), pressure (0.4.0.6.0.8 bar), initial mass (0.5.1.1.5g) and of Initial water content (10.15, 20%). The experimental part and modeling will be carried out respectively within the quality control laboratory SAIDAL of Medea and the Laboratory of Biomaterials and Phenomena of Transport at the University of Medea.

This study is divided into two contributions:

In the first experimental study, we have studied the effect of some operating parameters {T, P, m0, X%} On the drying time. The modeling of drying times is based on the use of the experimental design method (MODDE software) which allows to obtain a quadratic empirical model (MLR multilinear regression) by performing only a minimal number of experiments. In addition, a comparison between the neuronal modeling of drying time and the MLR model was performed, The results show that the neural model has a good ability to predict the drying time with a very good accuracy of RMSE = 0.2711 and $R^2 = 0.9994$.

In the second contribution, the data obtained were adjusted using 17 semi-empirical models from the thin-film drying of the moisture ratio (MR) of the powder studied, one proposed semi-empirical model in this study and two machine learning models regrouping all studied kinetics. The proposed model was chosen as the most appropriate one to describe the drying kinetics of the Candesartan Cilexetil powder. It has shown respectively a R^2 which varies between 0.999726 to 0.99999 and an RMSE varies between (0.077800 to 8.810405) $\times 10^{-3}$ $_{min}$ for the nine-kinetics studied.

Key words: Empirical modeling, machine learning , experimental design, Candesartan Cilexetil, artificial neural network, drying, drying kinetics; Pharmaceutical powders, fluidized bed drying, vacuum drying, drying in an oven.

A	Surface de séchage ; (m^2).
Ar	Nombre d'Archimède.
a	Constante ; (-).
a_w	Activité de l'eau ; (-).
b	Constante ; (-).
bj	Biais (-).
C	Facteur de compressibilité ; (-).
C_1, C_2 et C_3	Constantes empiriques ; (-).
C_e	Concentration en vapeur d'eau dans le gaz ; (mol/m^3).
C_h	Chaleur massique de l'air ; (J/kg°C).
Cp	Chaleur massique du gaz ; (J/kg°K.
D_e	Coefficient de diffusion moléculaire de la vapeur d'eau dans l'air ; (m^2/s).
D_{eff}	Coefficient de diffusion effectif ; (m^2/s).
d_p	Taille des particules ; (µm).
dp	Diamètre des particules µm.
Gr	Nombre de Gukhman.
H	Enthalpie de l'air humide ; (J/kg).
Le	Nombre de Lewis.
m	Masse Kg ou g
m	Constante ; (-).
M_R	Teneur en eau réduite.
Nu	Nombre de Nusselt.
P	Pression du gaz ; (bar).
Pr	Nombre de Prandtl.
R	Coefficient de régression (-).
r	Rayon ; (cm).
Re	Nombre de Reynolds.
Sh	Nombre de Sherwood.
Sc	Nombre de Schmidt.
T	Température de la bulbe humide ; (°C).
t	Temps (s ou min).
Tair	Température de l'air °C.
Tcalo	Température du caloporteur °C.
Uair	Vitesse de l'air m/s.

Umf	Vitesse minimale de fluidisation m/s.
Wij	Poids synaptique (-)
X	Teneur en eau ; kg eau/kg matière sèche.
X_0	Teneur en eau initiale ; kg eau/kg matière sèche.

ABREVIATION

CCM	**C**hromatographie **S**ur **C**ouche **M**ince.
CPG	**C**hromatographie en **P**hase **G**azeuse.
CH_3OH	Méthanol.
DOE	Méthode des plans d'expériences.
GA	Génétique algorithme.
HPLC	**H**igh **P**erformance **L**iquide **C**hromatographie.
IR	**I**nfra **R**ouge.
KF	**K**arl Fischer.
Lsqcurvefit	Méthode d'ajustement de courbe non linéaire.
Q^2	Capacité de prédiction du modèle.
R	Coefficient de corrélation.
R^2	Coefficient de détermination.
R^2_{ajust}	Coefficient de détermination.
RMSE	Root-mean-square error.
RNA	Réseau de Neurones Artificiel.
SS_{tot}	Somme totale des carrés.
X^2	Chi Square Statistic.

Table des matières

Résumé I
Nomenclature.....IV
Abréviation. VI
Table des matières. VII
Liste des figures. XV
Liste des tableaux. XXII
Introduction générale. 1

Chapitre I : ***Généralité sur le séchage***

I.A Introduction 3
I.1 Terminologie de séchage.....3
I.1.1 Séchage 3
I.1.1.1 Définition 3
I.1.1.2 Objectif de séchage d'un produit 3
I.1.1.3 Domaine d'utilisation 4
I.1.1.4 Types du séchage 4
I.1.2 Humidité 4
I.1.2.1 Définition 4
I.1.2.2 Taux d'humidité 4
I.1.2.3 Taux d'humidité à l'équilibre.....5
I.1.2.4 États de siccité 5
I.1.3 Les caractéristiques de l'eau et de solide humide.....5
I.1.3.1L'eau dans un matériau 5
I.1.3.2 La teneur en eau X 6
I.1.3.3 Activité en eau d'un produit 6
I.1.3.4 Transferts d'eau en séchage 7
I.1.3.5 Description du solide humide 7
I.1.3.6 Hygroscopicité - teneur en humidité hygroscopique 8
I.1.3.7 Lyophilisation.....8
I.2 Caractérisation de séchage 8
I.2.1 Isothermes de sorption 8
I.2.2 Mécanismes intervenant au cours du séchage 9
I.3 Modes de séchage 10
I.3.1 Transferts de chaleur 10
I.3.1.1 Séchage direct ou par convection 10

I.3.1.2 Séchage par contact indirect ou par conduction 13
I.3.1.3 Séchage par rayonnement 14
I.3.1.4 Séchage par pertes diélectriques 15
I.3.1.5 Le séchage par atomisation ou pulvérisation 15
I.3.2 Transferts de matière 15
I.3.2.1 Transferts d'eau en séchage 16
I.3.2.2 Description physique du séchage 16
I.3.3 Types de séchage 17
I.3.3.1 Séchage naturel 17
I.3.3.1.1 Séchoirs solaires 18
I.3.3.2 Séchage artificiel (ou le séchage forcé) 19
I.3.4 Technologique de séchage forcé 20
I.3.4.1 Sécheur à tambour 20
I.3.4.2 Sécheur à compartiments 20
I.3.4.3 Sécheurs à cylindres 21
I.3.4.4 Sécheur hélicoïdal 21
I.3.4.5 Sécheur rotatif sous vide partiel 22
I.3.4.6 Sécheur à air chaud 22
I.3.4.7 Sécheur à bande 23
I.3.5 Le choix du procédé de séchage 23
I.4 Fluidisation 24
I.4.1 Généralité 24
I.4.1.1 Description fondamentale de la fluidisation 24
I.4.1.2 Classification des particules solides 25
I.4.1.3 Avantages et inconvénients de lits fluidisés 26
I.4.1.4 Limites du domaine de fluidisation 26
I.4.1.4.a Vitesse minimale de fluidisation 27
I.4.1.4.b Vitesse terminale de fluidisation 28
I.4.1.5 Régimes de fluidisation 29
I.4.2 Séchage en lit fluidisé 29
I.4.2.1 Influence de la hauteur de la couche 30
I.4.2.2 Influence de la vitesse du gaz 30
I.4.2.3 Influence de la taille des particules des poudres 30
I.4.2.4 Influence de la température du lit 31
I.4.2.5 Chute de pression à travers la couche fluidisée 31

I.5 Les poudres pharmaceutiques 31
I.5.1 Granulation humide 31
I.5.1.1 Définition 31
I.5.1.2 Objectifs 31
I.5.1.3 Avantages et inconvénients 32
I.5.2 Les mécanismes de formation des granulations 32
I.5.2.1 Mécanismes de l'agglomération des particules 32
I.5.2.2 Mécanismes de liaison pour l'agglomération 32
I.5.2.3 Mécanismes de liaison en granulation humide 33
I.6 Cinétique du séchage 35
I.6.1 Vitesse de séchage 36
I.6.2 Durée de séchage 36
I.B Conclusion 37

Chapitre II :***Généralités sur quelques méthodes de modélisation.***

II.1.1 Définition 38
II.1.2 Objectif de plan d'expérience 38
II.1.3 Domaine d'un facteur 39
II.1.4 Domaine d'étude 39
II.1.4.1 Méthodologie des plans sans contraintes 40
II.1.4.2 Surfaces de réponse 41
II.1.6 Les méthodes des plans d'expériences 41
II.1.5 Les types de plans d'expériences 42
II.1.6.1 Notion de modélisation mathématique 42
II.1.6.2 Le modèle de l'expérimentateur 42
II.1.6.3 Analyse statistique 43
II.2.1 Méthode d'ajustement de courbe non linéaire (Lsqcurvefit). 45
II.3.1. Modélisation par intelligence artificielle 45
II.3.2. Construction d'un modèle 49
II.3.3. Les différents types de RNA 51
II.4.1. Introduction 51
II.4.2. SVM pour la régression 52
II.4.3. Utilisation des noyaux 53
II.4.4. Les noyaux 54

II.4.5. Implémentation des SVMs.....55
III.4.6. Optimisation séquentielle minimale 55
II.4.7. Tuning de modèle (Réglage du modèle).....56
II.4.7. 1.Taux de reconnaissance 57
II.4.7. 2. Matrice de confusion 57
II.4.8. Évaluation du modèle 58
II.4.8.1. Réglage du C "chemin de régularisation" 59

Chapitre III : ***Etude et Modélisation de la cinétique de séchage de quelques poudres pharmaceutiques***

III.A. Etude fondamentale sur quelques poudres pharmaceutiques.....62
III.A.1. Caractéristiques de la poudre 62
III.A.1.1.Masse volumique 62
III.A.1.2. Distribution granulométrique.....62
III.A.2. Etapes de fabrications des produits retenus pour le séchage 63
III.A.2.1. Séchage conductif (séchage sous vide).....63
III.A.2.1.1. Fabrication de l'Oxacilline sodique stérile 63
III.A.2.1.1.1. Propriétés physico-chimiques 63
III.A.2.1.1.2. Processus de production.....65
III.A.2.1.2. Fabrication de la pénicilline G potassique 66
III.A.2.1.2.1. Processus de production.....66
III.A.2.1.2.2. Propriétés physiques 67
III.A.2.1.3. Fabrication de la pénicilline G sodique stérile.....67
III.A.2.1.3.1. Propriétés physiques 67
III.A.2.1.3.2. Processus de production.....68
III.A.2.2. Séchage convectif (en lit fluidisé).....70
III.A.2.2.1. Fabrication de l'Oxytetracycline.....70
III.A.2.2.1.1. Processus de fabrication.....70
III.A.2.2.1.2. Propriétés physico-chimiques 71
III.A.2.2.2. Fabrication de la Pleuromitiline.....72
III.A.2.2.2.1. Processus de production.....72
III.A.2.2.2.2. Propriétés physico-chimiques 73
III.B Modélisation de la cinétique de séchage de quelques poudres pharmaceutiques. 74
III.B.1. Introduction 74
III.B.2. Méthodologie de calcul 74
III.B.2.1. Base de données 74
III.B.2.1.1. Sélection des entrées et des sorties du modèle neuronal.....74
III.B.2.1.1.1. Sélection des entrées pour le séchage à lit fluidisé 76
III.B.2.1.1.2. Sélection des entrées pour le séchage en sous vide.....77
III.B.2.1.1.3. Sélection des entrées pour le séchage à étuve sous vide 77
III.B.2.1.2. Préparation de la base de données.....77
III.B.2.1.3. Mise en forme des données 78
III.B.2.1.4. Normalisation des données.....79
III.B.2.1.5. Conception du modèle neuronal.....79
III.B.2.1.6. Validation des résultats obtenus par RNA avec les valeurs expérimentales.....80

III.B.2.1.6.1. Séchage à lit fluidisé 80
III.B.2.1.6.1.1. Modélisation de l'influence de la teneur en eau initiale de la poudre.....80
III.B.2.1.6.1.2. Modélisation de l'influence de la température de l'air 82
III.B.2.1.6.1.3. Modélisation de l'influence de la vitesse de l'air.....83
III.B.2.1.6.2. Séchage en sous vide.....85
III.B.2.1.6.2.1. Modélisation de l'influence de la température du caloporteur.....85
III.B.2.1.6.2.2. Modélisation de l'influence de la vitesse d'agitation ω 86
III.B.2.1.6.2.3. Modélisation de l'influence de la pression.....88
III.B.2.1.6.3. Séchage à étuve sous vide 89
I.2.1.6.3.1. Modélisation de l'influence de la teneur en eau initiale de la poudre 89
III.B.2.1.6.3.2. Modélisation de l'influence de la masse 91
III.B.2.1.6.3.3. Influence de la taille des particules 93
III.B.3. Effet de type de séchage.....95
III.B.3.1.Influence de la teneur en eau initiale de la poudre 95
III.B.3.2. Influence de la température 96
III.B.3.3. Influence de la masse 97
III.B.3.4. Influence de la taille des particules 98
III.B.4. Conclusion 98

Chapitre IV ***: Etude expérimentale et modélisation par plan d'expérience, neuronal, analytique, empirique et semi empirique de la cinétique de séchage d'une poudre pharmaceutique (****Candesartan Cilexétil)*

Contribution I ***: Modélisation par plan d'expériences et neuronale****.*

IV.1.1 Introduction.....99
IV.1.A Application de la méthode de pland'expérience 99
IV.1.A.1 Introduction.....99
IV.1.A.2 Définition des objectifs et des réponses.....100
IV.1.A.3 Définition des facteurs 100
IV.1.A.4 Définition du domaine expérimental 100
IV.1.A.5 Construction du plan d'expériences.....101
IV.1.A.6 Expérimentation.....102
IV.1.A.6.1 Matériel utilisé 102
IV.1.A.6.1.1 Séchoir sous vide 102

IV.1.A.6.1.2Les équipement 104
IV.1.A.6.2 Produit utilisé 107
IV.1.A.6.2.1 Définition de la poudre 107
IV.1.A.6.2.2 Propriétés physiques 108
IV.1.A.6.3 Mode opératoire 108
IV.1.A.6.4 Comparaison entre deux types de matière de support de la poudre 109
IV.1.A.6.4.1Dimension 109
IV.1.A.6.4.2 Comparaison au cours de séchage 110
IV.1.A.6.4.3 Comparaison après le séchage 111
IV.A.1.6.5 Cinétique de séchage 112
IV.1.A.7 Analyse globale des résultats d'essais 120
IV.1.A.8 Analyse mathématique des résultats d'essais 121
IV.1.A.9 Analyse statistique du modèle 121
IV.1.A.9.1 Analyse statistique globale des modèles 121
IV.1.A.9.2 Analyse statistiques des coefficients du modèle 122
IV.1.A.10 Analyse graphique du modèle 123
IV.1.A.10.1Courbe de criblage 123
IV.1.A.10.2 Résumé de l'ajustement (Les statistiques sommaires) 124
IV.1.A.10.3 Représentation graphique des surfaces de réponses 124
IV.1.A.10.4 Représentation graphique de l'effet des facteurs 126
IV.1.A.10.5 Courbes iso-réponse 127
IV.1.B Modélisation par réseaux neuronales 128
IV.1.B.1 Conception de la topologie de RNA 128
IV.1.B.2 Base de données 129
IV.1.B.2.1 Choix des entrées et des sorties 129
IV.1.B.2.2 Préparation de base de données 129
IV.1.B.2.3 Normalisation de la base 129
IV.1.B.2.4 Mise en forme des données 130
IV.1.B.3 Méthodologie et résultats expérimentaux de la modélisation avec RNA 130
IV.1.B.3.1 Optimisation et simulation du réseau de neurones 130
IV.1.B.3.2 Les paramètre et résultatsde RNA 131
IV.1.B.3.3 La formule de RNA optimisé 132
IV.1.B.4 Comparaison entre le modèle de plan d'expérience et le modèle de RNA 132
IV.1.2 Conclusion 133

Contribution II : Modélisation mathématique des transferts lors du séchage

IV.2.A Calcul des coefficients de diffusion.....134
IV.2.A.1 Introduction.....134
IV.2.A.2 Teneur en eau réduite.....134
IV.2.A.3 La théorie diffusionnelle.....135
IV.2.A.4 Analyse des transferts lors du séchage.....135
IV.2.A.5 Détermination de la diffusivité effective et l'énergie d'activation.....137
IV.2.A.6 Effet de la température sur la *Deff*.....138
IV.2.B La modélisation empirique.....139
IV.2.B.1Modèles semi empiriques et empirique.....139
IV.2.B.3 Méthodologie et résultats expérimentaux de la modélisation.....140
IV.2.C Modélisation par les réseaux de neurones.....144
IV.2.C.1 Conception de la topologie de RNA.....144
IV.2.C.2 Base de données.....145
IV.2.C.2.1 Choix des entrées et des sorties.....145
IV.2.C.2.2 Préparation de base de données.....145
IV.2.C.2.3 Normalisation de la base.....145
IV.2.C.2.4 Mise en forme des données.....146
IV.2.C.3 Méthodologie et résultats expérimentaux de la modélisation avec RNA.....146
IV.2.C.3.1 Optimisation et simulation du réseau de neurones.....146
IV.2.C.3.3 Les paramètre de RNA.....148
IV.2.C.3.4 La formule de RNA optimisé.....150
IV.2.C.4 Comparaison entre les modèles semi-empirique et le modèle de RNA.....151
IV.2.D. Modélisation par Dragon fly algorithm support vector machine regression (DA_SVMR).....152
IV.2.D.1 Conception de la topologie de DA_SVM.....152
IV.2.D.2 Normalisation de la base.....153
IV.2.D.3 Résultats expérimentaux de la modélisation avec DA_SVMr.....153
IV.2.D.3 Comparaisonentre DA_ SVMR et RNA.....154
IV.2.E Conclusion 154

Conclusion générale 155

Références Bibliographiques.

Annexe.

Liste des figures

Chapitre I

Figure I.1 : L'état de l'eau dans le matériau 5
Figure I.2 : Représentation schématique d'un solide humide. 7
Figure I.3 : Allure générale des isothermes d'adsorption,.....9
Figure I.4 : Séchage par convection. 12
Figure I.5 : Séchage par contact (conduction). 13
Figure I.6 : Séchage par rayonnement. 14
Figure I.7 : Description physique du séchage. 17
Figure I.8 : Séchoir solaire direct 18
Figure I.9 : Séchoir solaire indirect 19
Figure I.10 : Sécheur à tambour. 20
Figure I.11 : Sécheur à compartiments. 20
Figure I.12 : Sécheur à cylindrique. 21
Figure I.13 : Sécheur hélicoïdal. 21
Figure I.14 : Sécheur rotatif sous vide. 22
Figure I.15 : Sécheur à air chaud. 22
Figure I.16 Sécheur à bande, ...23
Figure I.17 : Description du phénomène de fluidisation. 24
Figure I.18 : Classification de Geldart. 25
Figure I.19 : Spectre de fluidisation et diagramme de pertes de charge 28
Figure I.20 : Schéma simplifié du Séchage par fluidisation. 30
Figure I.21 : Etats de la granulation humide. 34
Figure I.22 : Taux d'humidité du produit (n_s) en fonction du temps. 35

Chapitre II

Figure II.1 : Le domaine de variation des facteurs. (Linder 2005) …… .39
Figure II.2: Le domaine d'étude est défini par la réunion des domaines des différents facteurs sans contraintes. . (Linder 2005) 40

Figure II.3 : Le domaine d'étude sous contraintes est représenté par la partie grisée. . (Linder 2005).....40

Figure II.4 : Exemple de disposition des points expérimentaux dans un domaine sans contraintes. 41

Figure II.5 : L'ensemble des réponses qui correspond à tous les points du domaine d'étude forme la surface de réponse. . (Linder 2005) 41

Figure II.6 Organigramme de l'algorithme génétique coupler avec lsqcurvefit. 45

Figure II.7 Schéma d'un neuroneartificiel, (Koshkina, Golunski, Roberts, Gilbert, & Knight, 2004). 46

Figure II.8.Modèle non linéaire pour un neurone, (Mujumdar, 1995). 48

Figure II.9 : Les fonctions d'activation, (Djarah 2006). 48

Figure II.10 : Organigramme d'optimisation de RNA (Keskes et al. 2020) 51

Figure II.11 : Hyper-tube modélisant la fonction de régression. (Parveen, Zaidi, and Danish 2016).....52

Figure II.12 : Utilisation des noyaux pour la résolution de la régression non linéaire. (Cortes and Vapnik 1995) 53

Figure II.13 : Organigramme d'optimisation de SVM coupler avec algorithme de libellule 60

Chapitre III

Figure III.A.1. Schéma synoptique des phases de fabrication de l'Oxacilline sodique stérile. (Pharmacopia Ero 2017) 65

Figure III.A.2. Schéma synoptique des phases de fabrication de la *Pénicilline G.K*(Pharmacopia Ero 2017) 67

Figure III.A.3. Schéma synoptique des phases de fabrication de la *Pénicilline G Sodique stérile*. (Pharmacopia Ero 2017) 69

Figure III.A.4. Schéma synoptique des phases de fabrication de l'*Oxytetracycline*. (Pharmacopia Ero 2017) 70

Figure III.A.5. Schéma synoptique des phases de fabrication de la *Pleuromitiline*, (Pharmacopia Ero 2017) 72

Figure III.B.1. Méthodologie de calcul de la teneur en eau par les réseaux de neurones artificiels.(Si-Moussa, Hanini, Derriche, Bouhedda, & Bouzidi, 2008).....75

Figure III.B.2. Illustration de la phase d'apprentissage et de validation. (Benimam, Si-Moussa, Laidi, & Hanini, 2019).....79

Figure III.B.3. Schéma simplifié de l'architecture du RNSO utilisé dans la modélisation de la cinétique de séchage des poudres pharmaceutiques. 80

Figure III.B.4. Réseau de neurones multicouches pour le calcul de la cinétique de séchage des poudres. 80

Figure III.B.5 Première représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la teneur en eau initiale de l'Oxytetracycline et la Pleurometiline sur leur teneur en eau lors du séchage en lit fluidisé. 81

Figure III.B.6. Deuxième représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la teneur en eau initiale lors du séchage en lit fluidisé.(a: l'Oxytetracyclyne), (b: la Pleuromitline). 82

Figure III.B.7. Première représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la température de l'air lors du séchage en lit fluidisé de l'Oxytetracycline et la Pleurometiline sur leur teneur en eau 82

Figure III.B.8. Deuxième représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la température de l'air lors du séchage en lit fluidisé sur leur teneur en eau (a: l'Oxytetracyclyne), (b: la Pleuromitline) 83

Figure III.B.9. Première représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la vitesse de l'air lors du séchage en lit fluidisé de l'Oxytetracycline et la Pleuromitiline sur leur teneur en eau. 84

Figure III.B.10. Deuxième représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la vitesse de l'air lors du séchage en lit fluidisé de l'Oxytetracycline et la Pleuromitiline sur leur teneur en eau (a: l'Oxytetracyclyne), (b: la Pleuromitline) 84

Chapitre IV

Figure IV.1.1 : Dessin de régression d'un plan complet. 102

Figure IV.1.2 : Séchoir sous vide. 103
Figure IV.1.3 : Représentation de l'équipement de Karl Fischer. 104
Figure IV.1.4 : Formule 3D semi développée de *Candesartan Cilexétil*, $C_{33}H_{34}N_6O_6$ 105
Figure IV.1.5 : Boîte d'aluminium 108
Figure IV.1.6 : les Flacons 110
Figure IV.1.7 : Comparaison de deux équipements de séchage (flacon et Boîte d'aluminium) pour les mêmes conditions de (T, P, X_0, m_0). 110
Figure IV.1.8 : *A* Les poudres séchées en flacon et *B* les poudres séchées en Boîte 111
Figure IV.A.1.9 Emplacement des Boîtes d'aluminium dans le séchoir sous vide.....111
Figure IV.1.10 : Influence de la masse initiale de *Candesartan Cilexétil* sur l'évaluation de la teneur en eau lors du séchage à l'étuve sous vide à T=40°C 112
Figure IV.1.11: Influence de la masse de *Candesartan Cilexétil* sur l'évaluation de la teneur en eau lors du séchage à l'étuve sous vide à T=50 °C. 113
Figure IV.1.12 : Influence de la masse de *Candesartan Cilexétil* sur l'évaluation de la teneur en eau lors du séchage à l'étuve sous vide à T=60 °C. 113
Figure IV.1.13 : Influence de pression sur l'évaluation de X (%) à T=40°C. 114
Figure IV.1.14: Influence de pression sur l'évaluation X (%) à T=50°C.....114
Figure IV.1.15 : Influence de pression sur l'évaluation X% à T=60°C. 115
Figure IV.1.16 : Influence de la teneur en eau initial sur l'évaluation de la teneur en eau pendant le séchage à l'étuve sous vide à T=40 °C. 116
Figure IV.1.17 : Influence de la teneur en eau initial sur l'évaluation de la teneur en eau pendant le séchage à l'étuve sous vide à T=50 °C. 117
Figure IV.1.18 : Influence de la teneur en eau initial sur l'évaluation de la teneur en eau pendant le séchage à l'étuve sous vide à T=60 °C. 117
Figure IV.1.19 : Influence de la température sur l'évaluation de la teneur en eau pendant le séchage à l'étuve sous vide de 1.5g de *Candesartan Cilexétil* à P=0.4 bar.....118
Figure IV.1.20 : Influence de la température sur l'évaluation de la teneur en eau pendant le séchage à l'étuve sous vide, à P=0.6 bar. 118
Figure IV.1.21 : Influence de la température sur l'évaluation de la teneur en eau pendant le séchage à l'étuve sous vide, à P=0.8 bar. 119
Figure IV.1.22 : La corrélation entre les valeurs prédites et de l'expérience.....112
Figure IV.1.23 : Résumé de l'ajustement de MODDE.....113
Figure IV.1.24 : surface de réponse T et P en fonction de temps à 15% X_0 et 1g 123
Figure IV.1.25 : surface de réponse T et m_0 en fonction de temps à 15% X_0 et 0.6 bar.....123
Figure IV.1.26 : surface de réponse P et m_0 en fonction de temps à 15% X_0 et 50 °C 124

Figure IV.1.27 : Effets des facteurs sur les réponses.....125
Figure IV.1.28 : Courbes iso-réponse.....126
Figure IV.1.29 : Méthodologie de calcule par réseaux de neurone. 127
Figure IV.1.30 : Les résultats de l'optimisation du RNA, couche cachée 1et 2 en fonction d'erreur. 129
Figure IV.1.31 : Courbe de régression linéaire du temps $_{cal}$ avec temps $_{exp}$ (All). 130
Figure IV.1.32 : Les paramètres statistiques de diffueront type de modélisation 132
Figure IV.2.1 : La cinétique de séchage à T=60°C et différentes masses. 135
Figure IV.2.2 : La cinétique de séchage à T=50°C et différentes masses. 135
Figure IV.2.3 : La cinétique de séchage à T=40°C et différentes masses. 136
Figure IV.2.4 : D_{eff} en fonction de T°C et la masse. 137
Figure IV.2.5 : Les différentes erreurs des modèles à 3 trois températures et la masse 0.5g137
Figure IV.2.6 : Les différentes erreurs des modèles à 3 trois températures et la masse 1 g138
Figure IV.2.7 : Les différentes erreurs des modèles à 3 trois températures et la masse 1.5g.142
Figure IV.2.8 : Méthodologie de calcule par réseaux de neurones 143
Figure IV.2.9 : Les résultat de l'optimisation du RNA, couche cachée 1et 2 en fonction d'errer (RMSE). 146
Figure IV.2.10 : Courbe de régression linéaire du $M_{R\ cal}$ avec MR $_{exp}$ (All). 148
Figure IV.2.11 : Courbe de régression linéaire du $D_{eff\ cal}$ avec $D_{eff\ exp}$ (all).....149
Figure IV.2.12 : L'erreur de différent modèle 150
Figure IV.2.13 : Organigramme du processus d'optimisation par DA-SVM 151
Figure IV.2.14 : Courbe de régression linéaire du MR cal avec MR exp (all).....153

Liste des tableaux

Chapitre I

Tableau I.1 : Mécanisme d'absorption de l'eau dans les pores, ... 8
Tableau I.2 : Nombres caractéristiques adimensionnels. 27
Tableau I.3 : Les avantages et inconvénients de la granulation humide. 32
Tableau I.4 : Caractéristiques des granules à différentes étapes de la granulation. 35

Chapitre II

Tableau II.1. Comparaison entre neurone biologique et neurone artificiel, ... 47
Tableau II.3. Exemples de noyaux. 54
Tableau II.3. Matrice de confusion pour la classification binaire. 58

Chapitre III

Tableau III.A.1. Masses volumiques des cinq poudres pour différentes granulométries, ... 62
Tableau III.A.2. Caractéristiques des distributions granulométriques, ... 63
Tableau III.A.3. Tableau récapitulatif de la spécification et des propriétés physiques de l'Oxacilline sodique stérile, (Abada, 2009)..... 65
Tableau III.A.4. Tableau récapitulatif de la spécification et des propriétés physiques de la Pénicilline G.K, ... 67
Tableau III.A.5. Tableau récapitulatif de la spécification et des propriétés physiques de la Pénicilline G sodique stérile, ... 68
Tableau III.A.6. Tableau récapitulatif de la spécification et des propriétés physiques de l'Oxytetracycline. 71
Tableau III.A.7. Tableau récapitulatif de la spécification et des propriétés physiques de la Pleuromitiline 72
Tableau III.B.1. Liste des entrées pour le séchage à lit fluidisé. 76
Tableau III.B.2. Liste des entrées pour le séchage en sous vide. 77
Tableau III.B.3. Liste des entrées pour le séchage à étuve sous vide. 77
Tableau III.B.4. Dimensions de la matrice des entrées et la matrice des sorties. 78
Tableau III.B.5. Structure du RNA utilisé dans la modélisation de la cinétique de séchage. . 79

Chapitre IV

Tableau IV.1.1 La nature des différents Facteurs..... 100
Tableau IV.1.2 Le domaine des facteurs étudiés 101
Tableau IV.1.3 Les paramètres fixe..... 101
Tableau IV.1.5 Les caractéristiques des équipements utilisés dans l'expérience 103
Tableau IV.1.6 Identification de principe actif (*Candesartan Cilexétil*)..... 107
Tableau IV.1.7 Equipements utilisés dans notre expérience de séchage. 108
Tableau IV.1.8 Les expériences réalisées pour étudier l'influence de la masse. 111
Tableau IV.1.9 : Les expériences réalisées pour étudier l'influence de la pression sure la teneur en eau lors de séchage à l'étuve sous vide..... 113
Tableau IV.1.10: Les expériences de l'influence de la teneur initial de PA. 115
Tableau IV.1.13 Coefficients de modèles 119
Tableau IV.1.14 Résultat statistique de model..... 120
Tableau IV.1.15 : La liste de sommaire statistique 120
Tableau IV.1.16 Coefficients scalaire de modèle empirique..... 126
Tableau IV.1.17 Dimensions de la matrice de données 127
Tableau IV.1.19 Topologie du RNA optimisé pour la prédiction de la teneur en eau réduit M_R..... *129*
Tableau IV.1.23 Vecteur de régression linéaire [α (pente), β (ordonnée à l'origine), R (coefficient de corrélation)]..... 130
Tableau IV.1.24 Les paramètres statistiques de diffueront type de modélisation..... 131
Tableau IV.2.1 Les modèle de séchage 138
Tableau IV.2.2 Les résultats statistiques de meilleur modèle. 140
Tableau IV.2.3Dimensions de la matrice 143
Tableau IV.2.4: Topologie du RNA optimisé pour la prédiction de la teneur en eau réduit M_R..... 146
Tableau IV.2.5 Vecteur de régression linéaire [α (pente), β (ordonnée à l'origine), R (coefficient de corrélation)]..... 147
Tableau IV.2.6 Les paramètres statistiques des modèle..... 154
Tableau IV.2.7 Kernel fonction..... 152
Tableau IV.2.8 Paramètres de modèle SVMr..... 152
Tableau IV.2.9 Comparaison les modelés DA_ SVMR & RNA 153

INTRODUCTION GENERALE

L'opération de génie de séchage joue souvent un rôle important lié à l'amélioration de la qualité des produits dans plusieurs procédés de production dont on peut citer, les domaines alimentaires, biologiques ou miniers, domaines de la chimie, et de la pharmacie, …, etc.

Du point de vue scientifique, le séchage est une opération caractérisée par des transferts couplés de chaleur, de masse et de quantité de mouvement. Du point de vue industriel, le séchage a pour objet principalement d'assurer la conservation de certains produits pharmaceutiques, de réduire leur poids afin de faciliter leur transport ou bien de remédier à certaines difficultés particulières comme le mottage des poudres humides.

Certains auteurs signalent que le séchage est un phénomène complexe, il regroupe de nombreux autres phénomènes qui ressortent de la mécanique des fluides, de la thermodynamique et des transferts thermiques et massiques.

Dans la plupart des cas, le séchage peut être considéré comme la dernière opération avant le conditionnement des produits. Il joue un rôle important sur la qualité du produit final, tant sur le plan chimique (pourcentage de solvant résiduel) que sur le plan physique (structure physique du produit).

C'est pourquoi il est à la fois indispensable et utile d'étudier le procédé de séchage et les conséquences résultantes afin de prédire et d'optimiser les processus de séchage au niveau de ses différentes étapes.

La révolution de l'informatique et le développement de nouvelles méthodes de calcul numériques basées sur l'intelligence artificielle et les sciences cognitives ont donné naissance durant les dernières décennies à de nouvelles méthodes de calcul et de modélisation telles que les réseaux de neurones artificiels (RNA), les systèmes experts, les algorithmes génétiques et la logique floue.

Dans ce contexte, ce travail est consacré à l'étude expérimentale et à la modélisation du séchage sous vide d'une poudre pharmaceutique.

En effet, le séchage sous vide se caractérise par la méthode employée pour apporter au produit l'énergie nécessaire à la vaporisation du solvant : mettre le produit au contact de surfaces chauffées. Le choix de ce mode de séchage pour des produits granulaires est lié à leur nature : produits sensibles à la température ou à la présence d'oxygène, très fins, toxiques ou dangereux.

L'étude s'organise en trois chapitres, une conclusion générale et des perspectives.

Le **premier** chapitre, regroupe des généralités sur le séchage, une synthèse bibliographique concernant les différents types et équipements de séchage, un bilan de connaissance sur la cinétique de séchage, en expliquant toutes les phases de séchage.

Le **deuxième** chapitre, concerne aux méthodes de modélisation et d'optimisation tels que les réseaux de neurones artificiels, méthode de plan d'expériences, les algorithmes génétiques et la méthode de moindres carrées.

Le **troisième et quatrième** chapitre traite l'aspect de la modélisation d'une série de résultats expérimentaux effectués au Complexe Antibiotical de SAIDAL de Médéa et concernant le mode de séchage cité précédemment.

Enfin, une conclusion générale qui rassemble les résultats obtenus dans cette étude et des perspectives qui peuvent être envisagées pour le futur.

Chapitre I

Généralités sur le séchage

I.A Introduction

Dans les procédés de traitement des solides, l'opération de séchage est d'une grande importance, relativement à toutes les opérations unitaires mises en jeu. Bien que le séchage soit généralement la dernière étape du processus industriel, il est souvent appliqué à un grand nombre de matériaux comme les poudres pharmaceutiques, (Djerroud 2010).

I.1 Terminologie de séchage

I.1.1 Séchage

I.1.1.1 Définition

Il est défini comme séparation thermique consistant à retirer tout ou une partie d'un liquide imprégnant (eau dans la plupart des cas), un corps dit " humide" par vaporisation de ce solvant. Le produit final est un solide, qualifié de "sec" même s'il contient une humidité résiduelle, (Arlabosse 2008; Ertekin and Firat 2017).

Le matériau à traiter est supposé fait de deux constituants (Djerroud 2010) :

- La matière sèche : c'est la partie du produit à conserver, soit parce qu'elle a de la valeur, soit pour la traiter séparément du liquide.
- La matière humide : elle se vaporise et quitte le produit sous forme de vapeur.

I.1.1.2 Objectif de séchage d'un produit

On sèche un produit solide pour diverses raisons (Koller 2009; Erbay and Icier 2010):

- Le liquide résiduel est incompatible avec l'utilisation ultérieure du produit, pour des raisons chimiques ou physiques.
- Le produit humide se conserve mal, qu'il subisse une dégradation chimique (hydrolyse de la molécule solide par exemple), ou que son aspect physique soit modifié (mottage d'une poudre par exemple).
- Le coût des manipulations du produit humide est grevé par la présence de liquide résiduel même si ce dernier ne gêne pas l'application (coût de transport par exemple).
- Le séchage, outre son objectif principal qui est d'éliminer le liquide, apporte une modification morphologique du solide intéressant pour son usage ultérieur (création de pores par exemple),

Est très divers selon la filière envisagée, il permet (Koller 2009):

- La stabilisation du produit (poudres pharmaceutiques).
- La réduction du volume et la facilité du transport du produit.
- La mise en forme du produit (granulés, comprimés, …).

I.1.1.3 Domaine d'utilisation

Divers domaines d'applications peuvent être cités dans ce contexte (Djerroud 2010):

- Industrie agroalimentaire par exemple (les pâtes alimentaires, Certains produits en poudre, Cacao, lait, …).
- Industrie papetière.
- Industrie du bois.
- Bouchons de liège.
- Matériaux de construction par exemple (briques, carrelages…).
- L'industrie céramique par exemple (assiettes, bols, plats,…).
- La biotechnologie et l'industrie pharmaceutique par exemple (levure en poudre, antibiotiques, séchage de principes actifs sous forme de poudre avant pastillage,…).

I.1.1.4 Types du séchage

En général, on distingue plusieurs types de séchages, (Seghier and Rouas 2016; McCabe, Smith, and Harriott 1985):

- **Séchage mécanique :** C'est l'élimination du liquide par des forces purement mécaniques (pressage, centrifugation, compression, décantation et filtration).
- **Séchage chimique :** C'est un procédé basé sur l'utilisation de produits déshydratants (chlorure de calcium) pour extraire l'eau.
- **Séchage thermique :** Ce type d'opération est essentiellement un transfert de masse nécessitant au préalable une activation de l'eau par une certaine quantité d'énergie apportée par un transfert de chaleur.

I.1.2 Humidité

I.1.2.1 Définition

Ce terme désigne le liquide contenu dans le corps solide, liquide ou pâteux, et devant être éliminé au cours du séchage, (Cavaillé and Charreau 1995; Kayisoglu and Ertekin 2011).

Elle est caractérisée sur un plan quantitatif global par la teneur en eau (X), Cette quantification ne permet cependant pas d'évaluer les différentes formes que peut prendre l'eau dans un solide. Dans cet ordre d'idée, l'activité de l'eau affine un peu la description, (Trichaiyaporn 1991).

I.1.2.2 Taux d'humidité

C'est la masse de liquide contenue par unité de masse de matière à sécher. Bien qu'il soit fait très souvent référence à la matière humide, il est préférable d'exprimer le taux d'humidité par rapport à la matière anhydre. La norme expérimentale E 33-060 définit les

différentes méthodes permettant d'évaluer le taux d'humidité (elle permet également de caractériser les performances des sécheurs), (Cavaillé and Charreau 1995).

I.1.2.3 Taux d'humidité à l'équilibre

Le taux d'humidité à l'équilibre désigne l'humidité d'un produit en équilibre avec la vapeur contenue par l'agent de séchage. C'est le taux minimum d'humidité auquel un matériau peut théoriquement être séché à des conditions données, (Mennouche 2006).

I.1.2.4 États de siccité

Un matériau à l'état solide peut se distinguer par deux formes (Cavaillé et Al, 2015):

- Un corps anhydre est un corps dont le taux d'humidité est nul.
- Un corps sec ou séché correspond plus généralement au produit tel qu'il est obtenu à la sortie du sécheur. Dans ce dernier cas, le taux d'humidité n'est pas forcément nul.

I.1.3Les caractéristiques de l'eau et de solide humide

I.1.3.1 L'eau dans un matériau (Siqueira et Al, 2013)

L'eau titrable dans un matériau existe sous trois états : (Puiggali and Nadeau 1995):

- **L'eau libre** elle se trouve-dans les espaces libres existent à l'intérieur de la structure, elle est piégée sous forme liquide par des forces d'origine capillaires et la quantité maximale d'eau libre est directement liée à la porosité du milieu (la plus grande partie de l'eau contenue dans un matériau se présente sous l'état libre).
- **L'eau liée** elle est adsorbée sur la surface interne et dans les parois des structures grâce aux propriétés hydrophiles de leurs constituants.
- **La vapeur d'eau** elle occupe un mélange avec de l'air sec les espaces vides non saturées par l'eau liquide.

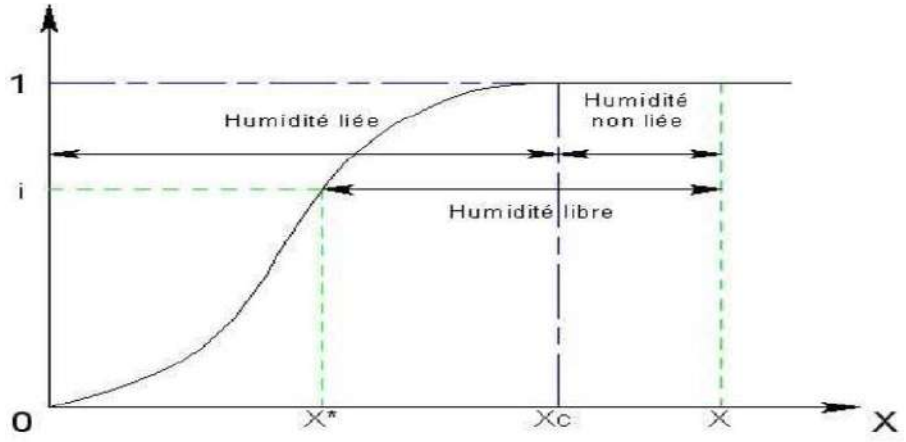


Figure I.1 : L'état de l'eau dans le matériau, (Puiggali and Nadeau 1995).

I.1.3.2 La teneur en eau X

La teneur en eau X est définie comme le rapport entre la masse d'eau m_e et la masse de solide sec m_s à laquelle elle est associée, (Charreau and Cavaille 1991):

$$X = \frac{m_e}{m_s} \tag{I.1}$$

Avec X : la teneur en eau (%), m_e : la masse d'eau(g) et m_s : la masse sec (g).

I.1.3.3 Activité en eau d'un produit

L'eau contenue dans le matériau n'est ni "pure" au sens qu'elle contient souvent des solutés, ni "libre" au sens qu'elle est plus au moins liée à la matière sèche (forces capillaires, liaisons hydrogènes, forces de Van der Waals, liaisons polaires, solvatations des ions, …).

Tous ces phénomènes créent une liaison entre l'eau et la matière sèche dite aussi "sorption". Cette liaison peut être évaluée par l'activité de l'eau, notée a_e ou a_w.

L'activité de l'eau est définie comme le rapport de la pression partielle de la vapeur en équilibre avec l'eau du produit, P_v est à la tension de vapeur saturante P_s pour une même température T, (Gevaudan 1989; Bonazzi and Bimbenet 2003; Doymaz and İsmail 2010).

$$a_e = \frac{P_v}{P_s} \tag{I.2}$$

Avec a_e: l'activité de l'eau, P_v : la pression partielle de la vapeur en équilibre et P_s : la pression de vapeur saturante.

En cas de a_e égale à un :

- L'énergie de liaison de l'eau avec le solide est faible.
- L'eau qui peut migrer librement est sous forme liquide.
- L'eau dans le produit est dite "eau libre".
- C'est cette eau qui est éliminé en premier pendant le séchage.

En deuxième cas $a_e < 1$, ce qui correspond à une :

- Eau dite liée.
- Energie de liaison élevée comparée à celle de l'eau libre.
- Demande d'énergie plus élevée pour passer à l'état vapeur.

Au cours du séchage l'eau libre part en premier, puis l'eau est de plus en plus liée, Il ne reste à la fin qu'une eau résiduelle très liée, (Gevaudan 1989; Bonazzi and Bimbenet 2003).

I.1.3.4 Transferts d'eau en séchage

Le séchage peut être décrit comme un transfert d'eau couplé à un transfert de chaleur, dans un matériau poreux non saturé. Dans les produits biologiques le transfert interne d'eau est souvent le phénomène limitant la taille des pores et la distribution des rayons des pores dans le produit influant sur le caractère hygroscopique du produit (plus les pores sont petites, plus le caractère hygroscopique est important), (Bimbenet et Al, 2015).

La vaporisation de l'eau nécessite un apport énergétique de source extérieure au produit à sécher, qui provoque la migration de l'eau vers le milieu ambiant. La vitesse de ce transfert de matière varie au cours du temps, elle dépend des conditions ambiantes (température, humidité relative, vitesse des gaz en contact avec le produit), mais aussi de la nature même du solide et de l'eau, l'humidité peut se localiser aussi bien à la surface externe du produit que dans les pores ou au sein même de la matière, (Charreau and Cavaille 1991).

I.1.3.5 Description du solide humide

Avant le séchage un solide humide peut se représenter schématiquement comme sur la figure suivante (figure I.2). Le solide a un film d'eau adhérant à sa surface externe par des forces superficielles. Une couche limite à la périphérie du solide est constituée par de l'air saturée en eau, c'est à dire de l'air contenant de la vapeur d'eau à une pression partielle égale à la tension de vapeur d'une eau qui serait seule présente dans une enceinte à la même température. C'est la valeur maximale que peut prendre la tension de vapeur de l'eau à cette température.

L'eau peut aussi se retrouver localisées à la surface ou au fond des pores, les forces qui la retiennent sont alors beaucoup plus fortes et entrainent à des phénomènes complexes de capillarité. Plus les pores sont de petites tailles, plus ces forces sont intenses, (Mujumdar 1987).

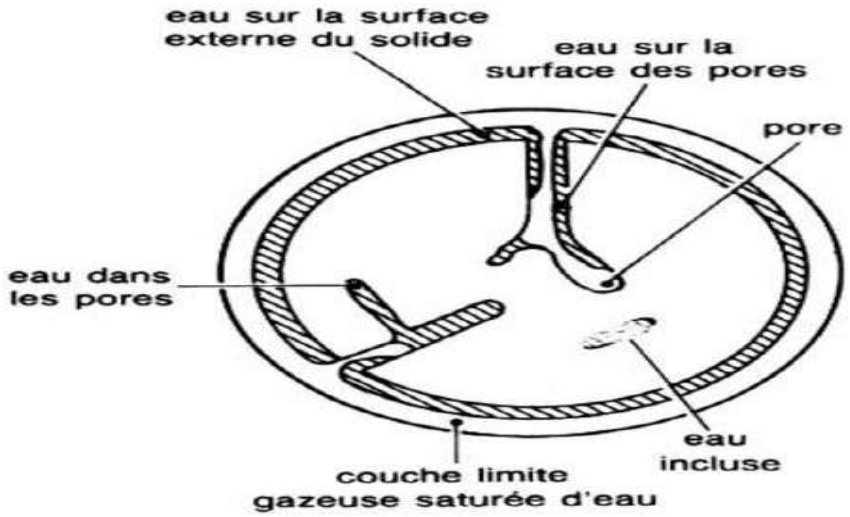
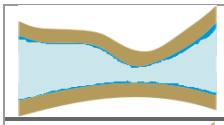
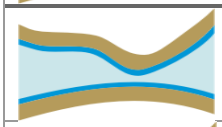
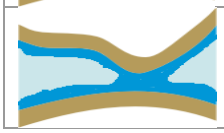


Figure I.2 : Représentation schématique d'un solide humide, (Cavaillé and Charreau 1995)**.**

I.1.3.6 Hygroscopicité - teneur en humidité hygroscopique

Un matériau donné, poreux et à pores ouverts placés dans un air humide va absorber une certaine quantité d'humidité qui dépend uniquement de l'humidité relative (H_r) de l'air et qui lui est proportionnelle. Ainsi, un matériau tout à fait sec placé dans l'air humide voit sa masse augmenter. Un état d'équilibre s'établit après un certain temps.

Tableau I.1 :Mécanisme d'absorption de l'eau dans les pore, (Cavaillé and Charreau 1995).

	Pour une faible humidité relative, de l'eau est absorbée par le matériau et forme une fine couche d'eau sur les parois des pores.
	Lorsque l'humidité relative augmente, l'épaisseur de la couche absorbée augmente dans les canaux les plus étroits, les couches se touchent.
	Lorsque l'humidité relative augmente encore, de la condensation se forme dans les pores les plus étroits du matériau ; on dit qu'il y a condensation capillaire.

I.1.3.7 Lyophilisation

La lyophilisation est une opération de déshydratation à basse température qui consiste à éliminer par sublimation, la majeure partie de l'eau contenue dans un produit, elle autorise une conservation à long terme grâce à l'abaissement de l'eau du produit, (Schnell 1983).

I.2 Caractérisation de séchage

I.2.1 Isothermes de sorption

Une isotherme de sorption (adsorption ou désorption) présente à l'équilibre à une température déterminée, la relation entre la teneur en eau du produit et l'humidité relative de l'atmosphère qui l'entoure. Elle est habituellement décrite par une courbe rapportant la quantité d'eau adsorbée en fonction de l'activité. Les courbes de sorption ont le plus souvent des allures de sigmoïdes particulièrement pour des produits biologiques. Pour une même valeur de l'activité de l'eau, elles peuvent différer selon qu'elles correspondent à une adsorption ou à une désorption exprimant alors un phénomène d'hystérésis, (Trichaiyaporn 1991).

L'activité a_e de l'eau dans un produit dépend principalement de sa teneur en eau X et de sa température T, la courbe représente pour une température T donnée et de teneur en eau X en fonction de la valeur de l'activité de l'eau a_e ou de l'humidité relative de l'air en équilibre Hr est appelé : (Jannot 2008):

- Isotherme d'adsorption si elle a été déterminée expérimentalement en portant d'un produit sec.

- Isotherme de désorption si elle a été déterminée expérimentalement en portant d'un produit saturé en eau.

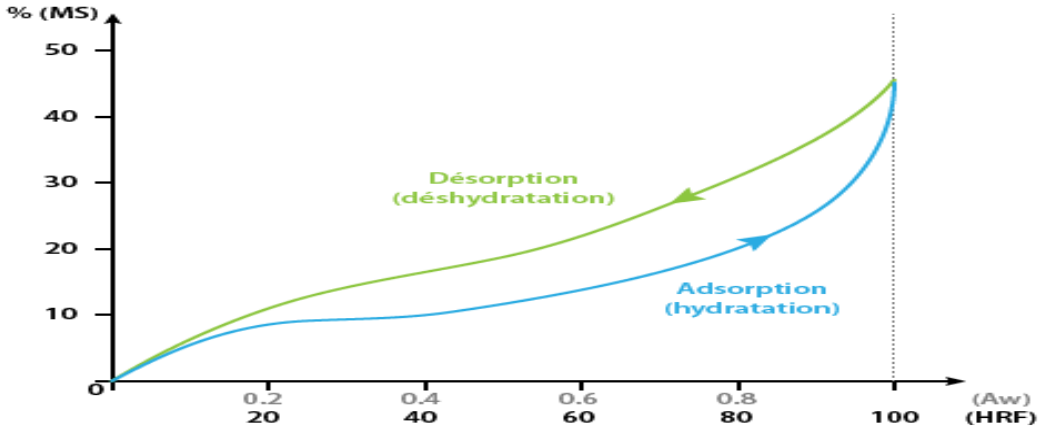


Figure I.3 : Allure générale des isothermes d'adsorption, (Charreau and Cavaille 1991).

I.2.2 Mécanismes intervenant au cours du séchage

Parmi les techniques d'élimination d'eau par voie thermique, deux mécanismes peuvent être mis en œuvre pour extraire par évaporation l'eau d'un produit ; des procédés par ébullition et des procédés par entraînement. Ces deux mécanismes peuvent se succéder au cours d'une opération de séchage ou coexister dans un produit à un moment donné (Bimbenet 1984) :

Séchage par ébullition : L'idée la plus simple consiste à porter le produit à la température d'ébullition de l'eau, qui alors se vaporise. L'ébullition a lieu lorsque la température du matériau est à une valeur telle que la pression de vapeur d'eau en équilibre avec ce matériau P_v est égale à la pression totale ambiante P_t

$$P_v = P_t \tag{I.3}$$

P_v : la pression de vapeur d'eau en équilibre avec ce matériau.

P_t : la pression totale ambiante.

Il découle de cette définition que, la température d'ébullition $T_{éb}$ dépend à la fois de la pression totale et de l'activité de l'eau, selon la formule :

$$P_v = a_e P_e(T) = P_s(T) \tag{I.4}$$

$P_s\,(T)$: La pression de vapeur saturante de l'eau pure à la température T du matériau.

$P_e\,(T)$: La pression de l'eau à la température T du matériau.

α_e : L'activité de l'eau.

Le gaz en contact avec la surface du produit est de la vapeur d'eau pure, cette propriété permet de sécher des produits oxydables en l'absence d'oxygène de l'air ou d'éliminer un solvant volatile, combustible en présence d'air, par ébullition dans une enceinte fermée**,** (Bonazzi and Bimbenet 2003; Arslan and Özcan 2012).

Séchage par entrainement : Lorsqu'un produit humide est placé dans un courant de gaz (air le plus souvent) suffisamment chaud et sec, il s'établit un écart de température et de pression partielle d'eau tel que :

- Le gaz apporte au produit une partie au moins de l'énergie nécessaire à l'élimination de l'eau.
- L'eau est évaporée sans ébullition sous l'effet du gradient de pression partielle d'eau.
- La vapeur d'eau est transférée par diffusion et convection du produit dans le milieu ambiant et est ensuite entraînée par le gaz.

La température de surface du produit reste toujours inférieure ou égale à celle de l'air et donc nettement inférieure à la température d'ébullition de l'eau, (Djerroud 2010).

I.3 Modes de séchage

I.3.1 Transferts de chaleur

Le séchage fait appel aux trois modes de transfert de chaleur : convection - conduction – rayonnement, ceux-ci sont utilisés seuls ou combinés entre eux,(Charpentier 1996).

Le bilan thermique se rapportant à un produit soumis au séchage (conditions constantes), pour la première période de séchage sera, (Charreau and Cavaille 1991) :

$$Q_{conv} + Q_{cond} + Q_r = w_{pv} \qquad \text{(I.5)}$$

Q_{conv} : transfert de chaleur par convection.

Q_{cond} : transfert de chaleur par conduction.

Q_r : transfert de chaleur par rayonnement.

W_{pv} : l'énergie mécanique totale fournie durant le transfert de chaleur.

I.3.1.1 Séchage direct ou par convection

C'est le mode de séchage utilisé par la très grande majorité des installations de l'industrie chimique. L'échange thermique est obtenu par contact direct entre le solide humide et des gaz (air) chauds qui agissent comme moyen de transport pour le fluide évaporé (Koller 2009):

- La circulation de l'agent séchant peut-être naturelle ou forcée, lorsque la matière à sécher et le gaz circulent dans le même sens, l'opération est appelée anti-méthodique.

- Le mode de séchage méthodique (produit et agent sont de sens contraires) s'applique aux produits peu sensibles aux chocs thermiques.

En régime convectif, la chaleur est directement transportée par un fluide caloporteur, qui emmagasine la chaleur (air chaud, vapeur, eau, ...), la convection est un mode de transfert rapide (Bennamoun and Belhamri 2007),

- Une convection forcée si le mouvement de fluide est dû par un travail mécanique" artificiel", (ventilation, agitation, pompage d'un fluide) ;
- Une convection naturelle si au contraire, le mouvement du fluide, n'est dû qu'à des courants thermiques ou des mouvements ascensionnels d'ébullition.

Ce type de transfert utilise l'équation suivante :

$$Q_{conv} = \alpha S(T_a - T_p) \tag{I.6}$$

Avec :

α : le coefficient global d'échange thermique par convection.

S : la surface d'échange thermique entre produit et l'agent séchant.

$(Ta - Tp)$: l'écart entre la température de l'air (ou gaz de séchage) et la température superficielle du produit à sécher, (Charreau and Cavaille 1991).

La surface d'échange *S* n'est pas toujours très bien définie. Pour les produits granulaires dont la granulométrie n'est pas homogène, on choisit un diamètre moyen des particules, en divisant la répartition granulométrique en tranches, à chaque tranche qui correspond à un diamètre moyen d_{pi} mais aussi un pourcentage x_i de la masse totale de l'échantillon sur laquelle l'analyse a été effectuée. De cette manière, le diamètre moyen des particules sera égal à :

$$d_{pm} = \frac{1}{\sum \frac{x_i}{d_{pi}}} \tag{I.7}$$

En supposant que les particules sont sphériques, la surface spécifique à (m^2/m^3) de la couche est alors :

$$a = \frac{6}{d_{pm}} \tag{I.8}$$

Dans le cas de particules dont le diamètre est inférieur à 10 mm, le coefficient d'échange par convectionα peut être calculé à partir du nombre de Nusselt:

$$Nu = \frac{\alpha d_p}{\lambda_a} \tag{I.9}$$

Avec

λ_a : conductivité thermique de l'air, grâce à la relation : (Charreau and Cavaille 1991).

$$Nu = CRe^{0.8}\, Pr^{0.5} \qquad \text{(I.10)}$$

Où

R_e : est le nombre de Reynolds.

Pr : est le nombre de Prandtl, égal à 0,7 dans le cas de l'air.

C : est une constante ajustée expérimentalement (valeur proche de 2).

Pour exprimer le coefficient d'échange par convection dans les sécheurs rotatifs, ont proposé la formule empirique suivante (Friedman and Marshall 1949):

$$Ua = 20\left(\eta_f - 1\right)\frac{G^{2/3}}{\mathrm{D}} \qquad \text{(I.11)}$$

Avec

Ua $(W{\cdot}m^{-3}{\cdot}K^{-1})$: Coefficient moyen volumique d'échange par convection, (Exprimé par rapport au volume interne du sécheur rotatif).

η_f : Nombre de pelles.

G $(kg \cdot m^{-2} \cdot s^{-1})$: Débit spécifique d'air de séchage à travers le sécheur.

D (m) : Diamètre du sécheur.

Dans les sécheurs rotatifs industriels, U_a est voisin de 150 $W \cdot m^{-3} \cdot K^{-1}$, (Busin, Mortazavi, and Bimbenet 1995).

Le séchage par convection nécessite un apport énergétique important et demande pour être efficace une température relativement élevée quand on élimine de l'eau (60-80°C), ce qui peut poser des problèmes avec les produits thermosensibles dégradables à ces niveaux de température, (Rankelli, Lieberman, and Schiffman 1996).

Pendant cette période la nature du solide et sa structure interne (pores, interstices) n'interviennent pas, (Claude 1993).

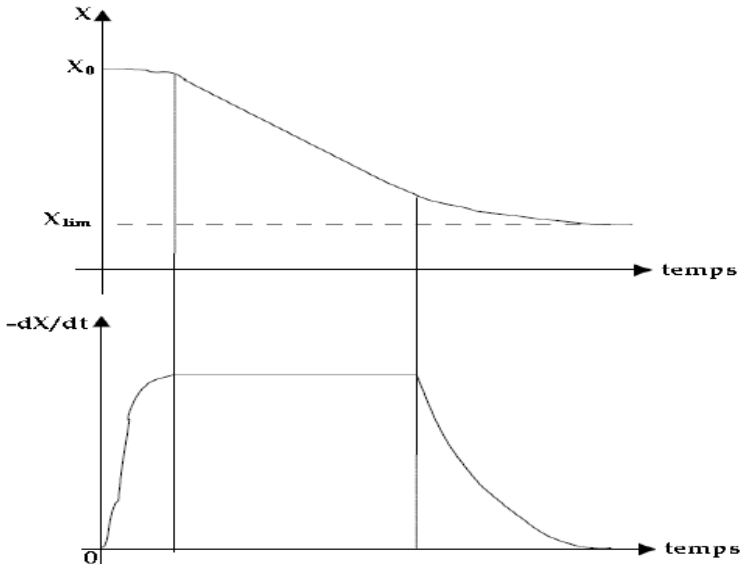


Figure I.4 :Séchage par convection,(Claude 1993).

I.3.1.2 Séchage par contact indirect ou par conduction

L'échange thermique est obtenu par contact entre le solide humide et une paroi métallique (fig. I.5) réchauffée par un fluide (eau, vapeur, etc.).

La température de la matière est supérieure à la température du bulbe humide correspondant à l'humidité du gaz porteur. La surface d'échange thermique est fonction de la température de la paroi et de la capacité évaporatoire du produit. Plus le gradient de température entre la paroi et le produit sera faible, plus la surface d'échange devra être importante, à même capacité évaporatoire. En séchage conductif, la diminution de la température de séchage s'obtient sous pression réduite.

Le séchage sous vide est particulièrement intéressant si l'on traite des produits sensibles à l'oxydation lorsqu'ils sont chauffés, (Koller 2009).

Le liquide évaporé est éliminé par aspiration sous vide ou bien par émission de gaz de transport. Pour disposer d'un bon transfert de chaleur entre la matière et la paroi chauffante, il faut appliquer cette méthode aux produits liquides, solides pâteux, pulvérulents ou en suspension, ainsi qu'aux matières en ruban : papier, tissu.

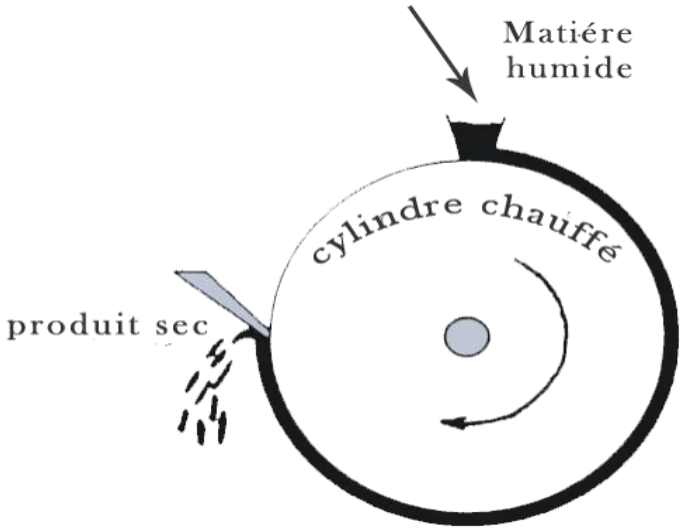


Figure I.5 : Séchage par contact (conduction), (Koller 2009).

L'énergie thermique nécessaire au séchage est apportée non pas par un gaz en mouvement autour du produit à sécher, mais par contact direct entre le produit et une paroi chauffée. Le flux thermique dans ce mode de transfert est donné par la relation (I.12), (Marcel Loncin,1961) :

$$\frac{Q}{A} = \lambda \frac{dT}{dt} \qquad \text{(I.12)}$$

Avec λ : Conductivité thermique de la pellicule de produit (W/km).

dT /dt: Gradient de température entre la paroi chaude et le produit.

I.3.1.3 Séchage par rayonnement

Ce mode est destiné aux produits en plaque (carton, viande), ou en fibre (tissu, papier), mais aussi aux produits granulaires de faibles épaisseurs (cigarettes). L'énergie est apportée aux produits à sécher par des ondes électromagnétiques (rayonnement), soit par élévation de la température d'un émetteur infrarouge.

La quantité de chaleur *Q* (en watts)transmise au produit par unité du temps par ce mode de transfert est donnée par la loi de Stefan-Boltzmann,(Charreau and Cavaille 1991):

$$Q = A_1 C \left[\left(\frac{T1}{100} \right)^4 - \left(\frac{T2}{100} \right)^4 \right] \varphi \qquad \text{(I.13)}$$

$$C = \frac{1}{\frac{1}{\varepsilon_1} + \frac{A_1}{A_2}\left(\frac{1}{\varepsilon_2} - 1 \right)} \sigma \qquad \text{(I.14)}$$

Avec :

T_1 (K) : température de la source émettrice.

T_2(K) : température du produit.

A_1 (m^2) : surface du corps recevant le rayonnement.

A_2 (m^2) : surface de l'émetteur d'infrarouge.

φ : Facteur complexe tenant compte de la position relative de l'émetteur et du produit lorsque l'émetteur entoure le produit, On a $\varphi = 1$).

ε_1 : Émissivité du produit à traiter, (grandeurs sans dimensions).

ε_2 : Émissivité de l'émetteur.

σ : Constante de Stefan-Boltzmann ($\sigma = 5{,}673 \times 10^{-8} W \cdot m^{-2} \cdot K^{-4}$).

Ce mode de séchage est basé sur le rayonnement de chaleur à partir d'une source infrarouge (IR) ou une paroi chaude vers la surface du produit à sécher, (Baillon 1996).

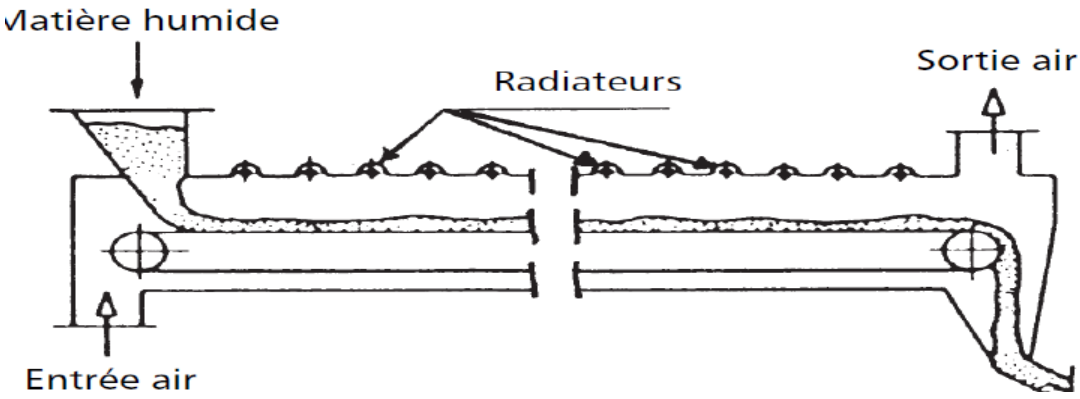


Figure I.6 : Séchage par rayonnement, (Koller 2009).

I.3.1.4 Séchage par pertes diélectriques

Un diélectrique est un matériau ayant la particularité d'être un isolant électrique. Placé dans un champ électrique, les atomes ou les molécules constituant ce matériau se polarisent. Lorsque la polarité des électrodes est inversée, l'attraction des charges électriques change de direction, ce qui a comme conséquence une déformation de la matière qui, si elle est entretenue, provoque son échauffement, (Koller 2009)**.**

On emploi les hautes fréquences en séchage des produits textiles en masse, biscuits après cuisson, produits pharmaceutiques et céramiques, etc.

Le chauffage des micro-ondes est utilisé pour :

- Le séchage des colles sur papier et des films photographiques.
- Le séchage, la cuisson et le frittage des céramiques.

I.3.1.5 Le séchage par atomisation ou pulvérisation

Depuis plus de quarante ans, le séchage par atomisation (pulvérisation) est la technique de séchage la plus employée dans plusieurs industries, (Jeantet et al. 2006).

- **Principes le séchage par pulvérisation**

Souvent appelé séchage par atomisation, est une technique de séchage particulaire. Il consiste à pulvériser le produit à sécher (qui se présente sous forme liquide ou en suspension) dans un courant d'air (ou un autre gaz) suffisamment chaud et sec de manière à obtenir une poudre., il s'établit spontanément entre ce corps et l'air un écart de température et de pression partielle d'eau tel, (Jeantet et al. 2006) :

- Qu'un transfert de chaleur s'effectue de l'air vers le produit sous l'effet de l'écart de température.
- Qu'un transfert d'eau s'effectue en sens inverse du fait de l'écart de pression partielle d'eau entre l'air et la surface du produit.
- Transferts couplés de chaleur et d'eau entre une gouttelette et l'air de séchage.

I.3.2 Transferts de matière

Le transfert de masse joue un rôle très important dans les opérations unitaires de base, telles que le séchage. Dans ces opérations physiques, la résistance au transfert de masse constitue le facteur limitant, quoique le transfert de chaleur et le flux du fluide soient impliqués dans le conditionnement et la conservation où le transfert d'humidité, vapeurs, gaz et composés aromatiques influent sur la qualité de l'aliment, (Saravacos 1995).

Les difficultés d'application des théories de transfert de masse, dans les processus de transformation des aliments, résultent des structures physiques complexes et de la composition chimique des denrées alimentaires qui varient pour une même denrée et change pendant la transformation, (Saravacos 1995).

Il est à noter que la migration de l'eau (liquide ou vapeur) peut également s'effectuer par filtration à travers le produit poreux sous l'action d'une différence de pression entre l'intérieur et la surface, (Bimbenet 1984; Doymaz and İsmail 2010).

L'agitation du solide est un facteur important en permettant le transfert du liquide vers la phase vapeur par évaporation, mais également le transfert thermique entre le moyen de chauffage et le solide humide. Cette agitation peut être réalisée par :

- Agitation externe du sécheur (mouvement de rotation, mouvement alternatif, vibration de basse fréquence).
- Agitation interne (racloir, vis sans fin assurant également le déplacement du solide, agitateur à palettes).
- Fluidisation à l'aide d'un gaz tiers (séchage par entrainement).
- Atomisation (mélange intime du solide et du gaz de séchage dans une turbine d'atomisation). (Djerroud 2010).

I.3.2.1 Transferts d'eau en séchage

Les corps à sécher sont constitués par une matrice continue, éventuellement interrompue localement, dans le cas d'un solide par des pores pouvant déboucher à la surface de celui-ci.

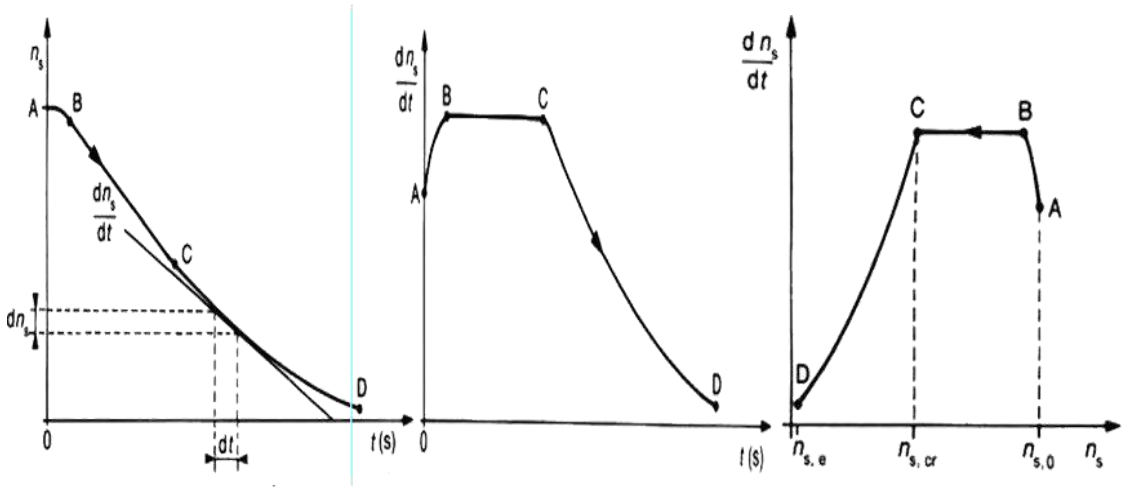
L'humidité peut se localiser aussi bien à la surface externe du produit que dans les pores ou au sein même de la matière (figure I.2), (Charreau and Cavaille 1991).

La vaporisation de l'eau nécessite un apport énergétique de source extérieure au produit à sécher, qui provoque la migration de l'eau vers le milieu ambiant. La vitesse de ce transfert de matière varie au cours du temps, elle dépend des conditions ambiantes (température, humidité relative, vitesse des gaz en contact avec le produit), mais aussi de la nature même du solide et de l'eau, (Charreau and Cavaille 1991).

Les difficultés sont plus complexes dans les aliments solides que dans les liquides. Le transfert de masse implique un transfert d'une variété de composants avec la phase et en interphase par diffusion moléculaire naturelle ou par convection forcée. La masse est transférée par gradient de concentration ou de pression partielle, (Saravacos 1995).

I.3.2.2 Description physique du séchage

Les caractéristiques du séchage d'un produit ont une meilleure description lorsqu'elles sont représentées par des courbes. L'une des plus intéressantes et indispensables représentations est le taux d'humidité du produit (n_s *ou* M_R) *en* fonction du temps *t* donnée sur la (figure I.7.a), ou encore la vitesse du séchage dn_s/dt en fonction du temps *t* donnée sur la (figure I.7.b). Ces courbes de séchage dont la forme la plus complète (c'est-à-dire lorsque toutes les phases de séchage existent). Krisher et Al, 2012 ont proposés un autre mode de représentation ; c'est la vitesse de séchage dn_s/dt en fonction du taux d'humidité *ns* représentée sur la (figure I.7.c).



a b c

Figure I.7 : Description physique du séchage, Krisher et Al, 2012.

Ces trois types de représentation, mettent en évidence l'existence de plusieurs phases, pendant le déroulement du séchage. Toutes ne sont pas systématiquement observables, (Charreau and Cavaille 1991).

Dans le cas où elles sont identifiables, on distingue :

AB : La phase transitoire de mise en température du produit à sécher.

BC : La phase à vitesse de séchage constante.

CD : La phase à vitesse de séchage décroissante.

C : Le point critique du séchage.

I.3.3 Types de séchage

I.3.3.1 Séchage naturel

Le séchage naturel effectué en plein air représente le moyen le plus ancien et le plus simple. Il est encore utilisé pour des matériaux dont le séchage est aisé comme les briques, mais présente des insuffisances et des inconvénients (Charreau and Cavaille 1991) :

- L'exposition des produits à des conditions climatiques défavorables et irrégulières.
- Une longue durée de séchage.
- L'impossibilité d'obtenir un degré d'humidité précis.
- L'attaque par les champignons et les insectes (cas du bois).

Toutes ces raisons ont conduit les professionnels à s'orienter vers le séchage artificiel.

I.3.3.1.1 Séchoirs solaires

Les séchoirs solaires sont faciles à construire avec des outils et des matériaux localement disponibles et peuvent fonctionner par convection naturelle.

Le séchage nécessite de l'énergie et de la chaleur dépendant de la teneur en humidité de l'air, du système de séchage utilisé, de la température de séchage et des spécificités du produit concerné (épaisseur, superficie, et résistance à l'air) et de l'humidité contenu dans l'élément à sécher. Le fonctionnement du séchoir dépendra directement de la quantité d'irradiation et de l'humidité du lieu d'utilisation, (Benkhelfellah et Al, 2005; Badaoui et Al. 2019)à savoir :

- **Le séchoir solaire direct :** Le séchage solaire direct utilise les rayons directs du soleil pour sécher les aliments. Il est simple à réaliser.

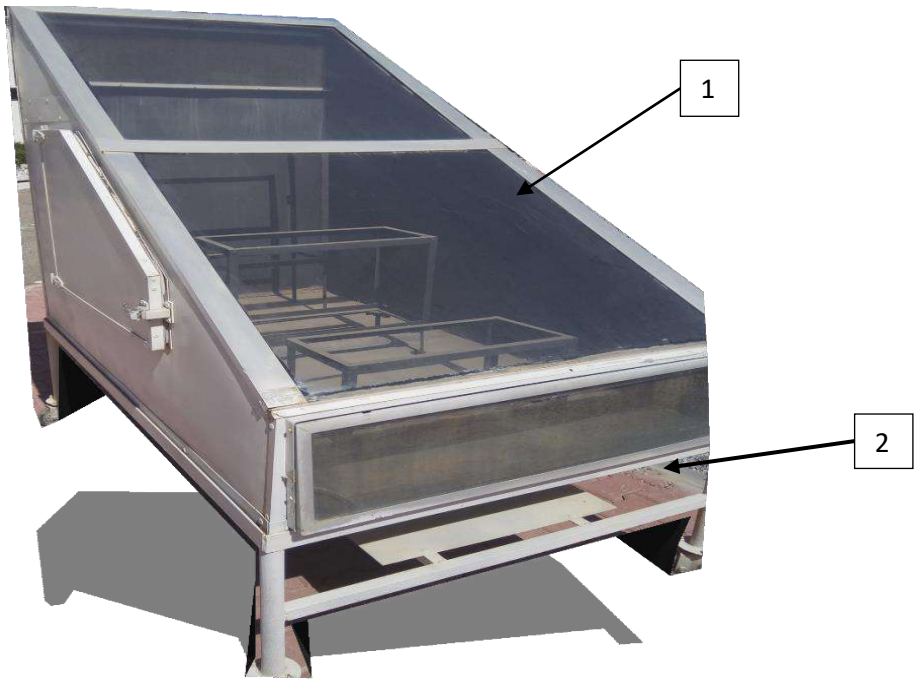


Figure I.8 : Séchoir solaire direct,

1 : Trous d'aération (pour qu'il n'y ait pas de condensation)

2 : Plaque de verre ou de plastique transparent.

- **Le séchoir solaire indirect** Les séchoirs solaires indirects constituent des systèmes plus performants que les séchoirs directs, ils présentent l'avantage de mieux préserver les caractéristiques de l'aliment (Couleur, Aspect et Valeur nutritive), (Seghier and Rouas 2016)**.**



Figure I.9 : Séchoir solaire indirect.

I.3.3.2 Séchage artificiel (ou le séchage forcé)

Le séchage forcé permet, dans une certaine mesure de pallier les inconvénients du séchage naturel, il permet de réduire considérablement la durée du séchage et d'atteindre l'humidité souhaitée des matériaux. Les méthodes de séchage les plus utilisées dans l'industrie sont le séchage (Djebli et al. 2019) :

- Par air chaud ou séchage "traditionnel".
- À la vapeur surchauffée.
- Par atomisation centrifuge.
- À bande.
- Par pompe à chaleur.
- Par chambre chaude.
- Sous vide.
- À lit fluidisé.

Les deux derniers procédés de séchage sont utilisés en particulier pour le séchage des poudres pharmaceutiques. Ces phénomènes sont sous la dépendance des caractéristiques du gaz (air ou vapeur surchauffée) environnant (Phoungchandang and Kongpim 2012)à savoir:

- Sa température.
- Son humidité relative s'il s'agit de l'air.
- Sa vitesse.
- Sa pression.

I.3.4 Technologique de séchage forcé

On distingue dans l'industrie chimique différents séchoirs :

I.3.4.1 Sécheur à tambour

Sécheur tambour convient surtout pour le séchage des solides en grains et le séchage de certaines suspensions.

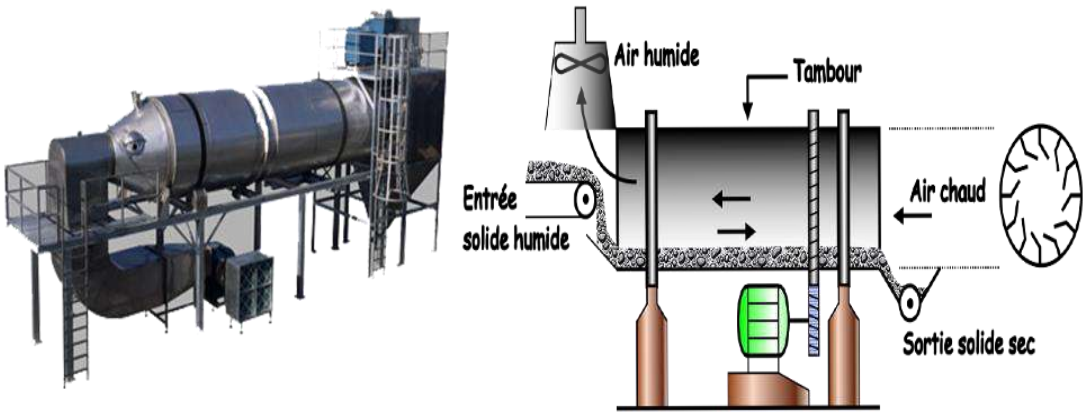


Figure I.10 : Sécheur à Tambour, Krisher et Al, 2012

I.3.4.2 Sécheur à compartiments

Le sécheur à compartiments est utilisé particulièrement pour les produits pâteux, granuleux ou encore les gâteaux de filtration.



Figure I.11 :Sécheur à compartiments**,** ("Seed Processing" 2017).

I.3.4.3 Sécheurs à cylindres

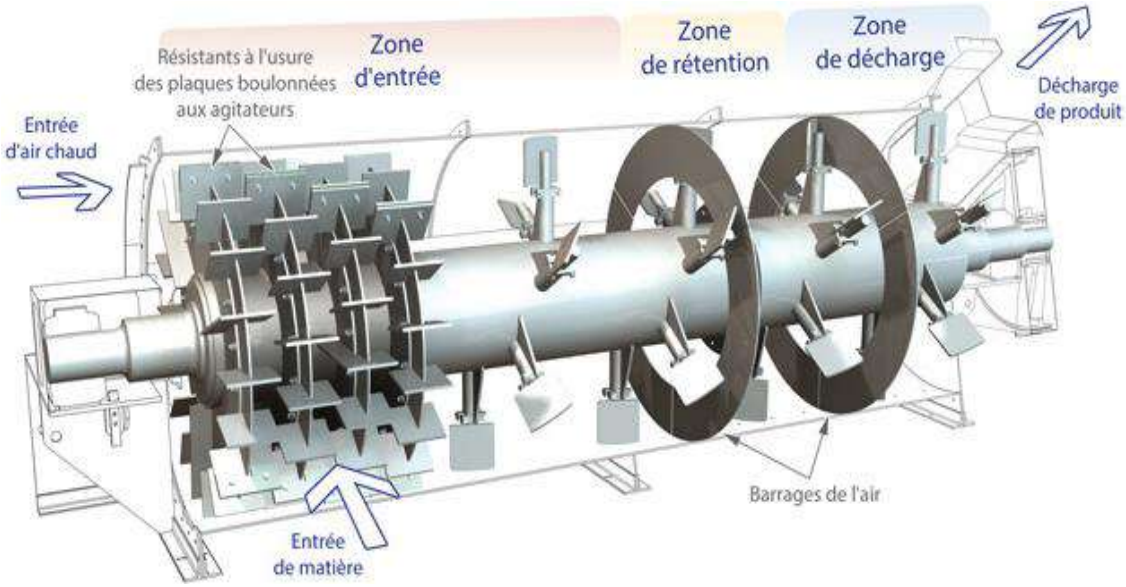


Figure I.12 : Sécheur à cylindrique**,** (Atritor 2017)**.**

Sécheur à cylindrique servant au séchage de matières peuvent être disposées en une couche mince, d'épaisseur régulière (fine pellicule ou matières en ruban).

I.3.4.4 Sécheur hélicoïdal

Sécheur hélicoïdal particulièrement bien à la déshydratation, au réchauffement et au refroidissement en continu de produits pulvérulents ou granulés, susceptibles d'être convoyés pneumatiquement, tels que : farines, amidons, dextrine, poudre de coffrage.



Figure I.13 : Sécheur hélicoïdal, (Drucker 2016).

I.3.4.5 Sécheur rotatif sous vide partiel

Un procédé de séchage sous vide pour le séchage de produits pharmaceutiques, chimiques et pour certains types de boues.

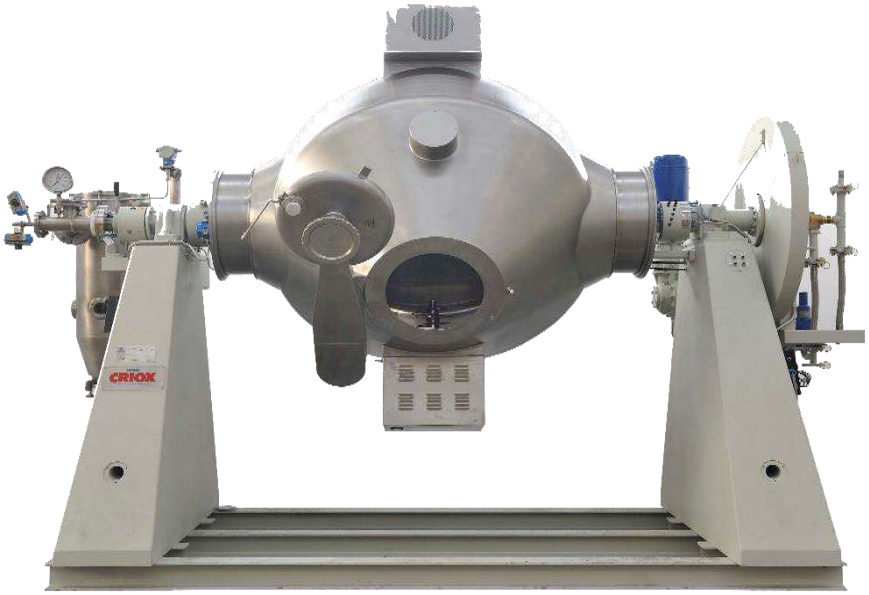


Figure I.14 : Sécheur rotatif sous vide,(Drucker 2017).

I.3.4.6 Sécheur à air chaud

Le sécheur à air chaud est adapté pour le séchage de déshydratation des matières premières dans les domaines (pharmaceutiques, chimiques, alimentaires et agricoles subsidiaires, …).

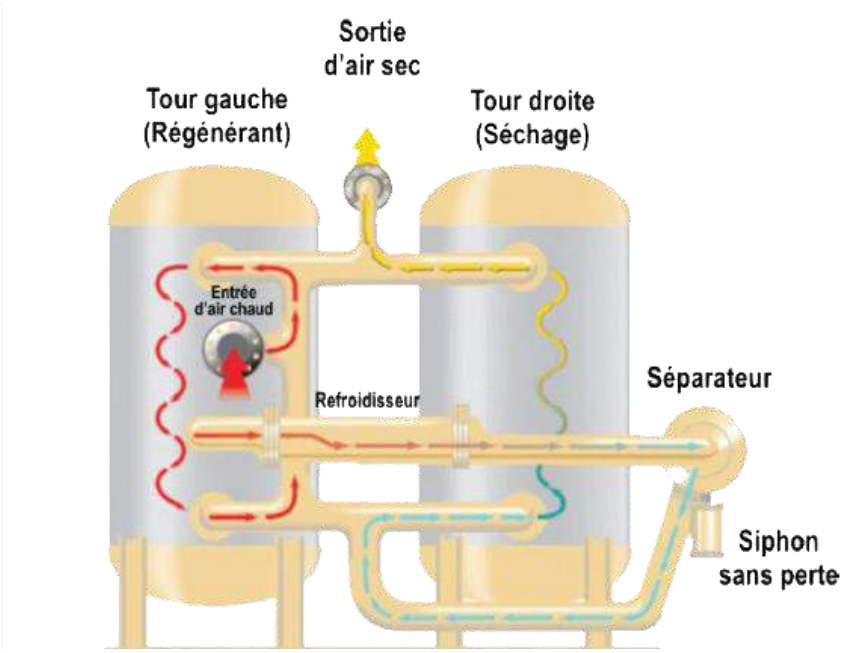


Figure I.15 : Sécheur à air chaud**,** (Karaouani 2013).

I.3.4.7 Sécheur à bande

Le sécheur à bande est très populaire pour le séchage en continu. Il est largement utilisé dans l'industrie (chimique, alimentaire, pharmaceutique, des matériaux de construction, électronique, ...).

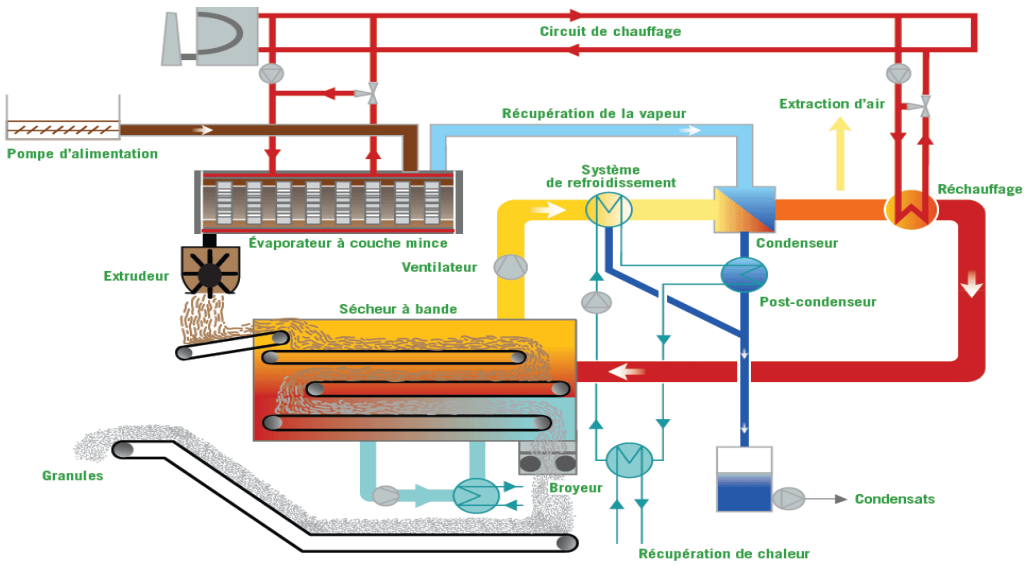


Figure I.16 Sécheur à bande, (Drucker 2016)**.**

I.3.5Le choix du procédé de séchage

Les types des séchoirs utilisés pour sécher un produit donné est basé sur le choix de l'appareil adéquat qui se fait alors en fonction de certain facteur (McCabe et al, 1985):

- La nature du produit (liquide, solide, pâte).
- Le taux d'humidité finale et initiale.
- Débit de produit exigé.
- Sensibilité de produit vis-à-vis de la chaleur.
- Sécurité de l'opération (toxicité, inflammabilité, …).

I.4 Fluidisation

I.4.1 Généralité

I.4.1.1 Description fondamentale de la fluidisation

La fluidisation est donc un phénomène qui ne se produit que sur une plage bien précise de débits, bornée pour les faibles valeurs, par le débit minimum de fluidisation qui marque la transition entre les états fixe et fluidisé, et du coté des fortes valeurs, par le débit maximum qui repère le passage de l'état fluidisé au transport hydraulique, (Epstein 2000).

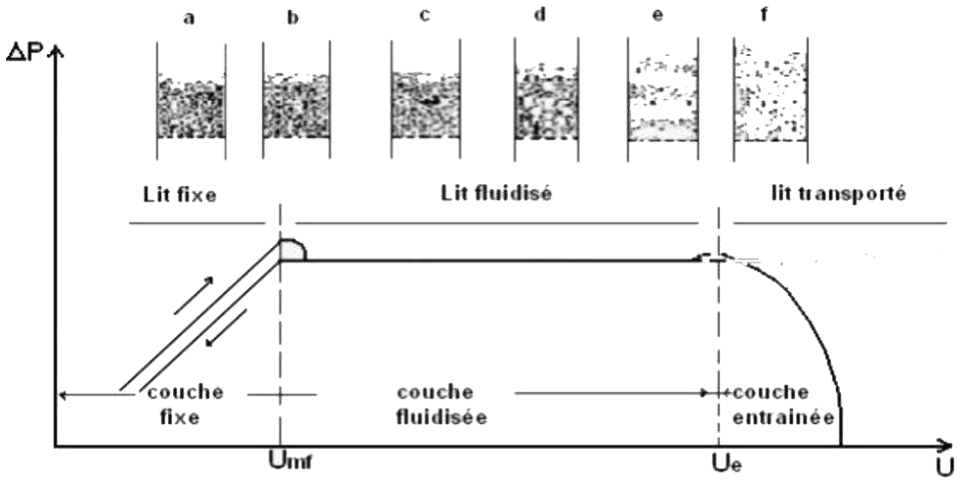


Figure I.17 : Description du phénomène de fluidisation, (Bounaceur 2008).

Pour un lit de particules donné, l'état de la suspension change en fonction de la vitesse de fluidisation. En augmentant de façon progressive le débit de fluidisation (en pratique nous utiliserons la notion de vitesse de fluidisation qui correspond à la vitesse en fût vide), nous observons les phénomènes suivants (figure I.17) : (Bounaceur 2008) :

- Aux très faibles vitesses de gaz, les particules sont immobiles, aucune fluidisation ne se produit.

- À une vitesse U_{mf} que nous appellerons vitesse minimale de fluidisation, les particules bougent légèrement et se mettent en suspension, la suspension reste homogène et aucune bulle n'apparaît sous cette condition.
- À une vitesse légèrement supérieure à U_{mf} des bulles apparaissent, nous l'appellerons la vitesse de bullage U, sauf pour les particules de grosse taille, cette vitesse est très proche de U_{mf} et peut être confondue avec celle-ci. En pratique industrielle, on considère que le bullage commence pratiquement au minimum de fluidisation.
- En augmentant la vitesse de fluidisation et sur une plage opératoire relativement large, le lit reste fluidisé. Dans ce régime, les bulles ont une forme régulière, souvent sphérique mais avec une calotte inférieure remplie de particules solides (la traînée). Ce régime de fonctionnement est appelé la fluidisation bouillonnante et correspond à celui qui est le plus souvent utilisé.
- Au fur et à mesure que la vitesse de fluidisation augmente, la taille et le nombre des bulles croissent progressivement et l'agitation de la suspension devient de plus en plus violente. Cette agitation est produite par l'ascension des bulles et par le fait qu'elles entraînent dans leur sillage une partie de la suspension. À des vitesses importantes, la forme des bulles devient irrégulière, on appelle ce régime la fluidisation turbulente.
- Quand on dépasse la vitesse terminale de chute libre des particules (U_t), celles-ci quittent le lit fluidisé avec le courant gazeux, si l'on empêche la vidange du lit en récupérant les particules dans des dispositifs annexes, pour les réintroduire dans le lit fluidisé, un nouveau régime de fluidisation s'établit, on appelle ce régime le lit transporté. Le système avec recirculation est appelé couramment le lit fluidisé circulant.

I.4.1.2 Classification des particules solides

La masse volumique et la taille des particules ont une influence importante sur leur aptitude à la fluidisation. La taille des particules utilisées dans les lits fluidisés industrielles peut varier de 15 à 6000 µm, la masse volumique de ces particules ainsi que celle du fluide varient également dans une large gamme.

La vitesse nécessaire à la fluidisation des grosses particules sera largement supérieure à celle pour les particules de plus faibles diamètres. En se basant sur ces caractéristiques de fluidisation, Geldart a classifié les particules en quatre groupes distincts suivant leur

différence de densité avec le fluide et leur diamètre, le diagramme de Geldart est représenté sur la (figure I.18), (Epstein, 2000).

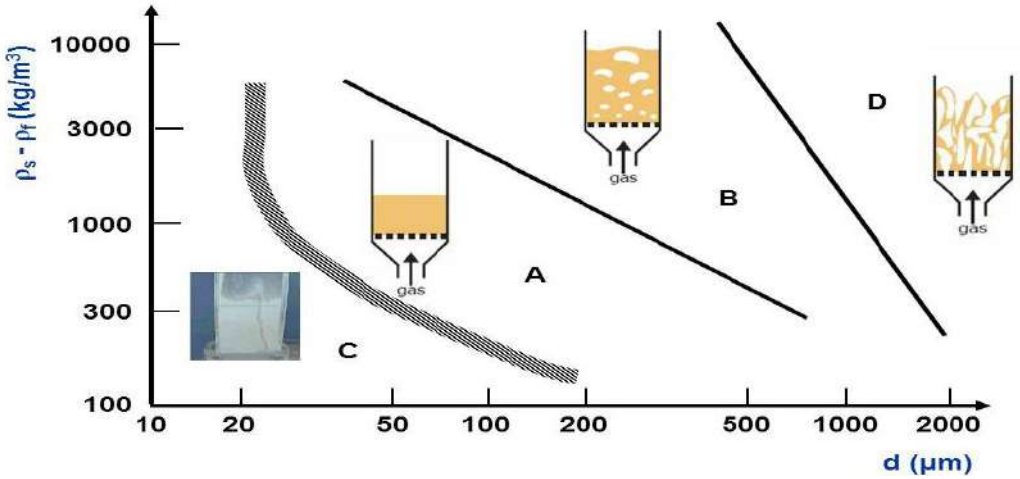


Figure I.18 : Classification de Geldart, (Gidaspow 1994).

Geldart a identifié quatre régions dans lesquelles l'aptitude à la fluidisation est distinctement définie :

- Classe A : les particules sont de taille petite et de masse volumique faible et facile à fluidizer (polystyrene). ρ_s< 1400 kg/m 3 20 µm <d_p<100 µm.
- Classe B : cette catégorie regroupe la majeure partie des solides fluidisables. 1400 kg/m^3<ρ_s< 4000 kg/m^3, 40 µm <d_p< 600 µm.
- Classe C : ce sont des poudre adhésives, difficiles à fluidiser (farine, ciment), ces particules sont de très faibles dimensions d_p< 30 µm.
- Classe D : cette catégorie rassemble les grosses particules dont la vitesse de fluidisation est relativement importante d_p> 600 µm, (Gidaspow 1994).

I.4.1.3 Avantages et inconvénients de lits fluidisés

Les lits fluidisés denses ont généralement les caractéristiques suivantes qui favorisent leur utilisation dans des applications diverses, (Epstein 2000):

- Le mouvement permanent des particules qui ressemble à celui d'un fluide, permet de manipuler de façon continue, contrôlée et automatique les opérations avec une relative facilitée, ainsi comme le transport des solides dans et hors du lit.
- Transfert thermique élevé vers la surface du lit et du fluide aux particules, menant à l'uniformité de la température dans le lit.
- Taux de transfert de masse élevée entre le fluide et les particules, ce qui fait de ce mode de contact l'un des plus convenables.

- Application sur un grand choix de propriétés des particules et sur un taux élevé de mélange des solides, à cet effet les opérations peuvent être contrôlées de façon simple et en sécurité.

I.4.1.4 Limites du domaine de fluidisation

La fluidisation est un phénomène intermédiaire entre l'état fixe et le transport, elle se produit dans une gamme de vitesses comprises entre la vitesse au minimum de fluidisation (U_{mf}) et la vitesse terminale de chute (U_t) des particules. Avant de définir ces paramètres de fluidisation, nous allons rappeler les définitions de quelques nombres caractéristiques utiles pour la caractérisation de la dynamique des lits fluidisés. Ces nombres sont cités dans le Tableau (I.2), (Epstein 2000).

U_{mf} : la vitesse terminale de chute (U_t) des particules.

U : la vitesse débitante de fluidisation.

$\rho_f et \rho_s$: la masse volumique de la phase fluide et la phase solide.

μ_f : la viscosité dynamique du fluide0

d_p : le diamètre des particules solides

g : l'accélération de la pesanteur.

Tableau I.2 : Nombres caractéristiques adimensionnels (Epstein 2000).

Nombres adimensionnels	Equations	N°
Nombre de Reynolds particulaire	$R_{ep} = \frac{\rho_f U d_p}{\mu_f}$	(I.15)
Nombre de Reynolds au minimum de fluidisation	$R_{em_f} = \frac{\rho_f U_{mf} d_p}{\mu_f}$	(I.16)
Nombre de Reynolds terminal	$R_{e_t} = \frac{\rho_f U_t d_p}{\mu_f}$	(I.17)
Nombre d'Archimède	$A_r = \frac{d_p^3 \rho_f g(\rho_p - \rho_f)}{\mu^2}$	(I.18)
Nombre de masse volumique	$Mv = \frac{\rho_s - \rho_v}{\rho_s}$	(I.19)
Nombre de Galilée	$Ga = \frac{g d_p^3}{v^2}$	(I.20)
Nombre de Froude	$Fr = \frac{u^2}{g d_p}$	(I.21)

I.4.1.4.a Vitesse minimale de fluidisation

La vitesse minimale de fluidisation est un des paramètres essentiels pour caractériser le phénomène de fluidisation. Cette caractéristique qui marque la transition entre l'état fixe et

l'état fluidisé du lit peut être déterminée en mesurant les pertes de charge totale à travers le lit fluidisé à débit décroissant (Figure I.19).

Le minimum de fluidisation est défini comme étant le point d'intersection entre la droite linéaire correspondant au lit fixe et le palier constant correspondant au lit fluidisé. Plusieurs corrélations ont également été proposées dans la littérature pour le calcul de U_{mf} dans les conditions opératoires, la plus utilisée est l'équation d'Ergun : pour un lit fixe, la perte de charge par unité de longueur subie par le fluide est fonction de la vitesse et elle est définie par la relation d'Ergun : (Epstein 2000).

$$\frac{\Delta P}{H} = \frac{150\,\mu_f(1-\varepsilon)^2}{(\emptyset d_p)^2 \varepsilon^3} U + \frac{1.75\rho_f(1-\varepsilon)}{\emptyset \mathrm{d}_p \varepsilon^3} U^2 \qquad \text{(I.22)}$$

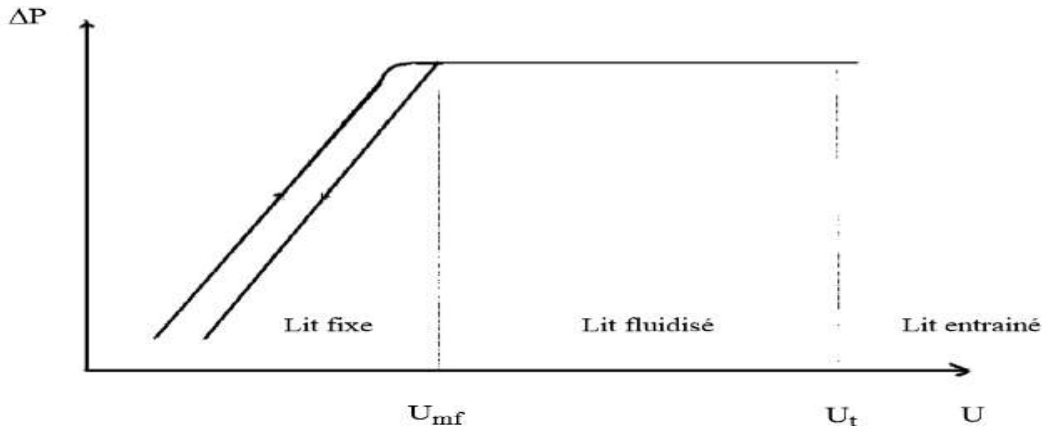


Figure I.19 : Spectre de fluidisation et diagramme de pertes de charge (Epstein 2000).

Pour les particules bien fluidisables, le phénomène de fluidisation se traduit par une égalité des forces de pesanteur et des forces de trainée, au minimum de fluidisation ($U = U_{mf}$), on obtient l'expression suivante :

$$\frac{\Delta P}{H_{mf}} = (1-\varepsilon_{mf})(\rho_s - \rho_f)g \qquad \text{(I.23)}$$

Pour $U = U_{mf}$, on a également $H = H_{mf}$ et donc la combinaison des équations (23) et (24) permet d'obtenir U_{mf}:

$$\frac{1.75}{\emptyset \varepsilon_{mf}^3}\left(\frac{d_p U_{mf}\rho_f}{\mu_f}\right)^2 + \left(\frac{150(1-\varepsilon_{mf})}{\emptyset^2 \varepsilon_{mf}^3}\right)\left(\frac{d_p U_{mf}\rho_f}{\mu_f}\right) = \frac{d_p^3 \mu_f(\rho_s-\rho_f)g}{\mu_f^2} \qquad \text{(I.24)}$$

Ou sous sa forme adimensionnelle :

$$\frac{Ar}{Re_{mf}} = 150\,\frac{(1-\varepsilon_{mf})}{\emptyset Re_{mf}^3} + \frac{1.75}{\emptyset \varepsilon_{mf}^3} Re_{mf} \qquad \text{(I.25)}$$

I.4.1.4.b Vitesse terminale de fluidisation

Lorsque les particules sont entrainées par le fluide et commencent à quitter la colonne de fluidisation, la vitesse maximale de fluidisation (U_t) ou la vitesse terminale de chute des

particules est atteinte. Cette vitesse peut être exprimée par la relation suivante, (Gibilaro 2001) :

$$U_t = \left(\frac{4gd_p(\rho_s-\rho_f)}{3\rho_f C_d}\right)^{1/2} \quad \text{(I.26)}$$

Avec

C_d : Coefficient de trainée qui peut être exprimé en fonction du nombre de Reynolds $\boldsymbol{R_{ep}}$ rapporté à la particule

Pour $R_{ep} < 0.1$ $$\mathbf{Cd = \frac{24}{Re_p}} \quad \text{(I.27)}$$

Pour $0.1 < R_{ep} < 500$ $$Cd = \frac{10}{\sqrt{Re_p}} \quad \text{(I.28)}$$

Pour $500 < R_{ep} < 30000$ $$Cd = 0.43 \quad \text{(I.29)}$$

$$Re_p = \frac{\rho f U dp}{\mu f} \quad \text{(I.30)}$$

I.4.1.5 Régimes de fluidisation

Dans la description classique de la fluidisation, on distingue deux comportements différents correspondant aux systèmes liquide-solide et gaz-solide, il s'agit respectivement de la fluidisation particulaire (ou homogène) et agrégative (ou hétérogène), (Kechroud 2012).

I.4.2 Séchage en lit fluidisé

De nombreux articles abordent les aspects expérimentaux du séchage en lit fluidisé. On peut a priori, distinguer quatre facteurs affectant directement la cinétique de séchage, (Epstein 2000) :

- La hauteur de la couche.
- La vitesse du gaz.
- La taille des particules.
- La température de l'air de séchage.
- Alimentation solide à sécher en continu par vis sans fin.
- Alimentation en air chaud répartie uniformément sur toute la surface du lit par une grille de distribution.
- Mise en suspension du solide par le courant d'air chaud ascendant ainsi crée(lit fluidisé).
- Cyclone sur la sortie d'air humide pour séparer le solide éventuellement entrainé (de plus faible granulométrie).

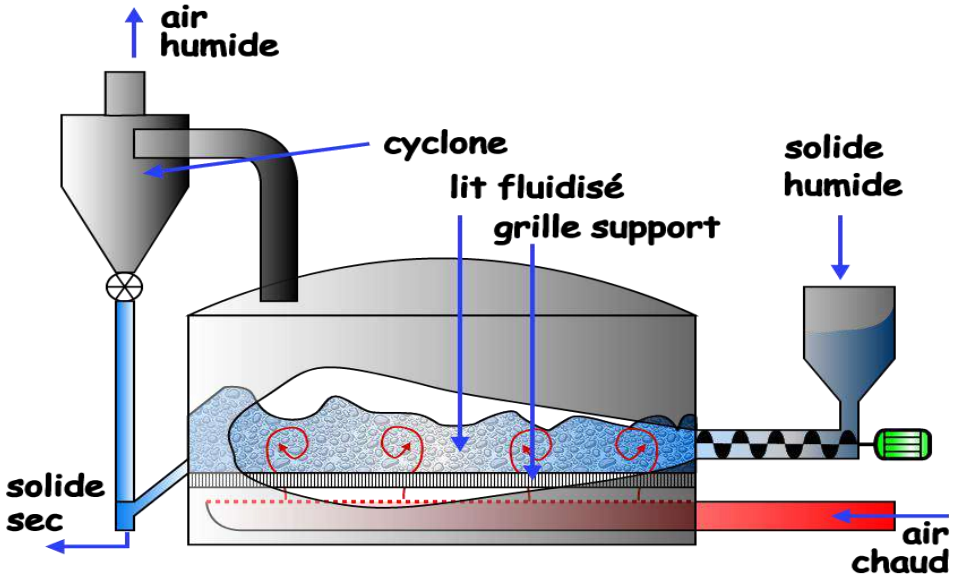


Figure I.20 : Schéma simplifié du Séchage par fluidisation (Bonazzi and Bimbenet 2003)**.**

I.4.2.1 Influence de la hauteur de la couche

Les travaux effectués sur le séchage de gel de silice en lit fluidisé, ont montré que la température et l'humidité de l'air ne varient que jusqu'à quelques centimètres du distributeur, que l'on soit dans la période de séchage à vitesse constante ou dans la période à vitesse décroissante. Au-delà de cette zone, une augmentation de la hauteur du lit n'aura que peu d'influence sur la quantité d'humidité entrainée par l'air de séchage, (Bimbenet 1978).

Cependant, l'humidité relative de l'air de sortie est notablement inférieure à l'humidité de saturation ; il est possible de supposer que, si l'air de la phase émulsion est en équilibre avec la phase solide, il n'en n'est pas de même pour l'air des bulles, (Bimbenet 1978).

Pour un produit présentant une forte résistance interne à la migration de l'eau, l'humidité de l'air dans la phase dense sera toujours bien inférieure à l'humidité d'équilibre déterminée par les courbes de sorption. Ainsi, il y aura ou non influence de la hauteur de la couche selon le type de produit séché, (Delvosalle 1982).

I.4.2.2 Influence de la vitesse du gaz

La vitesse du gaz de fluidisation a le même type d'influence sur la vitesse de séchage que la hauteur de la couche fluidisée, selon le type de produit. La vitesse de séchage de résines par exemple dépendra, de façon aussi proportionnelle, de la vitesse de fluidisation, mais la vitesse de séchage du blé en est indépendante, (Vanecek, Picka, and Najmr 1964).

I.4.2.3 Influence de la taille des particules des poudres

Des études ont montré qu'une augmentation de la taille des particules de gel de silice conduit à une légère augmentation de la vitesse de séchage en maintenant constante la hauteur de la couche, la vitesse et la température du gaz, (Suarez et al, 1980).

I.4.2.4 Influence de la température du lit

Des auteurs ont mesuré les cinétiques de séchage pour différents matériaux (résines, minerais, céréales) en augmentant la température d'entrée de l'air pour maintenir la température constante de la couche fluidisée, (Nunes. and Al 1991).

I.4.2.5 Chute de pression à travers la couche fluidisée

La vitesse minimale de fluidisation est généralement déterminée expérimentalement à partir de la courbe de variation de la chute de pression subie par le gaz à travers la couche de particules en fonction de sa vitesse superficielle (fig.I.18). Lorsque le lit est fixe, la chute de pression augmente avec la vitesse du gaz jusqu'à ce que cette vitesse atteigne la vitesse minimale de fluidisation, (Bounaceur 2008).

Il faut noter aussi que la perte de charge mesurée en lit fixe pour une même vitesse de gaz peut être légèrement différente selon que l'on procède à vitesse croissante ou à vitesse décroissante. Au-delà de la vitesse minimale de fluidisation, la perte de charge devient indépendante de la vitesse du gaz et le gradient de pression reste constant dans le domaine de fluidisation, (Whitehead 1922).

Dans le cas idéal, la perte de charge est égale au poids apparent des particules par unité de surface du lit. Expérimentalement, un écart est enregistré à cette valeur qui diffère d'un auteur à l'autre. Certains auteurs disent que la perte de charge est supérieure au poids apparent des particules. Alors que d'autres disent qu'elle est égale à 85 % du poids apparent, (Lewis et al, 1949).

I.5 Les poudres pharmaceutiques

Les formes pharmaceutiques les plus utilisées aujourd'hui sont les formes solides, loin devant les formes liquides et les formes semi solides.

I.5.1 Granulation humide

I.5.1.1Définition

La granulation est utilisée dans beaucoup d'industries allant de l'industrie des minerais à celle des engrais, de l'agroalimentaire et de l'industrie pharmaceutique. Même si la granulation de poudres pharmaceutiques est d'abord utilisée pour préparer des comprimés, la forme granulée est aussi utilisée telle quelle ou mise en gélule (Loh et al. 2008).

I.5.1.2 Objectifs

- Améliorer les propriétés d'écoulement et de compressibilité du mélange de poudres.
- Eviter les phénomènes de ségrégation du mélange.

I.5.1.3Avantages et inconvénients

Les avantages et inconvénients de la granulation humide sont résumés dans le (Tableau I.3).

Tableau I.3 : Les avantages et inconvénients de la granulation humide. (Loh et al. 2008)

Avantages	Inconvénients
-Amélioration des propriétés d'écoulement. - Densification du mélange. - Amélioration de la compressibilité. - Diminution de l'émission de poussières. - Prévention de la ségrégation du mélange.	-Procès multi étapes : augmentation de la complexité de la validation et du contrôle coûteux en temps, locaux et matériel. -Problèmes de stabilité à considérer pour les produits sensibles à l'humidité ou thermolabiles. -Perte de matière au cours des différentes étapes du procès.

I.5.2 Les mécanismes de formation des granulations

I.5.2.1 Mécanismes de l'agglomération des particules

Pour comprendre le mécanisme de la granulation il est utile de considérer les forces donnant naissance à la cohésion de particules humides et les phénomènes d'adhésion et de cohésion.

- L'adhésion est définie comme la liaison de matériaux différents.
- La cohésion est définie comme la liaison de matériaux identiques.
- Les formes pharmaceutiques unitaires sont hétérogènes et contiennent des poudres aux propriétés physiques différentes.

L'amplitude de ces forces est déterminée par :

- La taille des particules.
- La structure des granulés.
- L'humidité des granulés.
- La tension de surface du liquide de mouillage, (Gauthier 2003).

I.5.2.2Mécanismes de liaison pour l'agglomération

Rumpf, H identifie cinq mécanismes à l'origine des forces agissant pendant et après l'agglomération mais il conclut qu'habituellement au moins deux qui interviennent pour un système donné, (Gauthier 2003).

Ces mécanismes sont les suivants :

- **Forces d'adhésion et de cohésion provoquées par les films liquides immobiles qui agissent comme des ponts liants**

La présence d'humidité suffisante pour produire une fine couche immobile adsorbée peut contribuer à la liaison de fines particules en diminuant la distance entre les particules et

en augmentant la zone de contact inter-particulaire. Ce mécanisme explique la cohésion de poudres légèrement humides.

- **Forces inter-faciales et pression capillaire à la surface de liquide librement mobile**

Quand le niveau de liquide sur les surfaces dépasse celui d'un film mince, le liquide mobile forme des ponts dans lesquels la pression capillaire et les forces inter-faciales forment des liaisons fortes. Bien qu'ils soient réversibles au séchage, ces liens précèdent la formation de ponts solides (Gauthier 2003).

- **Ponts solides**

Les ponts solides peuvent se développer par diffusion de molécules d'une particule à l'autre par mélange partiel aux points de contact où de haute pression s'exercent, surtout à haute température et peuvent aussi être créés par réaction chimique, cristallisation de substances dissoutes, durcissement des liants et solidification des composants mélangés.

- **Forces d'attraction entre particules solides**

Si les particules s'approchent suffisamment, les forces de surface peuvent interagir pour lier les particules, même en l'absence de liquide de mouillage.

Ces forces incluent les forces typiques agissant à courte distance que sont :

- Les forces de Van der Waals.
- Les forces électrostatiques.

Comme ce sont des forces de surface, diminuer la taille des particules favorise ce mécanisme.

- **Liens par imbrication de particules entre elles**

Les fibres, les petits bâtonnets ou les particules volumineuses peuvent s'imbriquer entre elles. Bien que l'imbrication mécanique des particules influence la force des agglomérats, sa contribution est généralement considérée comme faible en comparaison avec d'autres mécanismes (Gauthier 2003).

I.5.2.3 Mécanismes de liaison en granulation humide

Les forces de cohésion qui interviennent pendant la granulation humide sont principalement dues aux ponts liquides qui se développent entre les particules solides, même si les forces d'attraction intermoléculaires, les forces de Van der Waals et les forces électrostatiques jouent aussi un rôle initial. Ces forces d'attraction intermoléculaires : sont des interactions à courte échelle.

- **Les forces de Van der Waals** en général représentent la plus grosse contribution aux interactions intermoléculaires en raison de leur action à plus longue distance.
- **Les forces électrostatiques** sont générées lors de la friction entre les particules, qui altère l'état des charges de surface. La contribution globale des forces électrostatiques est de

garder les particules en contact suffisamment longtemps pour permettre à d'autres mécanismes de conduire à l'agglomération, (Knepper and Proceedings 1962).

Le mécanisme d'agglomération peut être considéré comme un changement graduel d'un état tri phasique (gaz - liquide - solide) dans lequel la plupart des granules sont dans les états pendulaire et funiculaire, à un mélange bi phasique (liquide - solide) dans lesquels les granules seront dans les états capillaire et de goutte (Gauthier 2003).

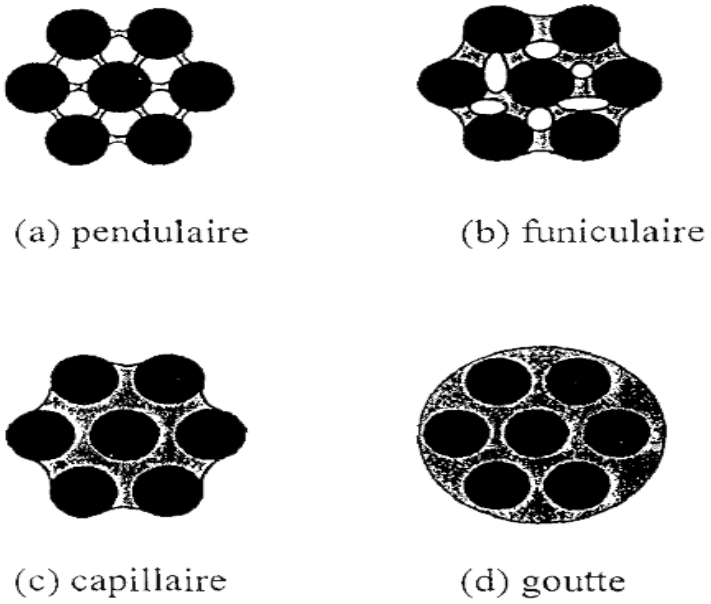


Figure 21 : Etats de la granulation humide, (Dilip 1997).

Chacun des quatre états représente une augmentation progressive de la teneur en liquide, avec un changement correspondant dans les forces capillaires jusqu'à ce que l'état de goutte soit atteint, (Dilip 1997) **:**

Etat (a) : L'eau forme des lentilles aux points de contact entre les particules à basse teneur en liquide.

Etat (b): Quand la teneur en eau augmente, les anneaux coalescent pour former un réseau continu de liquide dispersé avec de l'air.

Etat (c) : Avec une augmentation de la teneur en liquide est atteint : tous les pores du granulé sont complètement remplis d'eau, et des ménisques concaves se développent à la succion des ponts liquides.

Etat (d) : Apparaît quand le liquide entoure complètement le granulé, donnant une phase externe de liquide et une phase interne solide. La force des gouttes dépend de la tension de surface de la phase liquide.

On note à la fraction volumique de la porosité du granulé occupée par de l'eau. Les différents domaines sont déterminés par la teneur en eau dans les pores du granulé :

- État pendulaire $0 < a_e < 0{,}25$.

- État funiculaire $0.25<a_e<0,8$.
- État capillaire $a_e> 0,8$.

Le tableau I.4 résume les caractéristiques des granulés au cours des différentes étapes de la granulation :

Tableau I.4: Caractéristiques des granulés à différentes étapes de la granulation (Dilip 1997).

Type d'agrégat	Caractéristiques
Pendulaire	Typiquement non sphérique, surface "sèche", douce, faible densité
Funiculaire	Plus proche de la sphère, surface "sèche", ferme, plus dense que le pendulaire
Capillaire	Tend vers le sphérique, surface normalement mouillée, dense, plastique
Goutte	Densité et consistance maximales

I.6 Cinétique du séchage

En portant le taux d'humidité du produit n_s (rapporté à la matière anhydre) en fonction du temps t, on obtient une courbe de séchage dont la forme la plus complète (c'est-à-dire lorsque toutes les phases de séchage existent) est donnée sur la figure (I.22). (Dilip 1997) **.**

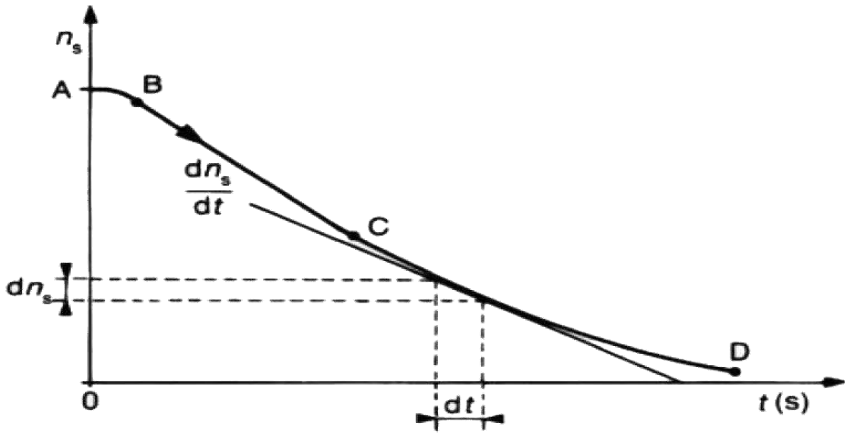


Figure I.22 Le taux d'humidité du produit (n_s) en fonction du temps, (Cavaillé and Charreau 1995).

I.6.1 Vitesse de séchage

Simultanément en jeu une évaporation à la surface du solide et un flux interne de liquide, par diffusion ou capillarité, de l'intérieur vers la surface. Le processus de séchage comporte donc deux étapes fondamentales, à savoir (Cavaillé and Charreau 1995) :

- L'échange thermique, c'est-à-dire la transmission de la chaleur pour l'évaporation du liquide.
- Le transfert de masse ou le transfert de liquide dans le solide et sous forme vapeur à partir de la surface du solide.

La vitesse de séchage spécifique est définie comme le rapport entre la quantité d'humidité enlevée du produit à sécher par unité de temps et de surface de séchage :

$$\frac{dw}{dt} = -m_s \frac{dX}{dt} = K_g(p_s - p_v) \quad \text{(I.31)}$$

Avec

X : Le taux d'humidité du produit (en kg eau/kg matière anhydre).

K_g: Le coefficient global de transfert de matière qui peut être déterminé expérimentalement ou évalué par relations faisant intervenir les critères de similitude.

m_s : La masse de solide à sécher

$(p_s - p_v)$: La différence entre la pression des vapeurs saturées dans la couche d'air à la surface du produit humide et la pression partielle des vapeurs dans l'air en circulation, en millibars.

Un processus de séchage peut être illustré par différents diagrammes :

- Diagramme taux d'humidité/temps de séchage (courbe de séchage).
- Diagramme débit de séchage/taux d'humidité (courbe de la vitesse de séchage).
- Diagramme température du matériel /taux d'humidité (courbe de température).

I.6.2 Durée de séchage

Étant donné la forme de la courbe de séchage, le temps de séchage doit être déterminé séparément pour les deux phases de séchage.

La durée de séchage pendant la phase à vitesse constante (première période) peut être calculée, pour un sécheur fonctionnant en continu, en effectuant un bilan sur un élément de l'appareil (Cavaillé and Charreau 1995) :

$$t_1 = \frac{m_s}{S k_{ev}}(x_i - x_{cf}) \quad \text{(I.32)}$$

Avec

m_s : La masse du produit à sécher.

S : La surface soumise au séchage. $S = a m_s / \rho_{app}$ (I.33)

k_{ev} : La vitesse d'évaporation (kg /m^2·s)

La vitesse d'évaporation ou le coefficient d'évaporation de l'eau sur la surface humide du produit (dans la première période de séchage) k_{ev} (en kg /m^2·s) peut se calculer avec la formule :

$$k_{ev} = 0.0016\, w_a^{0.8}\, \Delta P \quad \text{(I.34)}$$

w_a : Est la vitesse de l'air à la surface du produit à sécher,

ΔP : La différence entre la pression des vapeurs saturées dans la couche d'air à la surface du produit humide et la pression partielle des vapeurs dans l'air en circulation (en millibar).

L'équation permettant le calcul de la durée de séchage pendant la phase à vitesse décroissante fait appel à la diffusivité effective D_{ef} (déterminée expérimentalement) :

$$t_2 = \left(\frac{d_p^2}{4\pi^2 D_{ef}}\right) \ln M_R \qquad \text{(I.35)}$$

La durée de séchage totale est évidemment égale à la somme des temps de séchage t_1 et t_2 (quand la phase à vitesse constante existe), (Koller 2009).

I.B Conclusion

L'étude préliminaire du séchage d'un produit passe par l'établissement de données de base sur le produit après avoir choisi des méthodes de caractérisation.

Ainsi, la forme et la granulométrie, la teneur en eau, les isothermes de sorption, la coulabilité et la fluidité constituent les principales caractéristiques à déterminer pour l'étude du séchage d'un produit.

De nombreux types de séchoirs sont couramment utilisés dans l'industrie. Parmi eux, les séchoirs à lit fluidisé et sous vide qui possèdent des avantages incontestables et des caractéristiques thermiques extrêmement favorables qu'ils offrent, (Abada 2009).

Chapitre II

Généralités sur quelques méthodes de modélisation

II.A Introduction

La notion du modèle en mathématique se présente sous un double aspect : d'une part, les mathématiciens permettent de modéliser, c'est-à-dire de représenter, toutes sortes de situations, d'objets et de structures du monde réel, l'étude mathématique ou les simulations informatiques de ces représentations nous informent lorsque les représentations sont bonnes sur le monde réel d'autre part, une notion précise et formelle de modèle est définie et étudiée en logique mathématique par la théorie des modèles, ce qui établit un lien précis entre objets syntaxiques (les formules) et structures mathématiques, puis produit sous la forme de théorèmes toutes sortes d'informations sur la nature de ce lien, le tout constituent une théorie abstraite de l'activité de modélisation au sens précédent. (BeaurePaire and Pourchasse 2010).

II.1 Généralité sur le plan d'expérience

II.1.1 Définition

La méthode des plans d'expériences (DOE) cherche à déterminer une relation entre 2 types de grandeurs :

- La réponse, qui correspond à la grandeur physique étudiée.
- Les facteurs, qui correspondent aux grandeurs physiques modifiables par, l'expérimentateur sont sensés d'influer sur les variations de la réponse.

La grandeur d'intérêt, qui est généralement notée y, porte le nom de réponse, les variables qui peuvent modifier la réponse sont appelées facteurs *x*, on parle donc des facteurs qui influent sur une réponse, les termes facteur et réponse sont universellement employés dans le domaine des plans d'expériences. (Azouz et al. 2016)

II.1.2 Objectif de plan d'expérience

Ceci est une question courante dans les entreprises. En recherche et développement, souvent la moitié des ressources est utilisée pour résoudre des problèmes d'optimisation.

Avec l'augmentation rapide du coût des expériences, il est essentiel que l'optimisation puisse être faite avec le moins possible d'expériences. Ceci est une des raisons importantes pour lesquelles il faut utiliser les plans d'expériences.

Des exemples typiques :

- Le développement de nouveaux produits et procédés
- L'optimisation de la qualité et de la performance d'un produit existant
- L'optimisation de procédés industriels dans les domaines suivants (chimie, polymères, matériaux, médicaments et produits pharmaceutiques, aliments et boissons, cosmétique, peintures). (Medouni-Adrar et al. 2015)

II.1.3 Domaine d'un facteur

La valeur donnée à un facteur pour réaliser une expérience est appelée niveau. Lorsqu'on étudie l'influence d'un facteur, en général, on limite ses variations entre deux bornes. La borne inférieure est le niveau bas. La borne supérieure est le niveau haut (figure II.1).

L'ensemble de toutes les valeurs que peut prendre le facteur entre le niveau bas et le niveau haut, s'appelle le domaine de variation du facteur ou plus simplement le domaine du facteur. Les variables centrées réduites indique zéro [-1 0 1].

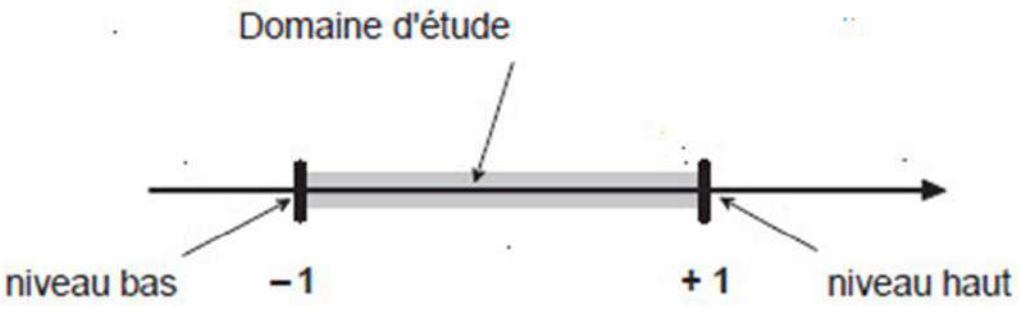


Figure II.1 : Le domaine de variation des facteurs**.** (Linder 2005)

II.1.4 Domaine d'étude

Dans la pratique, l'expérimentateur sélectionne une partie de l'espace expérimental pour réaliser son étude. Cette zone particulière de l'espace expérimental est le domaine d'étude (figure II.2). Ce domaine est défini par les niveaux hauts et les niveaux bas de tous les facteurs et éventuellement par des contraintes entre les facteurs, (Goupy and Creighton 2006).

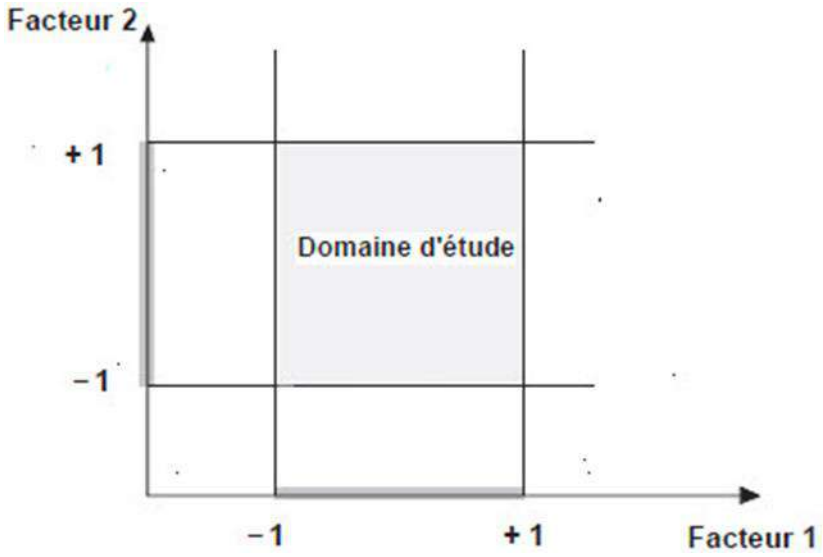


Figure II.2: Le domaine d'étude est défini par la réunion des domaines des différents facteurs sans contraintes**.** (Linder 2005)

Il peut y avoir des contraintes sur le domaine d'étude, la figure (II.3) illustre une réduction possible du domaine d'étude initial. Une zone du domaine d'étude initial échappe aux expériences.

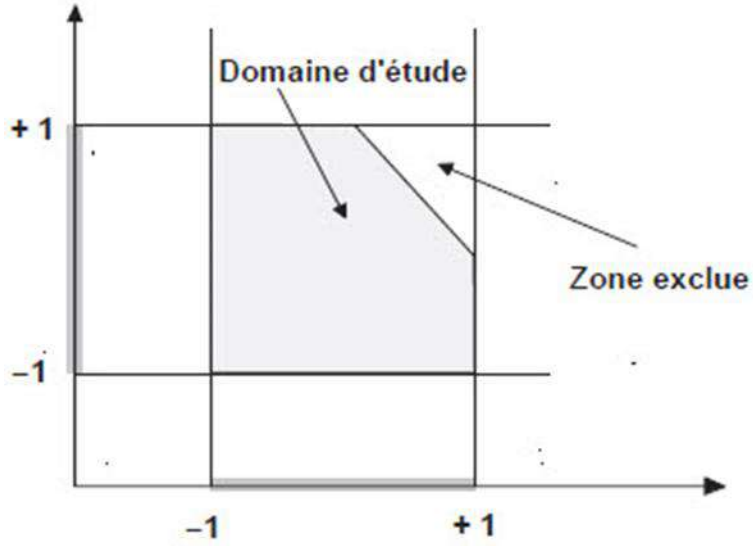


Figure II.3 : Le domaine d'étude sous contraintes est représenté par la partie grisée**.** (Linder 2005)

II.1.4.1 Méthodologie des plans sans contraintes

Le choix du nombre et de l'emplacement des points d'expériences est le problème fondamental des plans d'expériences. On cherche à réaliser le minimum d'expériences tout en réduisant l'influence de l'erreur expérimentale sur les modélisations mathématiques qui serviront à prendre des décisions. On atteint ce but en considérant les propriétés mathématiques et statistiques qui relient la réponse aux facteurs. Lorsqu'il n'y a pas de contraintes sur le domaine d'étude, il existe des plans classiques qui possèdent d'excellentes qualités statistiques et qui permettent de modéliser les réponses dans les meilleures conditions (figure II.4).

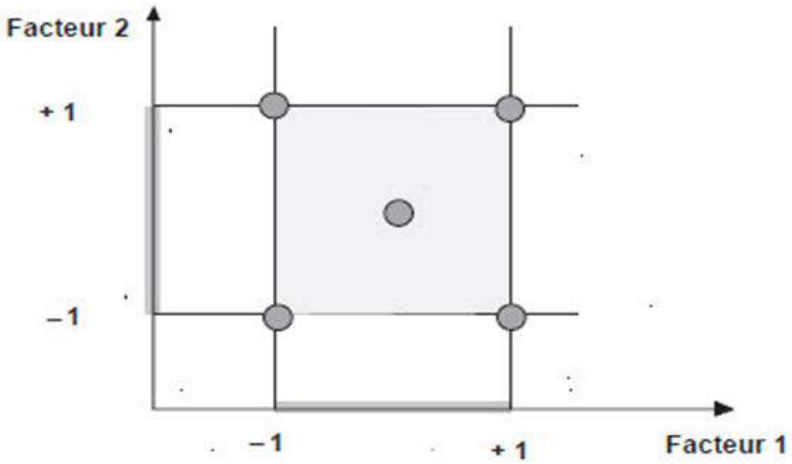


Figure II.4 : Exemple de disposition des points expérimentaux dans un domaine sans contraintes. (Linder 2005)

II.1.4.2 Surfaces de réponse

À chaque point du domaine d'étude correspond une réponse. À l'ensemble de tous les points du domaine d'étude correspond un ensemble de réponses qui se localise sur une surface appelée surface de réponse (figure II.6), (Goupy and Creighton 2006).

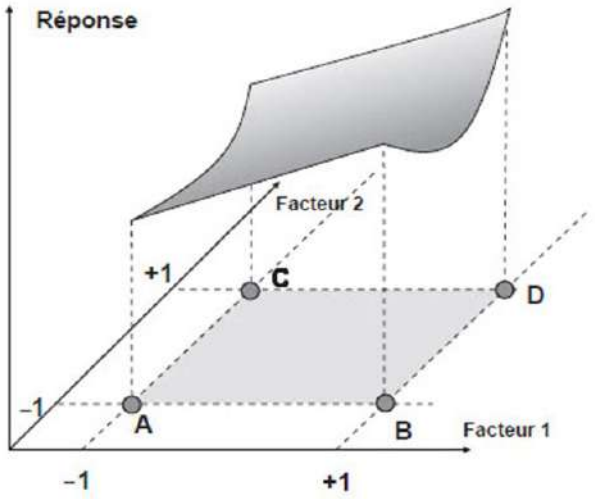


Figure II.5 : L'ensemble des réponses qui correspond à tous les points du domaine d'étude forme la surface de réponse**.** (Linder 2005)

II.1.6 Les méthodes des plans d'expériences

Les méthodes de plans d'expérience sont utilisées pour trois types d'investigations (Rabier 2007):

- **Les plans de criblage ou screening** sont utilisés au début d'une investigation. Ici, l'objectif premier est de réduire l'ensemble initial des facteurs qui peuvent affecter le résultat.
- **Les plans en surface de réponse (MSR)** sont utilisés ensuite dans l'investigation pour l'optimisation finale, et lorsque l'on veut développer un modèle reliant les facteurs dominants aux réponses permettant de quantifier les résultats (performance, rendement, qualité).
- **Les plans spéciaux** sont nécessaires pour les mélanges. Ce type de problème est courant en chimie, dans les industries alimentaires, en cosmétique et en pharmacie. Ils sont nécessaires car les facteurs sont exprimés en pourcentages dont la somme fait 100%. Cela introduit une contrainte sur le plan et cela doit être résolu par des outils et des modèles spéciaux.

La construction d'un plan d'expériences consiste à extraire du domaine expérimental, un nombre suffisant N de combinaisons particulières afin d'estimer, avec une incertitude à la fois minimale mais aussi homogène, les polynômes inconnues du modèle (additif ou polynomial) tout en respectant au mieux les contraintes techniques et économiques de l'étude.

II.1.5 Les types de plans d'expériences

Nous allons maintenant appliquer les notions et les propriétés que nous venons de décrire aux plans d'expériences les plus classiques. Il y a les plans suivants :

- Plans factoriels complets.
- Plans factoriels fractionnaires.
- Plans à plusieurs niveaux.
- Plans pour surfaces de réponse.
- Plans de mélanges.

II.1.6.1 Notion de modélisation mathématique

On choisit a priori une fonction mathématique qui relie la réponse aux facteurs. On prend un développement limité de la série de *Taylor-Mac Laurin*. Les dérivées sont supposées constantes et le développement prend la forme d'un polynôme de degré plus ou moins élevé (Azouz et al. 2016) :

$$y = a_0 + \sum a_i x_i + \sum a_{ij} x_i x_j + \cdots + \sum a_{ii} x_i^2 + a_{ij\ldots z} x_i x_j \ldots x_z \qquad \text{(II.1)}$$

Avec

y : est la réponse ou la grandeur d'intérêt. Elle est mesurée au cours de l'expérimentation et elle est obtenue avec une précision donnée.

x_i : représente le niveau attribué au facteur i par l'expérimentateur pour réaliser un essai.

Cette valeur est parfaitement connue. On suppose même que ce niveau est déterminé sans erreur (hypothèse classique de la régression).

a_0, a_i, a_{ij} , a_{III} : sont les coefficients du modèle mathématique adopté a priori. Ils ne sont pas connus et doivent être calculés à partir des résultats des expériences.

L'intérêt de modéliser la réponse par un polynôme est de pouvoir calculer ensuite toutes les réponses du domaine d'étude sans être obligé de faire les expériences, ce modèle est appelé modèle postulé ou modèle a priori, (Goupy and Creighton 2006).

II.1.6.2 Le modèle de l'expérimentateur

Deux compléments doivent être apportés au modèle précédemment décrit. Le premier complément est le manque d'ajustement. Cette expression traduit le fait que le modèle a priori est fort probablement différent du modèle réel qui régit le phénomène étudié. Il y a un écart entre ces deux modèles. Cet écart est le manque d'ajustement (lack of fit en anglais) (Medouni-Adrar et al. 2015).

Le second complément est la prise en compte de la nature aléatoire de la réponse. En effet, si l'on mesure plusieurs fois une réponse en un même point expérimental, on n'obtient pas exactement le même résultat. Les résultats sont dispersés. Les dispersions ainsi constatées

sont appelées erreurs expérimentales. Ces deux écarts, manque d'ajustement et erreur expérimentale, sont souvent réunis dans un seul écart, noté. Le modèle utilisé par l'expérimentateur s'écrit alors :

$$y = a_0 + \sum a_i x_i + \sum a_{ij} x_i x_j + \cdots . + \sum a_{ii} x_i^2 + a_{ij\ldots\ldots z} x_i x_j \ldots \ldots x_z + e \qquad \text{(II.2)}$$

II.1.6.3 Analyse statistique

Cette étape de l'analyse statistique aboutit à la construction du tableau d'analyse de régression et à la détermination de la qualité descriptive du modèle (Eriksson et al. 2000).

- Le Q^2 estime la capacité de prédiction du modèle, à savoir, sa capacité à généraliser à de nouvelles données invisibles. Le Q^2 est défini comme :

$$Q^2 = 1 + \frac{PRESS}{SS_{tot}} \qquad \text{(II.13)}$$

$$\text{Où} \qquad SS_{tot} = \sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2 \qquad \text{(II.14)}$$

SS_{tot} : c'est la somme totale des carrés (total sum of squares) des échantillons de formation autour de la moyenne (proportionnelle à la variance de la réponse)

$\bar{y}$: c'est la réponse moyenne

$$\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} y_i \qquad \text{(II.15)}$$

- Lorsque le modèle de régression est un modèle MLR, la "*PRESS*" est calculée comme dans généralisée croisée validation

$$PRESS_{MLR} = \sum_{i=1}^{n} \left(\frac{y_i - \hat{y}_i}{1 - x_i \, (X'X)^{-1} x'_i} \right)^2 \qquad \text{(II.16)}$$

Lorsque le modèle est un modèle de régression PLS, la presse est calculée dans une croisée procédure de validation (Ertekin and Firat 2017).

$$PRESS_{PLS} = \sum_{i=1}^{n} (y_i - \hat{y}_I^{CV})^2 \qquad \text{(II.17)}$$

$\hat{y}_I^{CV}$: Est le prédites -out gauche réponse des valeurs de la validation croisée procédure.

- Les modèles de régression sont également validés par la R^2, Le coefficient de détermination (aussi parfois appelé le coefficient de corrélation multiple). Le R^2 désigne la fraction de la réponse qui est expliquée par le modèle et est défini comme

$$R^2 = 1 - \frac{SS_{res}}{SS_{tot}} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{n}(y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^{n}(y_i - \hat{y})^{2\prime}} \qquad \text{(II.18)}$$

- L'ajusté R^2 est la fraction de la variance de la réponse expliquée par le modèle, mais ajusté pour tenir compte des degrés de liberté du modèle, c'est-à-dire

$$R^2_{adj} = 1 - \frac{SS_{res}/DF_{res}}{SS_{tot}/DF_{tot}} = 1 - (1 - R^2)\frac{n-1}{DF_{res\prime}} \qquad \text{(II.19)}$$

Où $DF_{tot} = n - 1$: est les degrés de liberté de la variance de la population de la variable dépendante.

DF_{res} : est les degrés de liberté de l'estimation de la variance de l'erreur de la population. Donc R^2_{adj} peut être négatif.

La valeur de $R^2_{adj} \leq R^2 \leq 1$ n'augmente lorsque de nouvelles variables explicatives expliquent les données plus que ce qui peut être attribué au hasard, contrairement à la R^2 ce qui augmente lorsque de nouvelles variables explicatives sont ajoutées au modèle.

Avec

y_i La réponse mesurée au point i,

$\hat{y}$ La réponse calculée par le modèle au point ide tous les échantillons,

II.2 Généralité sur les algorithmes génétique (GA)

Un algorithme génétique est une méthode de résolution de problème d'optimisation, avec ou sans contraintes, basée sur un processus de sélection naturelle (processus analogue à celui de l'évolution biologique). Dans un tel algorithme, une population de solutions est modifiée à plusieurs reprises. À chaque fois, l'algorithme sélectionne au hasard des individus dans la population et les utilise comme parents pour produire les enfants de la génération suivante. Au fil des générations successives, la population " évolue " vers une solution optimale (Si-Moussa et al. 2008).

En utilise un algorithme génétique afin de résoudre des problèmes pour lesquels les algorithmes d'optimisation standard ne sont pas vraiment adaptés. Il peut s'agir par exemple de problèmes avec une fonction-objectif discontinue, non dérivable, stochastique ou particulièrement non linéaire. (Mathworks 2017)

L'algorithme génétique de base comporte trois opérations simples qui ne sont pas plus compliquées que des opérations algébriques :

- Sélection
- Reproduction
- Mutation

L'algorithme génétique fut développer par (Holland 1975). Les paramètres du modèle obtenu par l'algorithme génétique (GA) ne sont pas fiables, pour cela on s'intéresse pour appliquer la méthode d'ajustement de courbe non linéaire (Lsqcurvefit). La figure (II.6) c'est un organigramme qui représente l'algorithme génétique (GA).

II.2.1 Méthode d'ajustement de courbe non linéaire (Lsqcurvefit).

L'ajustement de courbe est une technique d'analyse d'une courbe expérimentale, consistant à construire une courbe à partir de fonctions mathématiques et d'ajuster les paramètres de ces fonctions pour se rapprocher de la courbe mesurée on parle donc aussi d'ajustement de paramètres. On utilise souvent le terme anglais (curvefitting, profile fitting ou simplement fitting), pour désigner cette méthode ; on utilise souvent le franglais (fitter une courbe) pour dire " ajuster une courbe "(Phil 2015),

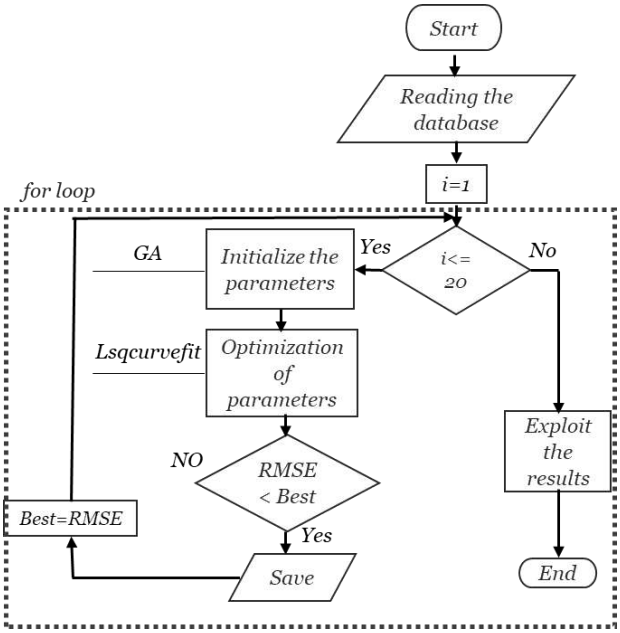


Figure II.6 Organigramme de l'algorithme génétique coupler avec lsqcurvefit

II.3 Généralité sur les réseaux de neurone RNA

II.3.1. Modélisation par intelligence artificielle

Considéré par certains comme une technique d'intelligence artificielle et par d'autre comme une technique de modélisation de type boite noire, la modélisation par réseaux neuronaux a pris une extension récente justifiée par les performances de cette approche,

A. Définition et structure

Les réseaux de neurones sont à la base un outil d'analyse statistique que l'on peut utiliser afin de construire un modèle de comportement de système. Les réseaux artificiels neuronaux permettent de représenter des relations fonctionnelles complexes, difficiles à d'écrire sous une forme analytique, de systèmes non linéaires ou de systèmes variables en fonction du temps. (Koshkina, Golunski, Roberts, Gilbert, & Knight, 2004).

Par analogie, le neurone artificiel (Figure II.7) est un processeur élémentaire qui reçoit un certain nombre de variables d'entrée en provenance d'autres neurones appartenant à un niveau situé en amont. A chacune des entrées est associé un poids représentatif de l'importance de la connexion. Chaque neurone est doté d'une sortie unique qui se ramifie pour alimenter à son tour un certain nombre de neurones appartenant à un niveau situé en aval, (Koshkina, Golunski, Roberts, Gilbert, & Knight, 2004).

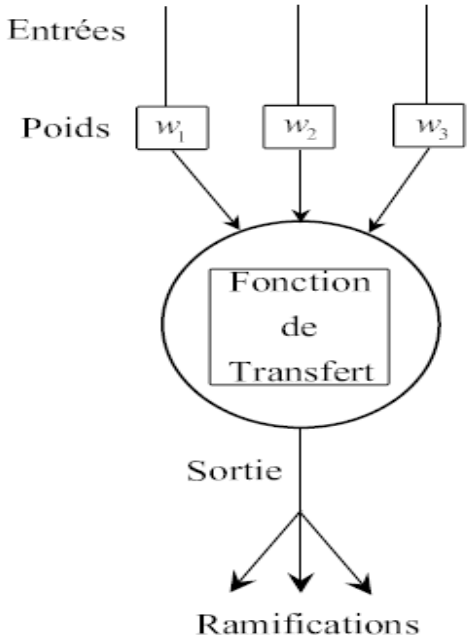
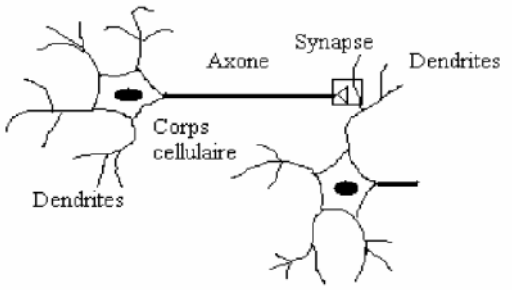
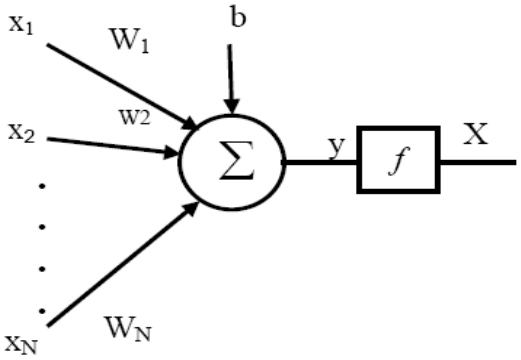


Figure II.7 Schéma d'un neurone artificiel, (Koshkina, Golunski, Roberts, Gilbert, & Knight, 2004).

B. Comparaison entre neurone biologique et neurone artificiel

La comparaison est récapitulée dans le tableau (II.1) indiqué dans la page suivante.

Tableau II.1. Comparaison entre neurone biologique et neurone artificiel, (Ziemons 2006).

Le neurone biologique	**Le neurone artificiel**
Les neurones sont les cellules nerveuses constituant le système nerveux. Chez l'être humain, on en compte environ cent milliards 10^{11}, ce qui correspond à environ 10^{15} connexions. La figure montre les éléments essentiels constituant le neurone biologique.  Les éléments constituant le neurone biologique, (Ziemons, 2006) Un neurone biologique est composé de trois parties essentielles : Le corps cellulaire effectue les transformations biochimiques nécessaires à la vie du neurone. Les dendrites forment une arborescence autour du corps cellulaire et permettent au neurone de capter les signaux qui parviennent de l'extérieur. L'axone est une fibre nerveuse qui transporte les signaux émis par le neurone, il se ramifie en extrémité là où il communique avec les autres neurones à travers des synapses**.** L'influx nerveux se propage toujours de la dendrite vers le corps cellulaire et de celui-ci vers l'axone. Chaque neurone reçoit des signaux excitateurs ou inhibiteurs par ses dendrites. Ces signaux pondérés sont combinés dans le corps cellulaire. Le potentiel résultant est comparé au seuil interne, s'il est supérieur à celui-ci, le neurone provoque l'émission dans l'axone d'un train d'impulsions vers les synapses, dans le cas contraire il reste inactif.	Un neurone artificiel est une modélisation simplifiée du neurone biologique, c'est un processeur élémentaire qui reçoit un nombre d'entrées en provenance des autres neurones ou de l'extérieur. A chacune de ces entrées est associé un poids représentant la force de la connexion. La figure montre le modèle du neurone artificiel.  Modèle du neurone artificiel, (Ziemons, 2006) La sortie du neurone est une somme pondérée de ses entrées plus un biais, multipliée par une fonction d'activation qui peut être linéaire ou non linéaire (identité, sigmoïde, tangente hyperbolique, etc.).

Un neurone k (Figure **II.8**) peut être décrit par l'ensemble des équations mathématiques suivantes: (Mujumdar 1995)

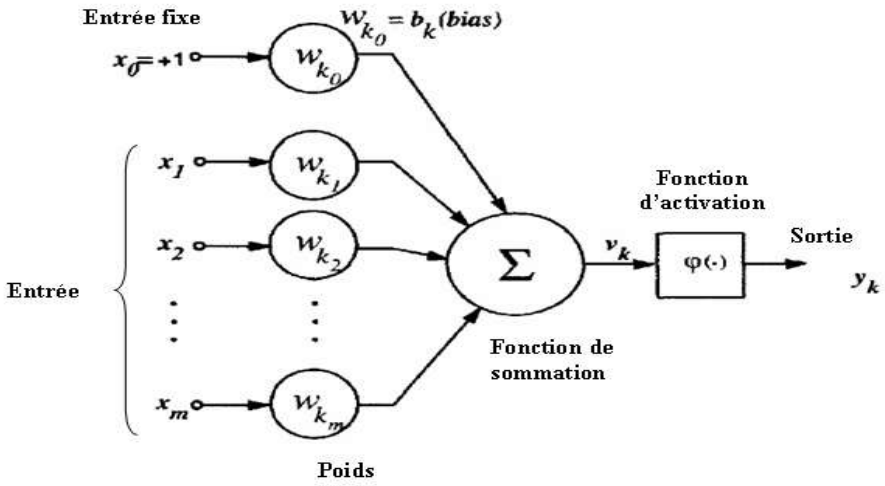


Figure II.8. Modèle non linéaire pour un neurone, (Mujumdar, 1995).

On distingue conventionnellement deux types de neurones dans un réseau :

- **Les neurones cachés**, caractérisés en ce que leurs sorties ne constituent pas les sorties du réseau, mais sont combinées par le (ou les) neurone(s) de sortie pour constituer celle(s)-ci : ils sont dits cachés parce que leur sortie n'est pas une sortie du réseau, (Oussar 1998)
- **Les neurones de sortie** combinent les sorties des neurones cachés pour constituer les sorties du réseau. Pour des réseaux destinés à la modélisation, les neurones de sortie sont généralement des "neurones linéaires" (leur fonction d'activation est l'identité) : ainsi, la sortie d'un réseau de neurones destiné à la modélisation statique de processus est une combinaison linéaire paramétrée de fonctions non linéaires paramétrées des variables, (Oussar 1998).

C. Les variantes

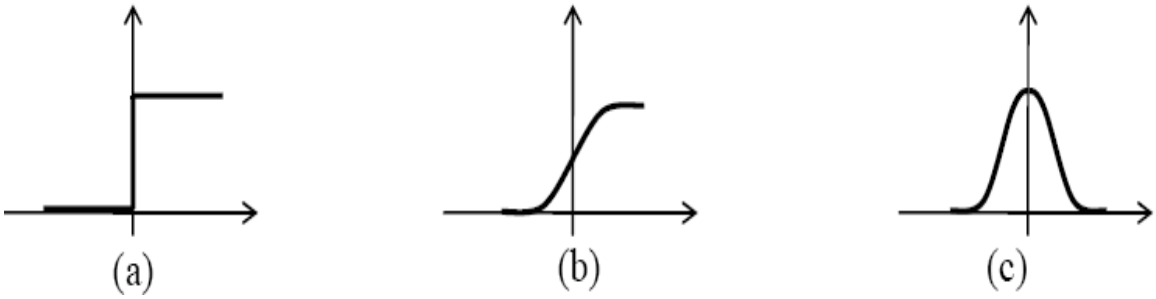


Figure II.9 : Les fonctions d'activation, (Djarah 2006).

(a) : fonction à seuil, (b) : sigmoïde, (c) : gaussienne.

Dans sa première version, le neurone formel était donc implémenté avec une fonction à seuil (a), mais de nombreuses versions existent. Ainsi le neurone de McCulloch et Pitts a été généralisé de différentes manières, en choisissant d'autres fonctions d'activation, comme des sigmoïdes (b) ou des gaussiennes (c) tel qu'il est illustré par la figure II.9.

Il est à noter que les fonctions d'activation sigmoïdes sont de loin les plus utilisées dans les réseaux de neurones artificiels, (Djarah 2006).

II.3.2. Construction d'un modèle

La construction d'un modèle implique dans un premier temps le choix des échantillons des données d'apprentissage, de test et de validation. Le choix du type de réseau intervient dans un second temps. Les quatre grandes étapes de la création d'un réseau de neurones sont détaillées par la suite (Abdallah, Laidi, and Hanini, n.d.).

a. Construction de la base de données et choix des échantillons

Le processus d'élaboration d'un réseau de neurones commence par la construction d'une base de données et le choix des échantillons. Il faut donc déterminer les grandeurs qui ont une influence significative sur le phénomène que l'on cherche à modéliser.

Cette étape est cruciale et aide à déterminer le type de réseau le plus approprié pour résoudre un problème donné. En particulier, la façon dont se présente l'échantillon conditionne le type de réseau, le nombre de cellules d'entrée et de sortie et la façon dont il faudra mener l'apprentissage, le test et la validation, (Bishop 1995).

Afin de développer une application à base de réseaux de neurones, il est nécessaire de disposer de deux bases de données, une pour effectuer l'apprentissage et l'autre pour tester le réseau obtenu et déterminer ses performances.

Pour mieux contrôler la phase d'apprentissage, il est souvent préférable de posséder une troisième base de données appelée "base de validation croisée", (Stone 1977). Les avantages liés à l'utilisation de cette troisième base de données seront exposés dans les paragraphes suivants. Notons qu'il n'y pas de règle pour déterminer ce partage d'une manière quantitative, néanmoins chaque base doit satisfaire aux contraintes de représentativité de chaque classe de données et doit généralement refléter la distribution réelle, c'est-à-dire la probabilité d'occurrence des diverses classes, (Nascimento, Giudici, and Guardani 2000).

Généralement, les bases de données subissent un prétraitement qui consiste à effectuer une normalisation appropriée tenant compte de l'amplitude des valeurs acceptées par le réseau. Les valeurs d'entrées et de sortie sont normalisées dans un intervalle spécifique afin de donner à chaque paramètre la même influence statistique. De plus, un problème additionnel peut survenir à cause d'une possible saturation de la sortie, si la somme pondérée des entrées de PMC ($\sum(w_i x_i)$) est dans la partie asymptotique de la fonction d'activation.

b. Définition de la structure du réseau

La détermination de l'architecture optimale est restée pendant longtemps un problème ouvert. Il existe actuellement diverses méthodes empiriques mettant notamment en jeu des tests statistiques pour une vaste classe de réseaux, (Puiggali and Nadeau 1995).

Comme nous l'avons mentionné, nous avons retenu le Perceptron Multicouches comme base du modèle. Nous structurons ce réseau en précisant le nombre de couches et de neurones cachés pour que le réseau soit en mesure de reproduire ce qui est déterministe dans les données.

- **Nombre de couches cachées :** Mis à part les couches d'entrée et de sortie, il faut décider du nombre de couches intermédiaires ou cachées. Sans couche cachée, le réseau n'offre que de faibles possibilités d'adaptation. Néanmoins, il a été démontré qu'un Perceptron Multicouches avec une seule couche cachée pourvue d'un nombre suffisant de neurones, peut approximer n'importe quelle fonction avec la précision souhaitée, (Hornik 1991).

- **Nombre de neurones cachées :** Chaque neurone peut prendre en compte des profils spécifiques de neurones d'entrée. Un nombre plus important permet donc de mieux "coller" aux données présentées mais diminue la capacité de généralisation du réseau. Il faut alors trouver le nombre adéquat de neurones cachés nécessaire pour obtenir une approximation satisfaisante. Le nombre de neurones cachés dépend du type de données dont on dispose. En général, ce nombre est déterminé par des règles empiriques. Suivant les auteurs, la taille de la couche cachée doit être, (Dames 2005)

- Soit égale à celle de la couche d'entrée ;
- Soit égale à 75 % de celle-ci ;
- Soit égale à la racine carrée du produit du nombre de neurones dans la couche d'entrée et de sortie.

Pour des cas plus sophistiques, la recherche consisterait soit à :

- Estimer un réseau comportant de nombreux neurones puis à le simplifier par l'analyse des multi colinéarités ou par une règle d'apprentissage éliminant les neurones inutiles ;
- Définir une architecture tenant compte de la structure des variables identifiées au préalable par une analyse en composantes principales, (Bermejo and Cabestany 2001) ;
- Augmenter progressivement la complexité du modèle à chaque itération, dite "Cascading", et réévaluer l'efficacité de généralisation à chaque addition d'un nouveau neurone, (Lewis, Gilliland E, and Bauer 1949).

c. Validation

Enfin, la dernière étape doit permettre d'estimer la qualité du réseau obtenu en lui présentant des exemples qui ne font pas partie de l'ensemble d'apprentissage. Elle permet à la fois d'apprécier les performances du système neuronal et de détecter le type de données qui pose problème. Si les performances ne sont pas satisfaisantes, il faudra, soit modifier l'architecture du réseau, soit modifier la base d'apprentissage.

II.3.3. Les différents types de RNA

On a deux types de réseaux :

- Les réseaux ‘feedforward’
- Les réseaux ‘feedback’

Pour notre étude on s’intéressera au premier type, la figure suivante représente l’organigramme d’optimisation de RNA dans notre étude.

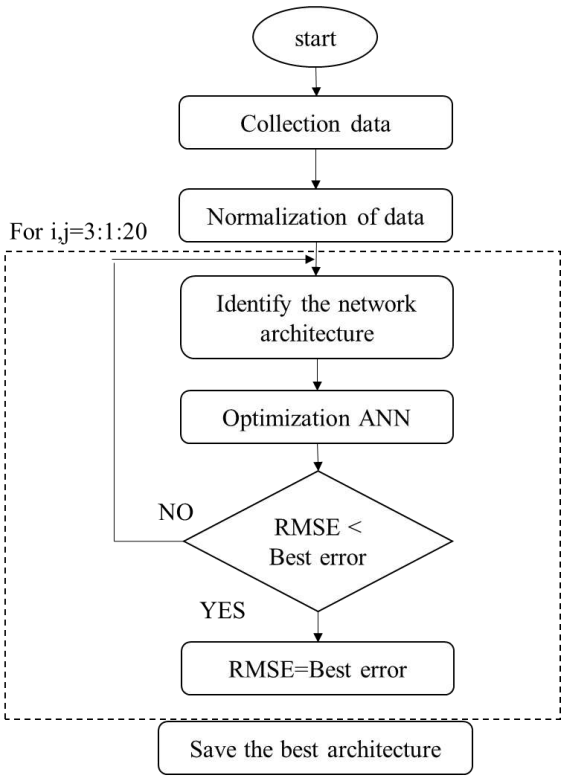


Figure II.10 : Organigramme d’optimisation de RNA (Keskes et al. 2020)

II.4. Machines à vecteur support

II.4.1. Introduction

L'algorithme des machines à vecteurs de support a été développé dans les années 90 par Vapnik. Il a initialement été développé comme un algorithme de classification binaire supervisée. Il s'avère particulièrement efficace de par le fait qu'il peut traiter des problèmes mettant en jeu de grands nombres de descripteurs, qu'il assure une solution unique (pas de problèmes de minimum local comme les réseaux de neurones) et il a fourni de bons résultats sur des problèmes réels (Li 2006).

L'algorithme sous sa forme initiale revient à chercher une frontière de décision linéaire entre deux classes, mais ce modèle peut considérablement être enrichi en se projetant dans un autre espace permettant d'augmenter la séparabilité des données. On peut alors appliquer le même algorithme dans ce nouvel espace, ce qui se traduit par une frontière de décision non linéaire dans l'espace initial. Nous reviendrons aux détails de cette méthode dans le chapitre 3 puisque

cette approche fait précisément l'objet du sujet (Mahé 2003; Gherghout and Souici-Meslati 2009).

II.4.2. SVM pour la régression

Dans leur origine, les SVMs ont été développées pour des problèmes de classification. Cependant, leur nature leur permet de résoudre également des problèmes de régression. La régression est un cas particulier de classification où les classes des exemples ne sont pas dénombrables c-à-d. continues. Le problème consiste à trouver, en utilisant $D = \{(x_1, y_1), \dots (x_n, y_n)\}$, une fonction $\hat{f}: \Re^m \rightarrow \Re$ qui rapproche le plus possible des y_i, en d'autres termes qui minimise la différence entre les $\hat{f}(x_i)$ et les y_i.

Souvent, $\hat{f}$ est considérée comme fonction linéaire : $\hat{f} = (w, x) + b$ où w est un vecteur et b est un scalaire. Le problème revient donc à trouver un hyperplan caractérisé par w^* et b^* qui minimise l'écart global entre $\hat{f}$ et les y_i (équation II.8).

$$(w^*, b^*) = argmin_{w,b} \sum_{i=1}^{n} (y_i - \langle w, x_i \rangle - b)^2 \qquad \text{(II.8)}$$

Pour résoudre ce problème, les SVMs utilisent une astuce semblable a celle utilisée en classification (Hamel 2011; Farag and Mohamed 2004; Basak, Pal, and Patranabis 2007). On propose de modéliser la fonction de régression par un hyperplan qui se situe au centre d'un hyper-tube de largeur 2ε contenant tous les exemples d'entrainement (figure III.11).

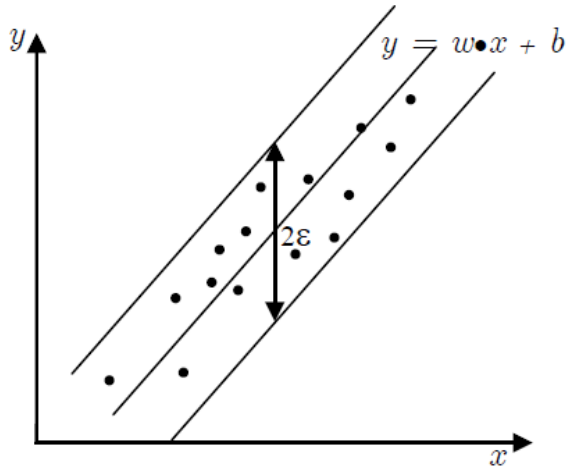


Figure II.11 : Hyper-tube modélisant la fonction de régression. (Parveen, Zaidi, and Danish 2016)

Plusieurs hyper-tubes, de largeur 2ε contenant tous les exemples d'entrainement, peuvent exister. L'hyper-tube optimal est celui qui minimise la distance entre les exemples d'entrainement et ses frontières, autrement dit, qui maximise la distance des exemples de l'hyperplan du centre (figure III.12).

La détermination de l'hyper-tube optimal est semblable à la détermination de l'hyperplan optimal de marge maximale dans le cas de classification. On doit donc rechercher un hyper-tube de marge maximale avec tous les exemples d'entrainement à l'intérieur. Par une analyse

similaire à celle du problème de classification, la solution du problème de régression est réduite à la résolution du problème dual d'optimisation quadratique de l'équation (II.9).

$$\begin{cases} Maximiser\ \alpha, \alpha' - \frac{1}{2}\sum_{i,j=1}^{n}(\alpha_i - \alpha_i')(\alpha_j - \alpha_j')\langle x_i, x_j\rangle \\ -\epsilon\sum_{i=1}^{n}(\alpha_i + \alpha_i') + \sum_{i=1}^{n} y_i(\alpha_i + \alpha_i') \\ SousContraintes \\ \sum_{i=1}^{n}(\alpha_i + \alpha_i') = 0 \\ 0 \le \alpha_i + \alpha_i' \le C \end{cases} \quad \text{(II.9)}$$

Où les α_i et les α_i' sont les coefficients des exemples respectivement au dessus et au dessous de l'hyperplan et C est un paramètre pour leur pénalisation. La fonction de sortie $\hat{f}(x_i)$ peut être donnée par l'équation (II.10).

$$\hat{f}(x) = \sum_{i=1}^{n}(\alpha_i - \alpha_i')\langle x_i, x\rangle + b \quad \text{(II.10)}$$

Où b est calculé à partir d'un exemple dont $0 < \alpha_i < C$ (vecteur support) par l'équation (II.11).

$$b = y_i - \langle w, x_i\rangle + \epsilon \quad \text{(II.11)}$$

II.4.3. Utilisation des noyaux

Parmi les motivations les plus solides du développement des machines à vecteur support pour la régression, est leur extension simple aux cas non linéaires, grâce à l'utilisation des noyaux.

En effet, d'une manière similaire au cas de classification, on fait une transformation d'espace $\emptyset$ pour se trouver toujours face à une régression linéaire. La transformation d'espace inverse $\emptyset^{-1}$, permet de retourner à l'espace d'origine après la résolution dans le nouvel espace (figure II.12).

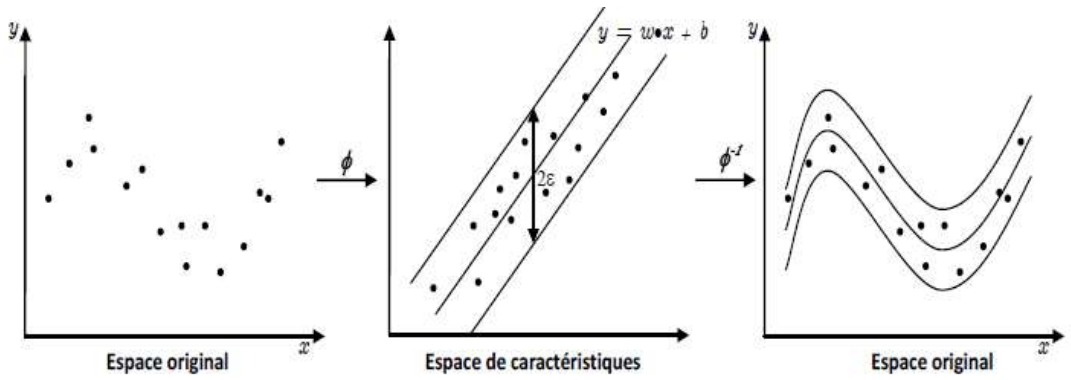


Figure II.12 : Utilisation des noyaux pour la résolution de la régression non linéaire. (Cortes and Vapnik 1995)

Comme dans le cas de classification, la transformation $\emptyset$ et son inverse sont réalisées grâce à une fonction réelle K(xi,xj) appelée Noyau (Kernel). Le produit scalaire dans les équations est remplacé par la fonction du noyau.

II.4.4. Les noyaux

Outre le passage au non linéaire, l'utilisation de noyaux permet une autre généralisation très utile dans la pratique : la définition des SVM sur des objets complexes comme des images, des graphes, des protéines où des automates pour ne citer qu'eux. Nous n'avons donc pas besoin de faire d'hypothèse sur la nature du domaine des observations X et un noyau k est défini de manière générale comme une fonction de deux variables sur $\Re$:

$$(x, x') \rightarrow \Re$$

Matrice de Gram

La matrice de Gram du noyau k (., .) pour les observations $\{x_1, \ldots, x_i, \ldots, x_n\}$ (pour tout entier n fini) est la matrice carrée K de taille n et de terme général $K_{ij} = k(x_i, x_j)$.

Noyau positif

Un noyau k est dit positif si, pour tout entier n fini et pour toutes les suite de n observations possibles $\{x_i, i = 1,..., n\}$, la matrice de Gram associée est une matrice symétrique définie positive.

L'intérêt des noyaux positifs c'est qu'il est possible de leur associer un produit scalaire. Les noyaux dits de Mercer sont des noyaux positifs définis sur un ensemble compact

Exemples de noyaux

Les noyaux positifs se divisent en deux grandes familles principales : les noyaux radiaux qui dépendent d'une distance et les noyaux projectifs qui sont définis à partir d'un produit scalaire.

Tableau II.2. Exemples de noyaux.

Type	Nom	K(s,t)
Radial	Gaussien	$\exp\left(-\frac{r^2}{\sigma}\right), r = \|s-t\|$
	Laplacien	$\exp\left(-\frac{r}{\sigma}\right)$
	Rationnel	$1 - \frac{r^2}{r^2+\sigma}$
	Loc gauss	$\max\left(0{,}1 - \frac{r}{\sigma}\right)^p \exp\left(-\frac{r^2}{\sigma}\right)$
Non Stationnaire	X^2	$\exp\left(-\frac{r}{\sigma}\right), r = \sum_k \frac{(s_k - t_k)}{s_k + t_k}$
Projectif	Polynomial	$(s^T t)^P$
	Affine	$(s^T t + \sigma)^P$
	Cosinus	$\frac{s^T t}{\|s\|\|t\|}$
	Corrélation	$\exp\left(\frac{s^T t}{\|s\|\|t\|} - \sigma\right)$

La plupart de ces noyaux dépendent d'un paramètre σ appelé "largeur de bande" dont le réglage est souvent critique pour le bon fonctionnement de la méthode

II.4.5. Implémentation des SVMs

L'implémentation des SVMs pour la classification binaire consiste à la résolution du problème dual de programmation quadratique de l'équation (II.12) pour déterminer l'hyperplan de marge maximale.

$$\begin{cases} Maximiser \sum_{i=1}^{n} \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} \alpha_i \alpha_j y_i y_j K(x_i, x_j) \\ Souscontraintes \\ \sum_{i=1}^{n} \alpha_i \, y_i = 0 \\ 0 \leq \alpha_i \leq C \end{cases} \quad \text{(II.12)}$$

Où les x_i sont les exemples d'entrainement, n leur nombre et yi = ±1 leur classe respective, les α_i les multiplicateurs de Lagrange à déterminer et K est le noyau utilisé.

La résolution de ce problème consiste à déterminer les α_i optimaux. Si le nombre d'exemples est modeste (de l'ordre de 1000), les méthodes classiques de programmation quadratique tel que les méthodes quasi-Newton (Murtagh and Saunders 1978) ou les méthodes du point intérieur (Vanderbei 1999), peuvent être utilisées. Si par contre le nombre d'exemples est important (le cas habituel), des méthodes d'optimisation sont indispensables pour résoudre le problème en un temps acceptable.

En pratique, quand *n* est élevé, deux problèmes se posent : premièrement la taille de la matrice du noyau qui devient insupportable par la mémoire principale, deuxièmement le temps de recherche des α_i optimaux est exhaustif. Pour résoudre ces problèmes, plusieurs méthodes ont été développées.

La méthode de shnuking (Osuna, Freund, and Girosi 1997), effectue l'entrainement sur un nombre limité d'exemples, choisis par une heuristique (Schölkopf, Smola, and Bach 2002; Cristianini and Shawe-Taylor 2000), puis ajoute itérativement les autres jusqu'à atteindre l'hyperplan optimal. Parmi les implémentations classiques de cette méthode on trouve le SVM light.

La méthode SMO (sequential minimal optimisation), est la méthode la plus utilisée actuellement, elle consiste à optimiser à chaque itération, deux α_i conjointement.

III.4.6. Optimisation séquentielle minimale

L'algorithme d'optimisation séquentielle optimale (SMO) a été proposé premièrement par Platt et all en 1999 (Platt 1998), c'est l'algorithme le plus utilisé actuellement pour les problèmes de grande taille. Cet algorithme pousse la décomposition des α_i son maximum : à chaque itération, uniquement deux multiplicateurs de Lagrange α_i du problème dual sont

optimisés. En effet, la première contrainte du problème de l'équation (III.12) implique que le plus petit nombre de α_i qui peuvent être optimisés conjointement est de 2. À Chaque fois qu'un multiplicateur est mis à jour, un autre multiplicateur au moins doit être ajusté afin de maintenir la contrainte satisfaite. Le point fort de l'algorithme est que l'optimisation des deux multiplicateurs choisis se fait analytiquement, ce qui réduit considérablement le temps d'entrainement. En plus, l'algorithme ne fait aucune opération matricielle et n'a pas besoin de maintenir la matrice du noyau en mémoire.

Plusieurs optimisations peuvent être ajoutées à l'algorithme pour l'accélérer davantage. Premièrement, la matrice du noyau K peut être gérée par une méthode de cache tel que LRU (least recentlyused) pour garder une simple partie de la matrice en mémoire et mettre à jour uniquement les entrées les plus anciennes. Selon (Flake and Lawrence 2000) cette technique peut garantir de trouver jusqu'à 80 % des éléments dans une cache d'une taille de 10 % de la matrice *K*.

Même pour la fonction $f(x_i)$ calculée plusieurs fois, elle peut être mise en cache aussi par un traitement pareil.

Les auteurs de (Schwenker 2001) proposent de larguer les exemples dont les multiplicateurs correspondants atteignent leurs limites supérieures ou inférieures (0 ou C), au cours de progression de l'algorithme. L'idée consiste à écarter les exemples xi dont les$\alpha_i = 0$, au cours de progression de l'algorithme puisque ce sont uniquement les exemples avec $\alpha_i \neq 0$ qui influencent la solution finale.

De la même manière l'algorithme SMO est utilisé pour implémenter la régression et la SVM mono classe, les détails de ces variantes peuvent être trouvés dans (Cristianini and Shawe-Taylor 2000; Schölkopf, Smola, and Bach 2002).

Divers packages d'implémentation du SMO peuvent être trouvés dans la littérature, particulièrement LIBSVM (Chang and Lin 2011) et SVMTORCH.

La parallélisation de l'algorithme SMO peut l'accélérer considérablement dès lors qu'il utilise lui-même une subdivision du problème dual en de plus petits problèmes. Les auteurs de (Cao et al. 2006) proposent un algorithme qui subdivise l'ensemble d'entrainement en des petites partitions traitée chacune par un processeur différent.

II.4.7. Tuning de modèle (Réglage du modèle)

L'apprentissage supervisé effectué par la méthode SVM utilise une partie de l'ensemble d'exemples d'un espace, pour calculer un modèle de décision qui sera généralisé sur l'ensemble de tous les exemples de l'espace. Il est très important d'avoir des mesures permettant de qualifier le comportement du modèle appris sur les exemples qui ne sont pas

utilisées lors de l'entrainement. Ces métriques sont calculées soit sur les exemples d'entrainement eux-mêmes ou sur des exemples réservés à l'avance pour les tests.

II.4.7. 1.Taux de reconnaissance

La métrique intuitive utilisée est la précision du modèle appelée aussi le taux de reconnaissance. Elle représente le rapport entre le nombre d'exemples correctement classés et le nombre total d'exemples testés. L'équation (III.13) donne la formule utilisée.

$$P = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} L(y_i, \hat{f}(x_i)) \qquad \text{(II.13)}$$

Avec

$$L = \begin{cases} 1 \; si \; y_i = \hat{f}(x_i) \\ 0 \; sinon \end{cases} \qquad \text{(II.14)}$$

Généralement, la précision est donnée sous forme de pourcentage ce qui nécessite de multiplier la précision de l'équation (II.14) par 100.

II.4.7. 2. Matrice de confusion

La mesure précédente donne le taux d'erreurs commises par le modèle de décision obtenu (100 – précision), mais ne donne aucune information sur la nature de ces erreurs.

Dans la plupart des cas d'application, il est très important de connaître la nature des erreurs commises. Par exemple, lors de l'utilisation d'un modèle de décision pour des objectifs médicaux, considérer un échantillon non cancéreux alors qu'il l'est, est beaucoup plus grave de considérer un échantillon cancéreux alors qu'il ne l'est pas.

Dans le cas de classification binaire, le résultat de test d'un modèle peut être une possibilité parmi quatre :

$$\begin{cases} \hat{f}(x_i) = +1 \; et y_i = +1 \; Correcte \; positive \\ \hat{f}(x_i) = +1 \; et y_i = -1 \; Fausse \; positive \\ \hat{f}(x_i) = -1 \; et y_i = -1 \; Correcte \; négative \\ \hat{f}(x_i) = -1 \; et y_i = +1 \; Fausse \; négative \end{cases} \qquad \text{(II.15)}$$

Si le modèle donne une classe positive pour un exemple d'une classe positive, on dit que c'est une classe correcte positive (CP). Si par contre l'exemple appartient à la classe négative on dit que c'est une classe fausse positive (FP). Si le modèle donne une classe négative pour un exemple d'une classe négative, le résultat est une classe correcte négative (CN), si, par contre, la classe de l'exemple est positive le résultat est qualifié de classe fausse négative (FN).

La matrice de confusion (tableau III.3) est une matrice qui contient en lignes les observations y, et en colonnes les prédictions$\hat{f}(x)$. Les éléments de la matrice représentent le nombre d'exemples correspondants à chaque cas.

Tableau II.3. Matrice de confusion pour la classification binaire.

Observation (y)	Prédictions (*f*)	
	+1	-1
+1	CP	FN
-1	FP	CN

Un modèle sans erreurs aura ses résultats concentrés sur la diagonale de sa matrice de confusion (CP et CN). Dans le cas multi classe la matrice sera plus large avec les classes possibles au lieu des deux classes +1 et -1. La précision P du modèle peut être calculée à partir de la matrice de confusion comme suit :

$$P = \frac{CP+CN}{CP+FP+CN+FN} \tag{II.16}$$

Deux autres mesures sont utilisées dans la littérature : la sensitivité Sv et la spécificité Sp. La sensitivité représente le rapport entre les observations positives correctement prédites et le nombre des observations positives, et la spécificité représente le rapport entre les observations négatives correctement prédites et le nombre total des observations négatives (équation II.17).

$$\begin{cases} S_v = \frac{CP}{CP+FN} \\ S_p = \frac{CN}{CN+FP} \end{cases} \tag{II.17}$$

Une autre métrique calculée à base de la sensitivité et la spécificité est utilisé par les auteurs de (Hoff et al. 2008). C'est la moyenne harmonique (équation II.18).

$$Moyenne\ harmonique = \frac{2\times S_v \times S_p}{S_v+S_p} \tag{II.18}$$

II.4.8. Évaluation du modèle

La qualité d'un modèle de décision obtenu par la méthode SVM dépend de plusieurs paramètres, à savoir le paramètre de pénalisation sur les multiplicateurs de Lagrange *C*, le noyau utilisé et ses paramètres (σ dans le cas des noyaux radial et projective) et les exemples utilisés pour l'entrainement (les vecteurs supports).

Le choix des valeurs de ces paramètres se fait actuellement à travers plusieurs essais et évaluation pour atteindre des performances satisfaisantes du modèle. Les paramètres (C^*, K^*, σ^*) optimaux pour un modèle donné sont les paramètres qui lui permettent de donner une précision de 100%. Cette situation serait idéale si l'ensemble des exemples représentait parfaitement l'ensemble de tous les exemples possibles. Le modèle appris peut donner une très grande précision face aux exemples d'entrainement, mais se comporte très mal avec les nouveaux exemples.

Cela représente un phénomène très connu en apprentissage qui est le sur-apprentissage ou l'apprentissage par cœur. Le sur-apprentissage donne, généralement, des modèles à faible capacité de généralisation, et par conséquent la mesure de précision n'est pas suffisante pour qualifier les performances d'un modèle. Les méthodes d'évaluation permettent de tirer des conclusions sur le comportement d'un modèle face à tout l'espace d'exemples en limitant l'influence des exemples d'entrainement et du bruit qui peut y exister (erreurs d'étiquetage, erreurs d'acquisition, ...) et leur ordre sur le modèle.

III.4.8.1. Réglage du *C* "chemin de régularisation"

Outre le choix du noyau, l'autre hyperparamètre à régler dans les SVM est le terme d'équilibrage *C*. Une méthode classique mais couteuse consiste à faire de la validation croisée sur une grille prédéfinie de valeurs de *C* candidates. Il existe une alternative particulièrement élégante : la technique du chemin de régularisation qui permet de calculer, pour un cout algorithmique analogue à celui du calcul d'une seule solution, un ensemble de solutions possibles pour un ensemble de valeurs de *C* remarquables.

En effet, la formulation duale des SVM est un programme quadratique paramétrique en fonction de *C*. Connaissant une solution pour un C_0 donnée, on peut montrer que cette solution varie linéairement lorsque *C* varie dans un voisinage de C_0. Afin d'illustrer ce fait et pour simplifier les calculs on considère le problème sans biais en posant$\lambda_0 = \frac{1}{C_0}$. La fonction cout à minimiser s'écrit :

$$J(f, \lambda_0) \sum_{i=1}^{n} h\big(y_i, f(x_i)\big) + \frac{\lambda_0}{2} \|f\|_H^2 \qquad \text{(II.19)}$$

Où $h(z) = \max(1 - z, 0)$ désigne la fonction charnière. La solution f_0 de ce problème est caractérisée par $0 \in \partial_f J(f_0)$ ou $\partial_f J(f_0)$ désigne le sou différentiel du cout au point f_0 La sous différentielle de J par rapport f dépend des trois ensembles d'indice $I_0, I_\alpha, et I_1$ et s'écrit :

$$\partial_f J(f, \lambda_0) = \left\{\sum_{i \in I_\alpha} \alpha_i y_i K(x_i, *) - \sum_{i \in I_1} y_i K(x_i, *) + \lambda_0 f(*)\right\} \qquad \text{(II.20)}$$

Avec αi ∈] − 1, 0[, le sou différentiel de la fonction h(z) au point z= 1. On considère maintenant λ_n un élément du voisinage de λ_0 pour lequel les ensembles $I_0, I_\alpha, and I_C$demeurent inchangés à l'optimum. En particulier aux points $x_j, j \in I_\alpha\big(f_0(x_i) = y_j\big)$: $\partial_f J(f)(x_i) = 0$. En écrivant ces équations puis en en faisant la différence on obtient :

$$\sum_{i \in I_\alpha} \alpha_{i0} y_i K\big(x_i, x_j\big) = \sum_{i \in I_1} y_i K\big(x_i, x_j\big) - \lambda_0 y_i \qquad \text{(II.21)}$$

$$\sum_{i \in I_\alpha} \alpha_{in} y_i K\big(x_i, x_j\big) = \sum_{i \in I_1} y_i K\big(x_i, x_j\big) - \lambda_n y_i \qquad \text{(II.22)}$$

$$G(\alpha_n - \alpha_0) = (\lambda_0 - \lambda_n)y \text{ Avec } G_{ij} = y_i K(x_i, x_j) \quad \text{(II.23)}$$

Cette dernière équation nous permet de faire apparaître l'évolution linéaire de la solution lorsque λ varie puisque

$$\alpha_n = \alpha_0 + (\lambda_0 - \lambda_n)d \text{ Avec } d = G^{-1}y \quad \text{(II.24)}$$

Pour une valeur critique de λ les ensembles $I_0, I_\alpha et\ I_1$ changent, la matrice G change aussi ainsi que le vecteur d.

L'ensemble de toutes les valeurs critiques de λ et les solutions α associées forment un chemin de régularisation que l'on peut initialiser pour des valeurs très grandes de λ avec tous les points lorsque les deux classes sont équilibrées et qui évolue lorsque λ décroît en éliminant ou échangeant des exemples, la figure suivante représente l'organigramme de l'algorithme d'optimisation par la méthode de libellule de la machine à vecteur de support(Keskes et al. 2020; Mohammed, Tarek, and Musirin 2018).

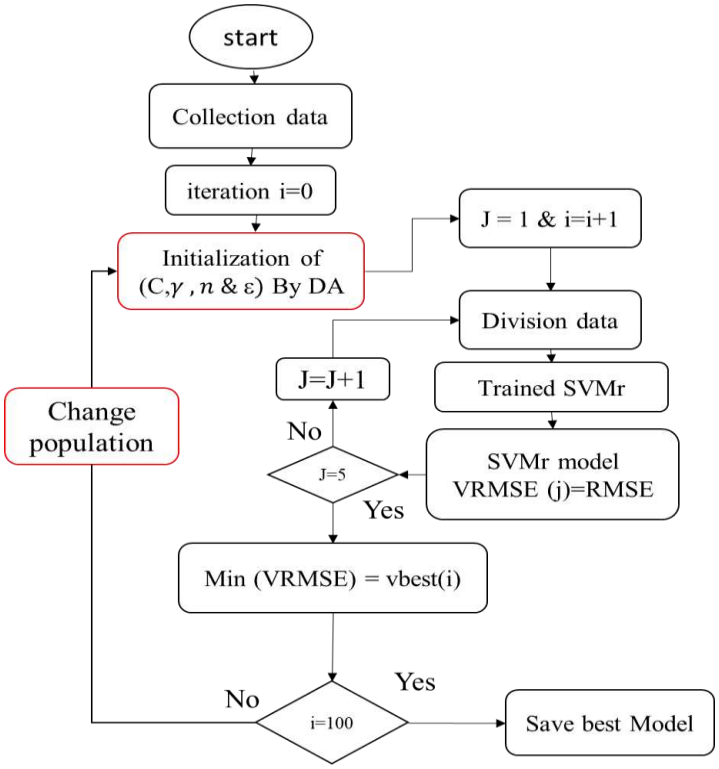


Figure II.13 : Organigramme d'optimisation de SVM coupler avec algorithme de libellule

II.B Conclusion

Tout au long de ce chapitre, nous avons donné des informations sur quelques méthodes de modélisations d'une façon générale.

Premièrement nous avons défini le plan d'expériences, par une suite d'essais rigoureusement organisés, afin de déterminer avec un minimum d'essais et un maximum de précision, l'influence respective des différents paramètres de conception ou de fabrication d'un produit, afin d'en optimiser les performances et le coût.

Ensuite on a introduit les algorithmes génétiques, afin de permettre la résolution de problème d'optimisation. Et en fin les réseaux de neurones qui sont généralement optimisés par des méthodes d'apprentissage de type probabiliste, en particulier bayésien. Ils sont placés d'une part dans la famille des applications statistique.

Chapitre III

Etude et Modélisation de la cinétique de séchage de quelques poudres pharmaceutiques

III.A. Etude fondamentale sur quelques poudres pharmaceutiques

III.A.1. Caractéristiques de la poudre

Il faut signaler que la tendance à motter que la poudre humide possède rend sa caractérisation impossible. C'est pourquoi nous nous contenterons dans ce paragraphe de présenter les caractéristiques des produits secs avant humidification et après séchage.

III.A.1.1. Masse volumique

Nous avons déterminé la masse volumique des poudres de différentes granulométries avec un pycnomètre. Chaque poudre est introduite dans son solvant adéquat, c'est-à-dire, nous devons utiliser le liquide dont lequel la poudre est soluble.

Nous avons soigneusement déterminé la masse volumique par référence à celle de l'eau pure à 25ºC. Les résultats sont présentés dans le tableau III.A.1, (Abada, 2009)

Tableau III.A.1. Masses volumiques des cinq poudres pour différentes granulométries,

dp (µm)	**Masse volumique ($kg\ m^{-3}$)**				
	Oxytetracycline	**Pleuromitiline**	**Pénicilline G. Na stérile**	**Pénicilline G.K**	**Oxacilline Na stérile**
150	1599.44	1578.12	1605.88	1633.09	1588.43
500	1576.22	1538.09	1598.01	1599.38	1545.11
710	1523.88	1529.48	1577.92	1580.99	1511.09

Les résultats expérimentaux montrent que la masse volumique est indépendante de la taille des particules.

III.A.1.2. Distribution granulométrique

La méthode choisie pour la détermination de la taille des particules des poudres est le tamisage à sec car elle permet la séparation des tranches granulométriques.

Cette distribution est caractérisée par un diamètre moyen mesuré L_{50} et un diamètre moyen calculé d_{ms}, ces caractéristiques peuvent être importantes pour le produit fini du point de vue industriel, dans notre cas la distribution granulométrique a été faite au niveau du laboratoire de développement au Complexe Antibiotical de "SAIDAL" et cela sur un choix de cinq poudres " :

- Oxacilline sodique stérile ;
- Pénicilline G sodique stérile ;
- Oxytetracycline ;

- Pleuromitiline ;
- Pénicilline G potassique,

Tableau III.A.2. Caractéristiques des distributions granulométriques,

	d_{ms} (μm)	Type de distribution
Oxacilline sodique stérile	335	Bimodale
Pénicilline G sodique stérile	335	Bimodale
Oxytetracycline	180	Unimodale
Pleuromitiline	410	Bimodale
Pénicilline G potassique	335	Bimodale

III.A.2. Etapes de fabrications des produits retenus pour le séchage

III.A.2.1. Séchage conductif (séchage sous vide)

Lors du séchage par contact, on distingue trois grandes modes de transmissions de la chaleur de la paroi chaude vers le lit :

- La conduction à travers le lit des particules solides ;
- La convection naturelle ou forcée de la vapeur à l'intérieur ou à la surface du lit ;
- Le rayonnement ;
- Le transfert de matière quant à lui est principalement dû à :
- La diffusion interne de l'humidité dans la particule ;
- La diffusion de la vapeur dans la couche de solide ;
- Le transport de la vapeur de la surface du lit vers le ciel gazeux, (Farges, 1996).

Notons que l'intensité des transferts dépend du mouvement des particules solides qui lui-même est fonction du type de séchoir utilisé.

La compréhension des phénomènes mis en jeu lors du séchage conductif nécessite donc des connaissances de base sur le mouvement du solide, sur les transferts de chaleur entre un lit de solide et son environnement ainsi que sur les différents phénomènes de transfert de matière à l'échelle locale et à l'échelle globale, (Farges, 1996). Les phénomènes intervenant dans le séchage conductif (déjà mentionnée dans le chapitre I).

Tout d'abord nous devons décrire le processus de fabrication des trois produits qui seront séchés par le séchage conductif.

III.A.2.1.1. Fabrication de l'Oxacilline sodique stérile

III.A.2.1.1.1. Propriétés physico-chimiques

Les principales propriétés physico-chimiques sont résumées dans le tableau III.A.3,

Tableau III.A.3. Tableau récapitulatif de la spécification et des propriétés physiques de *l'Oxacilline sodique stérile*, (Abada, 2009)

Tests	**Spécification**
Aspect	Poudre blanche, fine, cristalline, inodore ou avec une légère odeur
Formule chimique	$C_{19}H_{18}N_3NaO_5S.H_2O$
Masse molaire, (g/mol)	441.43
Identification par HPLC	Même temps de référence que celui de l'étalon de référence
Identification par réaction de sodium	Test concluant
Cristallinité	Cristalline
pH (solution aqueuse a 3 %)	4.5 à 8.5
Humidité	3.5 à 5 %
Dosage (HPLC)	(815 à 950) µg/g en Oxacilline
Solubilité dans l'eau, méthanol	Facilement soluble
Solubilité dans l'éthanol, chloroforme, pyridine et l'acétate de méthyle	Peu soluble
Solubilité dans l'acétate d'éthyle, éther	Insoluble

III.A.2.1.1.2. Processus de production

Le processus de production est schématisé dans l'organigramme de la figure III.A.1,

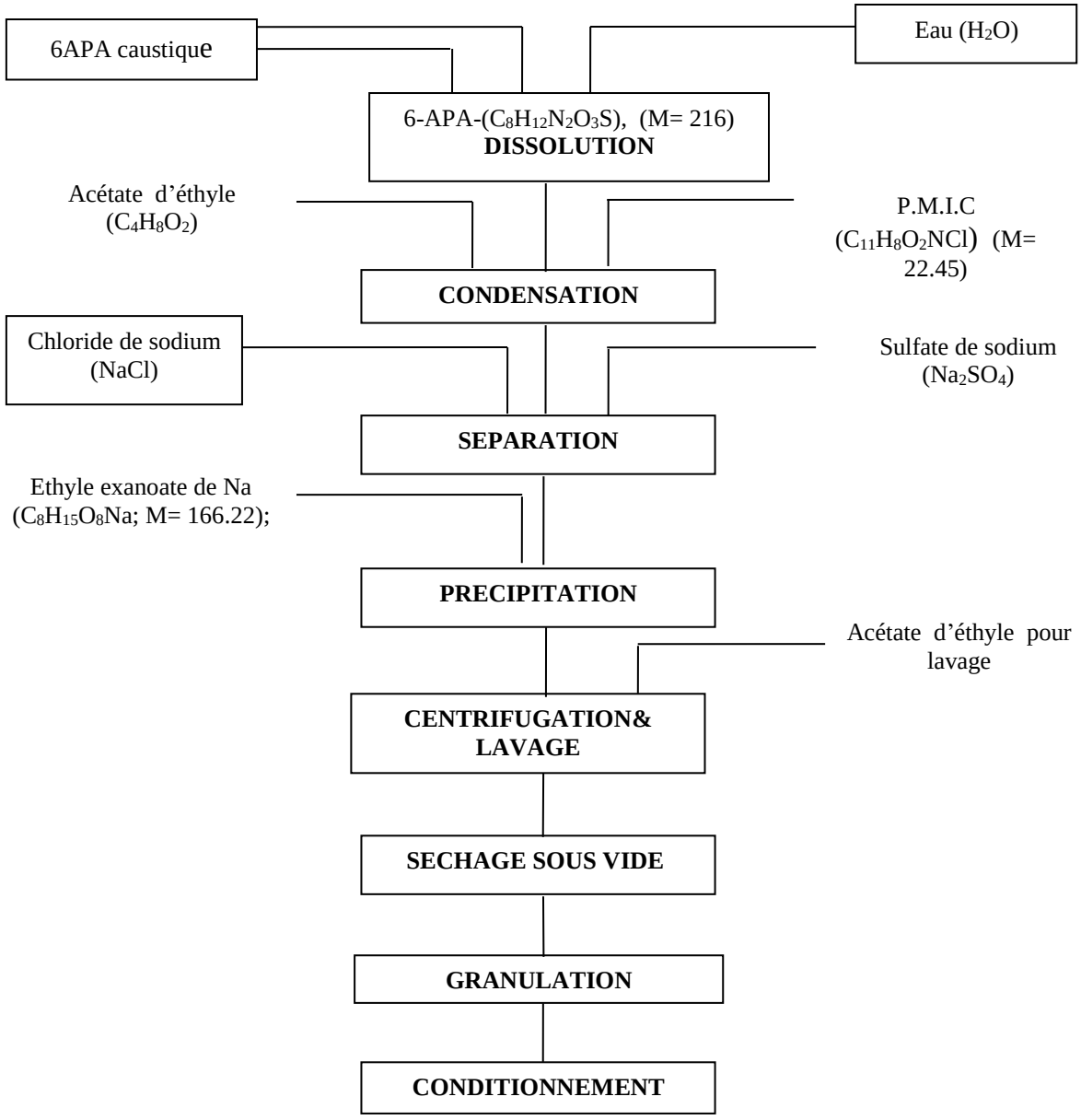


Figure III.A.1. Schéma synoptique des phases de fabrication de l'Oxacilline sodique stérile.

(Pharmacopia Ero 2017)

III.A.2.1.2. Fabrication de la pénicilline G potassique

III.A.2.1.2.1. Processus de production

La fabrication de la *Pénicilline G potassique*, qui est destinée à une administration par voie orale, est réalisée par voie de synthèse en utilisant le procédé du séchage sous vide.

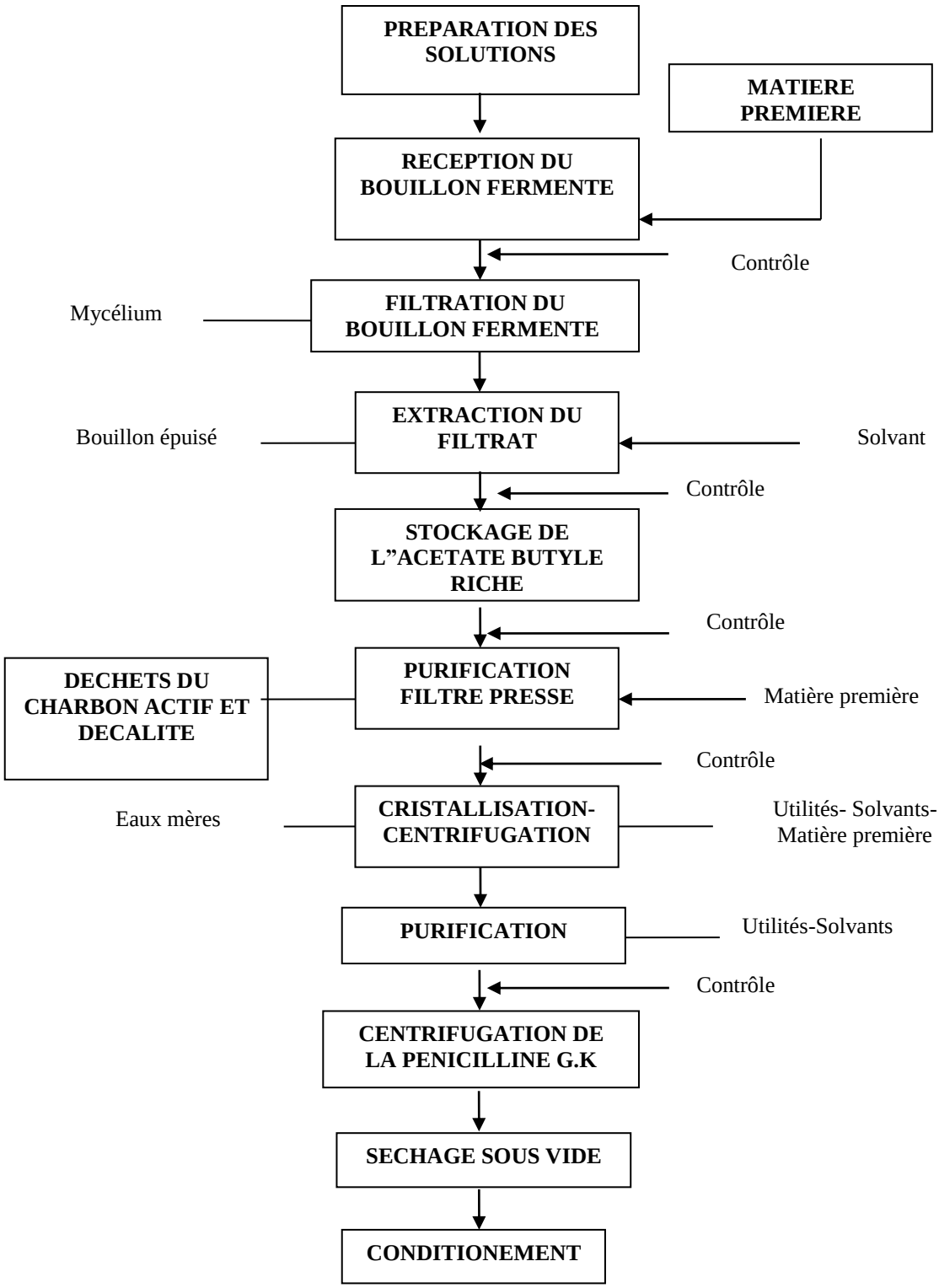


Figure III.A.2. Schéma synoptique des phases de fabrication de la *Pénicilline G.K* (Pharmacopée Euro 2017)

III.A.2.1.2.2. Propriétés physiques

Les principales propriétés physico-chimiques sont résumées dans le tableau III.A.4.

Tableau III.A.4. Tableau récapitulatif de la spécification et des propriétés physiques de la *Pénicilline G.K*, (Pharmacopée Euro 2017)

Tests	Spécification
Aspect	Poudre blanche cristalline
Formule chimique	$C_{16}H_{17}KN_2O_4S$
Masse molaire, (g/mol)	372.48
Identification IR	Identique à l'étalon de référence
Cristallinité	Cristalline
PH	5 à 7.5
Perte en poids	Pas plus de 1%
Teneur en eau	< 0.5%
Solubilité dans "eau	Très soluble
Solubilité dans l'alcool	Peu soluble

III.A.2.1.3. Fabrication de la pénicilline G sodique stérile

III.A.2.1.3.1. Propriétés physiques

Les principales propriétés physico-chimiques sont résumées dans le tableau III.A.5,

Tableau III.A.5. Tableau récapitulatif de la spécification et des propriétés physiques de la *Pénicilline G sodique stérile*, (Pharmacopée Euro 2017)

Tests	Spécification
Aspect	Poudre blanche ou sensiblement blanche, cristalline, de faible odeur
Formule chimique	$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$
Masse molaire, (g/mol)	356.37
Solubilité dans l'eau	Très soluble
Solubilité dans l'alcool	Peu soluble
Solubilité dans l'éther, les huiles grasses	Pratiquement insoluble
Solubilité dans la paraffine liquide	Pratiquement insoluble
Identification par spectre IR	Spectre identification a celui de l'étalon de référence
Identification par réaction de sodium	Très répondant
Cristallinité	Cristalline
Teneur en eau	< 0.5%

III.A.2.1.3.2. Processus de production

La fabrication de la *Pénicilline G sodique stérile* est réalisée par voie de synthèse en utilisant le procédé du séchage sous vide.

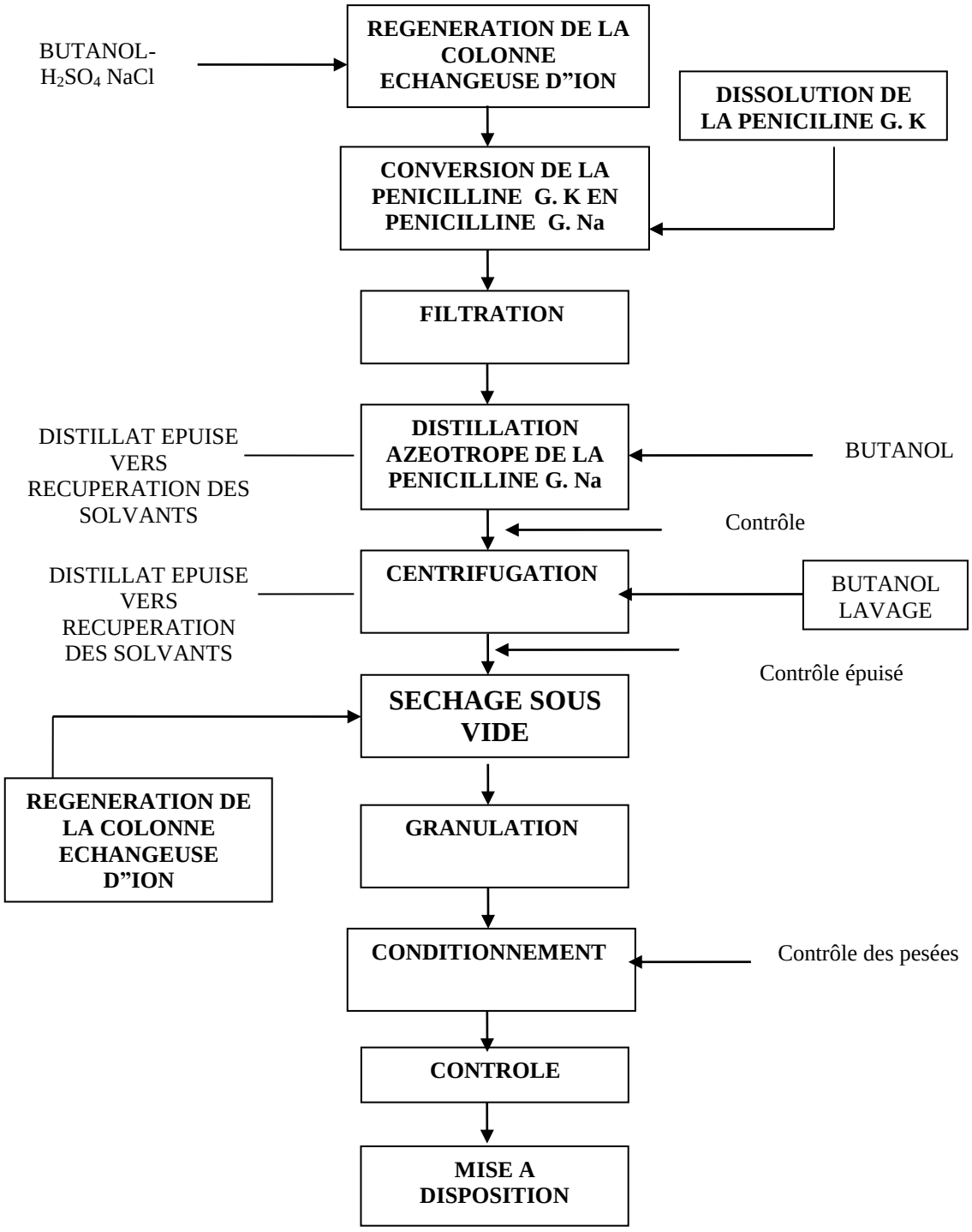


Figure III.A.3. Schéma synoptique des phases de fabrication de la *Pénicilline G Sodique stérile*. (Pharmacopée Euro 2017)

III.A.2.2. Séchage convectif (en lit fluidisé)

De nombreux articles abordent les aspects expérimentaux du séchage en lit fluidisé. On peut a priori, distinguer quatre facteurs affectant directement la cinétique de séchage :

- La hauteur de la couche ; la vitesse du gaz ; la taille des particules; la température de l'air de séchage.

Avant d'entamer ces aspects expérimentaux, nous devons tout d'abord décrire aussi le processus de fabrication des produits suants :

III.A.2.2.1. Fabrication de l'Oxytetracycline

III.A.2.2.1.1. Processus de fabrication

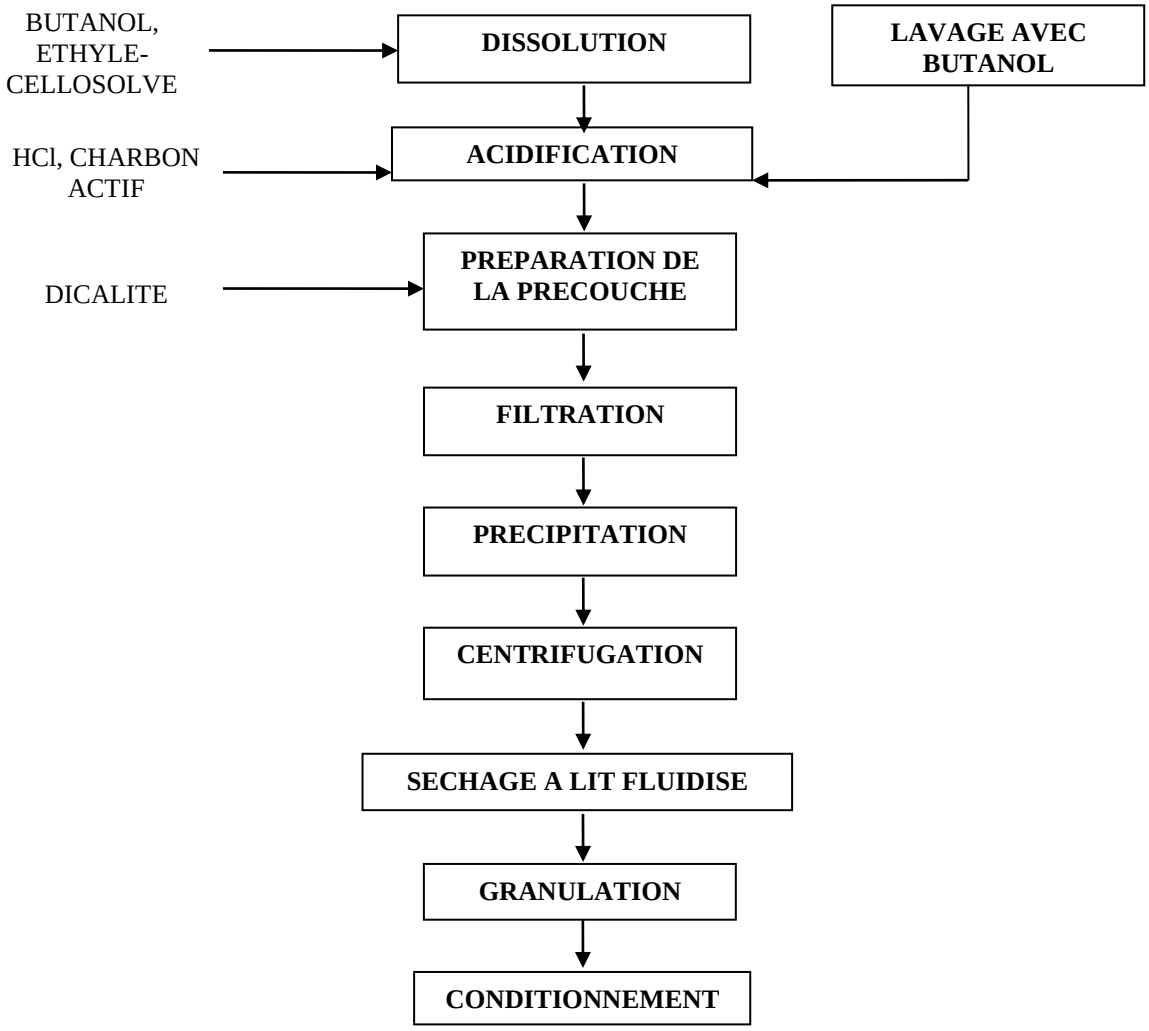


Figure III.A.4. Schéma synoptique des phases de fabrication de l'*Oxytetracycline*.

(Pharmacopée Euro 2017)

III.A.2.2.1.2. Propriétés physico-chimiques

Les principales propriétés physico-chimiques sont résumées dans le tableau III.A.6,

Tableau III.A.6. Tableau récapitulatif de la spécification et des propriétés physiques de *l'Oxytetracycline*. (Pharmacopée Euro 2017)

Tests	Spécification
Aspect	Poudre jaune cristalline inodore hygroscopique
Formule chimique	$C_{22}H_{24}N_2O_9HCl$
Masse molaire, (g/mol)	496.9
Solubilité dans l'eau	Facilement soluble, mais des cristaux d'Oxytetracycline base peuvent être séparés par hydrolyse partiel de l'Oxytetracycline
Solubilité dans l'alcool	Peu soluble
Solubilité dans le chloroforme, éther	Pratiquement insoluble
Identification par Absorbance dans l'UV	Absorption a 353 nm : 88.2% à 96.8% sba par rapport au standard de référence
Identification par Colorimétrie	Une coloration rouge-brillant se produit
Teneur en eau <2%	< 2%
Cristallinité	Cristalline

III.A.2.2.2. Fabrication de la Pleuromitiline

III.A.2.2.2.1. Processus de production

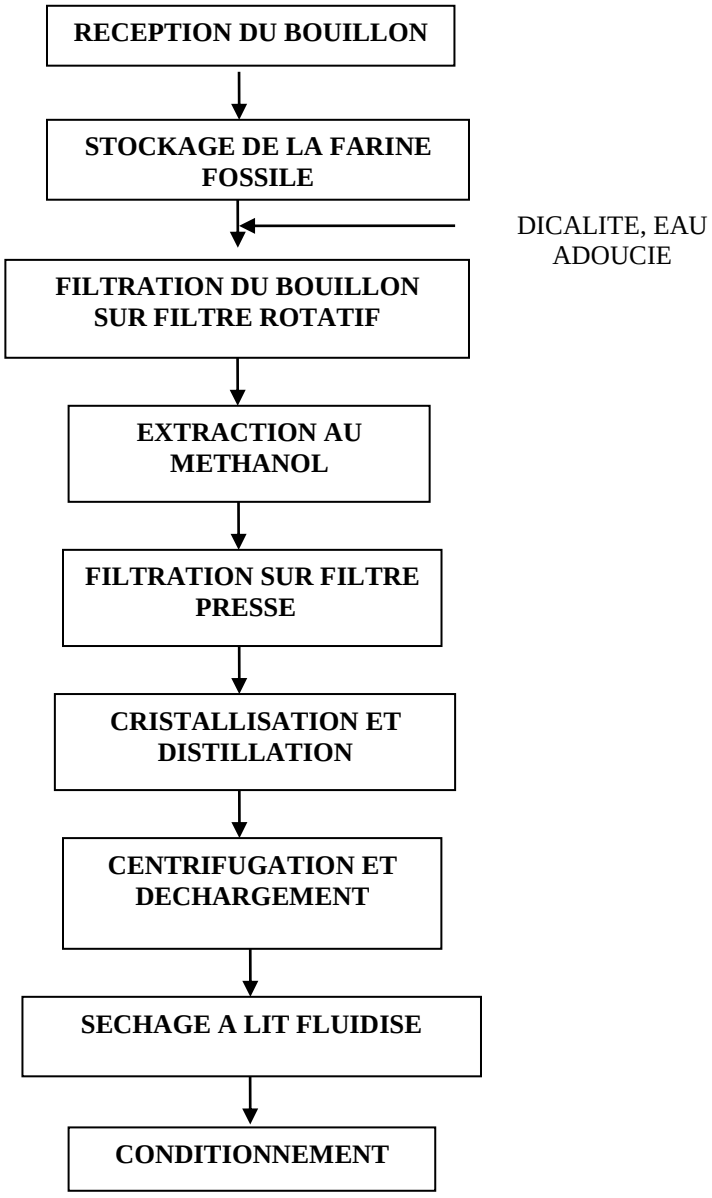


Figure III.A.5. Schéma synoptique des phases de fabrication de la *Pleuromitiline*, (Pharmacopée Euro 2017)

III.A.2.2.2.2. Propriétés physico-chimiques

Tableau III.A.7. Tableau récapitulatif de la spécification et des propriétés physiques de la *Pleuromitiline.* (Pharmacopée Euro 2017)

Tests	Spécification
Aspect	Poudre blanche, a légèrement jaune
Solubilité dans l'acétone, éthanol, méthanol, éthyle acétate	Peu soluble
Identification par HPLC	Temps de rétention identique correspondant à celui de l'étalon
Identification par CCM	Tâche principale correspondant à celle de l'étalon
Clarté et degré d'opalescence	Opalescence moins importante que celle de la solution témoin
Dosage par HPLC	≥ 92%
Perte en poids	≤ à 2%
Teneur en eau	≤ à 2%

III.B Modélisation de la cinétique de séchage de quelques poudres pharmaceutiques.

III.B.1. Introduction

L'objectif principal de ce chapitre est l'utilisation des réseaux de neurones pour l'étude des cinétiques de séchage de cinq poudres en lit fluidisé, en sous vide et en étuve puis de faire une comparaison entre les trois modes de séchage.

Ce chapitre est divisé en deux parties : Dans la première partie ; on s'intéressera à la modélisation des cinétiques de séchage des poudres. Dans la deuxième partie on étudiera la traçabilité du réseau de neurones. Enfin on conclura ce chapitre en analysant et interprétant les différents résultats obtenus.

III.B.2. Méthodologie de calcul

La méthodologie adoptée peut être schématisée conformément à l'organigramme de la figure III.1 et qui comporte les étapes suivantes :

III.B.2.1. Base de données

L'élaboration d'une base de données est une phase décisive dans la conception d'un modèle neuronal. Elle doit être exécutée avec la plus grande précaution car toute erreur à ce stade va connaître des influences importantes tant sur la convergence du modèle que sur la généralisation.

Dans le but de constituer une base de données fiable et représentative, nous avons suivi une méthodologie, inspirée de l'étude bibliographique, qui revêt les étapes suivantes :

- Sélection des entrées du modèle neuronal,
- Collecte des données,
- Mise en forme des données,
- Normalisation des données.

III.B.2.1.1. Sélection des entrées et des sorties du modèle neuronal

La sélection des entrées consiste à déterminer les variables pertinentes par rapport à la grandeur à modéliser. Elle vise deux points essentiels :

- Réduction de la dimension de l'espace de représentation des variables du modèle,
- Élimination des entrées qui n'ont pas ou peu d'influence sur la sortie.

Il est important de mentionner que chaque ajout d'une variable encombre le modèle et entraîne une multiplication des paramètres du réseau. Raison pour laquelle, la représentation des entrées doit contenir tous les facteurs pertinents par rapport à la grandeur à modéliser, mais seulement ceux-ci.

Dans notre cas, on a regroupé les données à partir des résultats expérimentaux, (Abada, 2009)

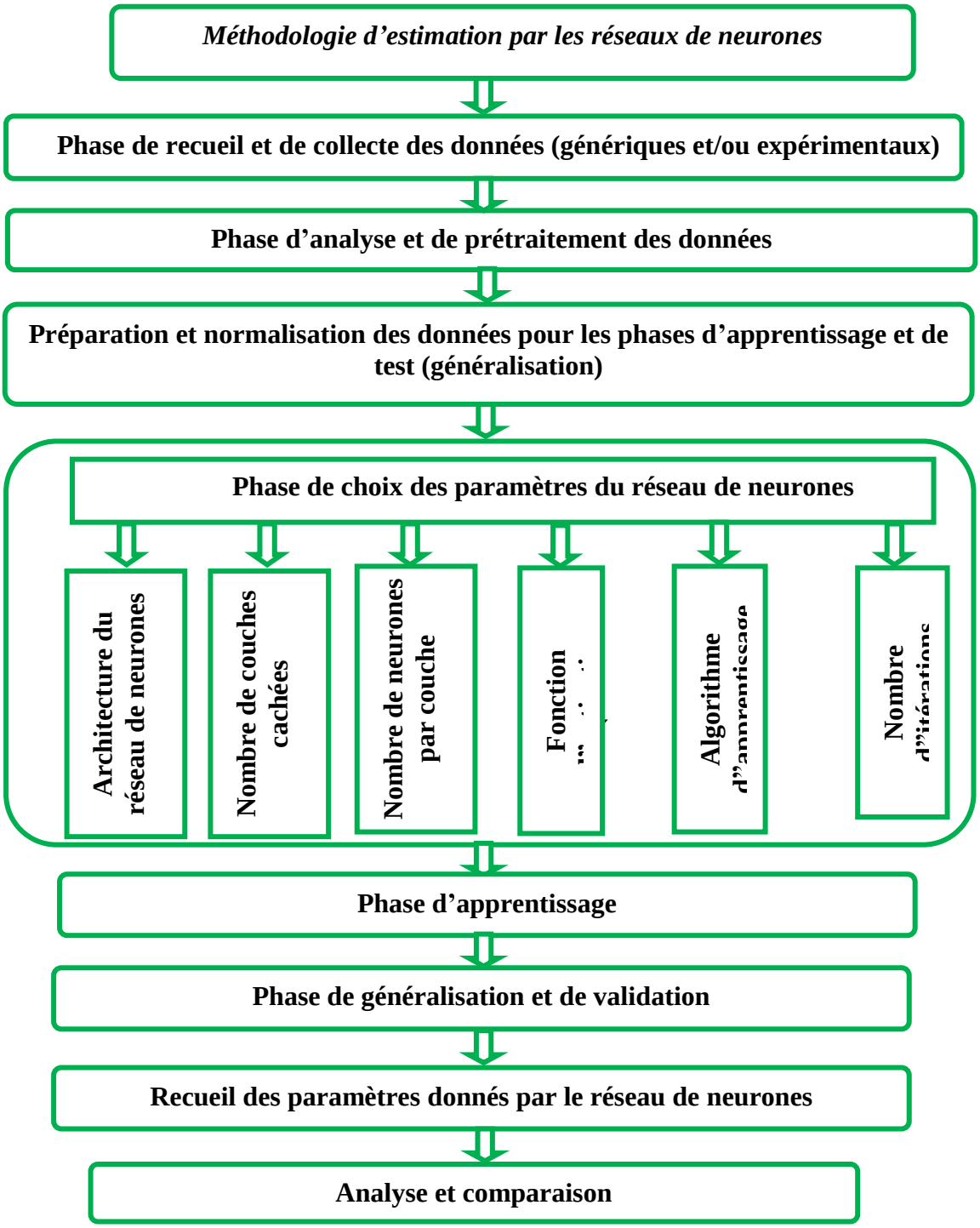


Figure III.B.1. Méthodologie de calcul de la teneur en eau par les réseaux de neurones artificiels.(Si-Moussa, Hanini, Derriche, Bouhedda, & Bouzidi, 2008)

Dans notre cas, on a choisi comme :

- **Entrées**

  En général les paramètres influents sur le séchage qui ont été étudié sont :

- **La teneur en eau initiale X_0 (%) :** La teneur en eau initiale des particules est un paramètre ambigu du fait qu'elle ne peut pas être considérée comme un paramètre indépendant.
- **Le temps t (min) :** qui est le temps nécessaire pour le séchage
- **La température de l'air T_{air} (°C) ;**
- **La masse volumique ρ (Kg/m^3) ;**
- **La masse m (g) :** c'est la masse des poudres introduite dans le séchoir.
- **La vitesse de l'air U_{air} (m/s) :** Dans le cas du séchage en lit fluidisé, la vitesse de l'agent fluidisant peut avoir une influence sur la cinétique de déshydratation suivant la nature du solide à sécher.
- **La taille des particules d_p (µm) ;**
- **La température du caloporteur T (°C) ;**
- **La vitesse d'agitation ω (tr/min) ;**
- **La pression P (cm. Hg) ;**

En outre chaque mode de séchage a des paramètres plus au moins influents :

III.B.2.1.1.1. Sélection des entrées pour le séchage à lit fluidisé

Parmi les paramètres dont peut dépendre la cinétique de séchage en lit fluidisé, nous avons choisi d'étudier l'influence de la teneur en eau initiale de la poudre, de la température de l'air, de la vitesse de l'air, et pour cela, nous devons présenter l'influence de chaque paramètre pour les poudres à sécher.

Tableau III.B.1. Liste des entrées pour le séchage à lit fluidisé.

	Entrées				
Influence de la teneur en eau initiale	$t_{(min)}$	$T_{(°C)}$	ρ (Kg/m3)	$X_{0(\%)}$	_____
Influence de la température de l'air	$t_{(min)}$	$T_{air(°C)}$	ρ (Kg/m3)	$X_{0(\%)}$	_____
Influence de la vitesse de l'air	$t_{(min)}$	$T_{(°C)}$	ρ (Kg/m3)	$X_{0(\%)}$	U_{air} (m/s)

III.B.2.1.1.2. Sélection des entrées pour le séchage en sous vide

L'objectif de cette partie est d'étudier l'influence de quelques paramètres tels que la teneur en eau initiale, la température, la pression et la vitesse d'agitation etc., sur la cinétique de séchage, afin de déterminer les meilleurs paramètres de séchage.

Tableau III.B.2. Liste des entrées pour le séchage en sous vide.

	Entrées				
Influence de la température du caloporteur	t(min)	T_{calo}(°C)	ρ (Kg/m3)	$X_{0(\%)}$	_____
Influence de la vitesse d'agitation	t(min)	T(°C)	ρ (Kg/m3)	$X_{0(\%)}$	ω (tr/min)
Influence de la pression	t(min)	T(°C)	ρ (Kg/m3)	$X_{0(\%)}$	P (cm.Hg)

III.B.2.1.1.3. Sélection des entrées pour le séchage à étuve sous vide

Pour ce mode de séchage, nous avons étudié les facteurs affectant directement la cinétique de séchage.

Tableau III.B.3. Liste des entrées pour le séchage à étuve sous vide.

	Entrées				
Influence de la teneur en eau initiale	t(min)	T(°C)	ρ (Kg/m3)	$X_{0(\%)}$	_____
Influence de la masse	t(min)	T(°C)	ρ (Kg/m3)	$X_{0(\%)}$	m_0(g)
Influence de la taille des particules	t(min)	T(°C)	ρ (Kg/m3)	$X_{0(\%)}$	d_p (µm)

- **Sorties**
- **La teneur en eau X (%) : L**e paramètre qui nous renseigne sur l'efficacité ou le rendement du séchage est la teneur en eau, c'est ce paramètre que nous avons choisis comme sortie pour les trois types de séchage.

III.B.2.1.2. Préparation de la base de données

La base de données ainsi obtenue est représentée par une matrice rectangulaire qui peut être divisée suivant chaque mode de séchage et chaque paramètre étudié en :

Tableau III.B.4. Dimensions de la matrice des entrées et la matrice des sorties.

Type de séchage	Paramètres étudiés	Dimension de la matrice de la base des entrées	Dimension de la matrice de la base des sorties
Lit fluidisé	X_0	[135,4]	[135,1]
	T_{air}	[126,4]	[126,1]
	U_{air}	[60,5]	[60,1]
Sous vide	T_{calo}	[40,4]	[40,1]
	ω	[32,5]	[32,1]
	P	[48,5]	[48,1]
Etuve sous vide	X_0	[369,4]	[369,1]
	m	[246,5]	[246,1]
	d_p	[246,5]	[246,1]

III.B.2.1.3. Mise en forme des données

Dans cette étape les données sont subdivisées en deux sous-ensembles :

- Un ensemble pour l'apprentissage ;
- Un ensemble pour la phase de validation.

L'échantillonnage des deux sous-ensembles est fait de façon à refléter parfaitement la base de données de départ, C'est-à-dire, on choisit toujours, à partir du tableau des données, deux valeurs pour l'apprentissage et la troisième valeur pour la validation selon le schéma illustratif de la figure III.B.2.

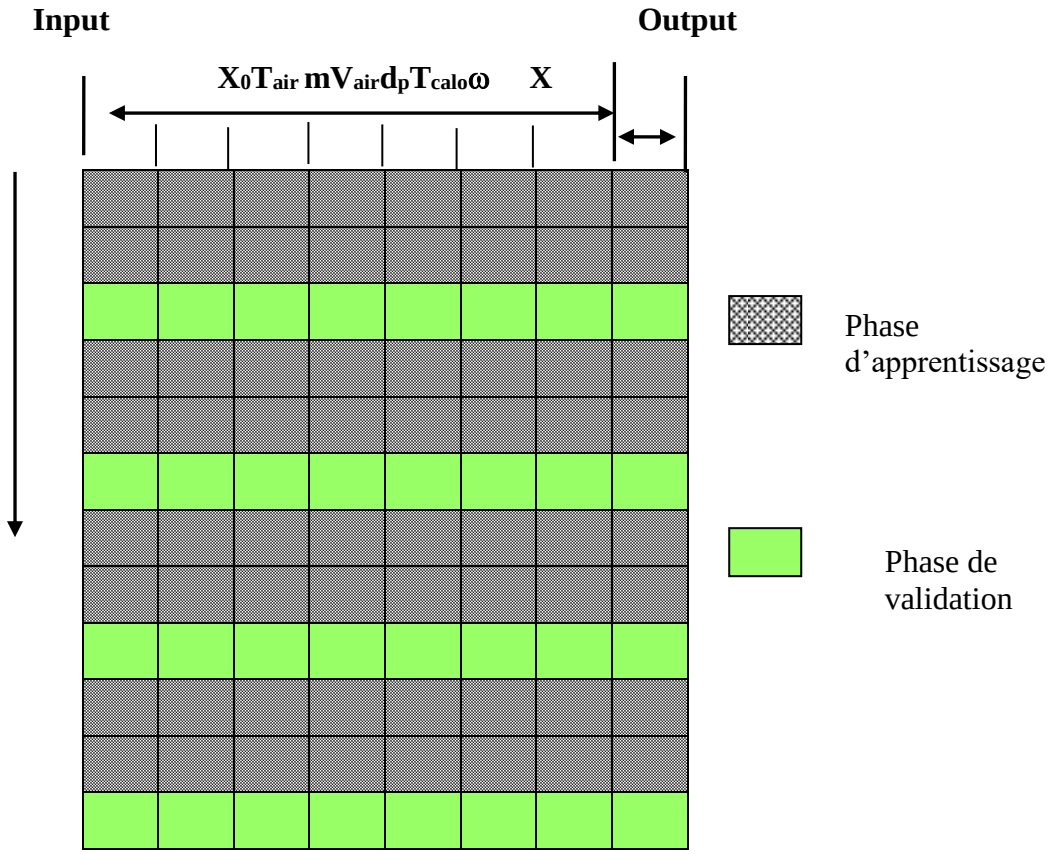


Figure III.B.2. Illustration de la phase d'apprentissage et de validation. (Benimam, Si-Moussa, Laidi, & Hanini, 2019)

III.B.2.1.4. Normalisation des données

La normalisation est une étape importante dans le processus de l'élaboration des données. Elle devient dans la plupart des cas, une exigence pour les matrices des inputs, du fait qu'on utilise souvent des fonctions de transfert bornées de type sigmoïdes dans les modélisations statiques.

Dans notre travail, on a utilisé la base de données qui est représentés comme l'indique le tableau précédent. Les valeurs numériques ont été normalisées afin d'améliorer l'optimisation.

La normalisation se fait par ligne par la méthode des min et des max : "code premnmx en Matlab" illustrée par l'équation suivante :

$$x_{in} = \frac{2\{x_i - \min(x_i)\}}{\{\max(x_i) - \min(x_i)\}} - 1 \qquad \text{III.B.1}$$

III.B.2.1.5. Conception du modèle neuronal

La conception d'un modèle neuronal consiste à faire une étude d'évaluation des éléments constitutifs du réseau en fonction de la performance de modélisation souhaitée. Elle vise à fixer les éléments suivants :

1. Le type du réseau,
2. Le nombre de couches cachées,
3. Le nombre de neurones dans les couches,
4. La fonction de transfert des neurones,
5. L'algorithme d'apprentissage,
6. Le nombre d'itérations (cycles).

La structure de base retenue est un perceptron multicouche à trois couches : une couche d'entrée, une couche cachée, une couche de sortie (Figure III.B.3). Le tableau III.B.5 récapitule les différents éléments structurels du réseau de neurones optimal utilisé dans la modélisation de la cinétique de séchage des poudres pharmaceutiques.

Tableau III.B.5. Structure du RNSO utilisé dans la modélisation de la cinétique de séchage.

Type du réseau	Couche d'entrée	Couche cachée		Couche de sortie		Algorithme d'apprentissage
	Nombre de neurones	Nombre de neurones	Fonction d'activation	Nombre de neurones	Fonction d'activation	
RNS MLP	(4 ou 5)	20	Tangente Sigmoïde "tansig"	1	Identité "purelin"	Levenberg-Marquardt LM

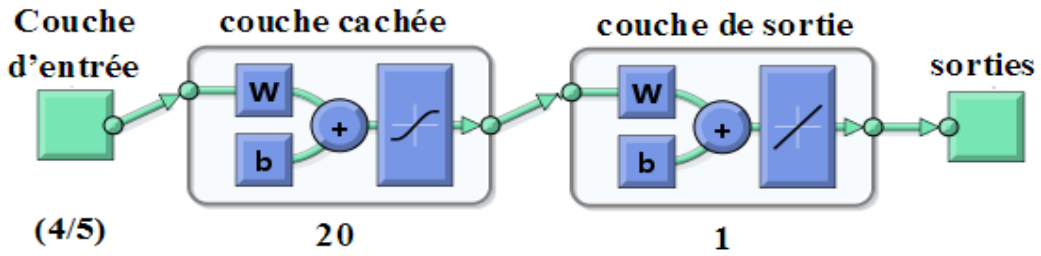


Figure III.B.3. Schéma simplifié de l'architecture du RNSO utilisé dans la modélisation de la cinétique de séchage des poudres pharmaceutiques.

La représentation schématique du perceptron pour notre réseau est donnée par la figure III.B.4 et les équations III.B.1, III.B.2 et III.B.3.

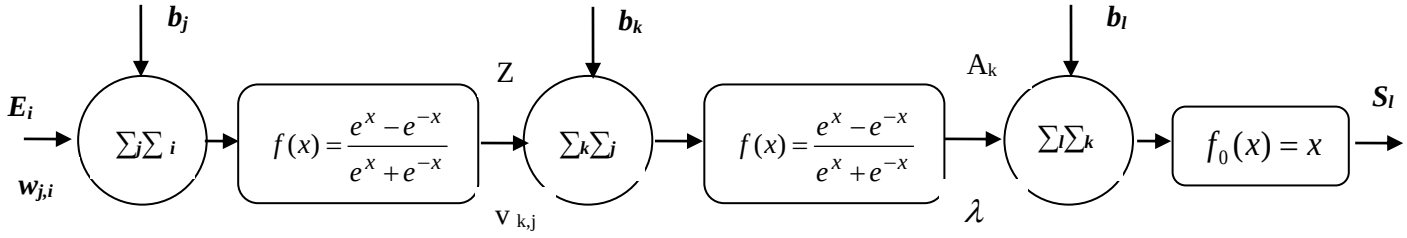


Figure III.B.4. Réseau de neurones multicouches pour le calcul de la cinétique de séchage des poudres.

$$S_l = f_0\left[\sum_{k=1}^{10} A_k \lambda_{lk} + b_l\right] = \sum_{k=1}^{10} A_k \lambda_{lk} + b_l \qquad \text{III.B.2}$$

$$A_k = f\left[\sum_{j=1}^{10} v_{kj} Z_j + b_k\right] = \frac{\exp(\sum_{j=1}^{10} v_{kj} Z_j + b_k) - \exp(-\sum_{j=1}^{10} v_{kj} Z_j + b_k)}{\exp(\sum_{j=1}^{10} v_{kj} Z_j + b_k) + \exp(-\sum_{j=1}^{10} v_{kj} Z_j + b_k)} \qquad \text{III.B.3}$$

$$Z_j = f\left[\sum_{i=1}^{4} w_{ji} E_i + b_j\right] = \frac{\exp(\sum_{i=1}^{4} w_{ji} E_i + b_j) - \exp(-\sum_{i=1}^{4} w_{ji} E_i + b_j)}{\exp(\sum_{i=1}^{4} w_{ji} E_i + b_j) + \exp(-\sum_{i=1}^{4} w_{ji} E_i + b_j)} \qquad \text{III.B.4}$$

III.B.2.1.6. Validation des résultats obtenus par RNA avec les valeurs expérimentales

III.B.2.1.6.1. Séchage à lit fluidisé

III.B.2.1.6.1.1. Modélisation de l'influence de la teneur en eau initiale de la poudre

La figure III.B.5 présente la validation du modèle de réseau de neurone avec les résultats expérimentaux, on remarque bien que les points expérimentaux se rapprochent de la première bissectrice avec un coefficient de régression s'approchant de l'unité.

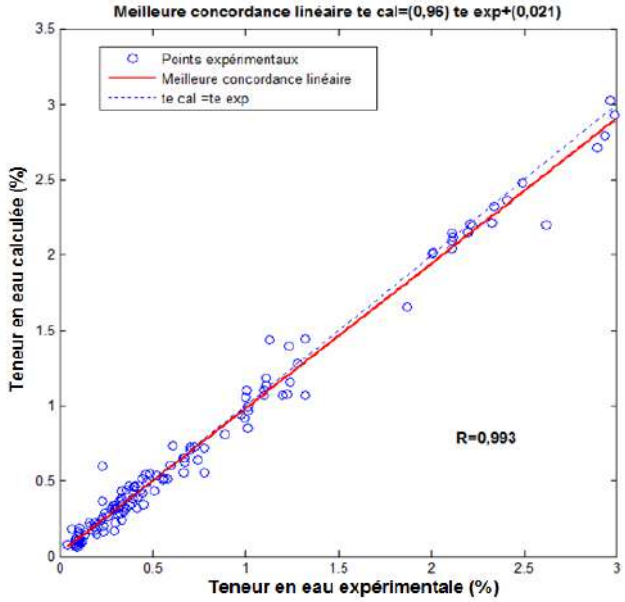
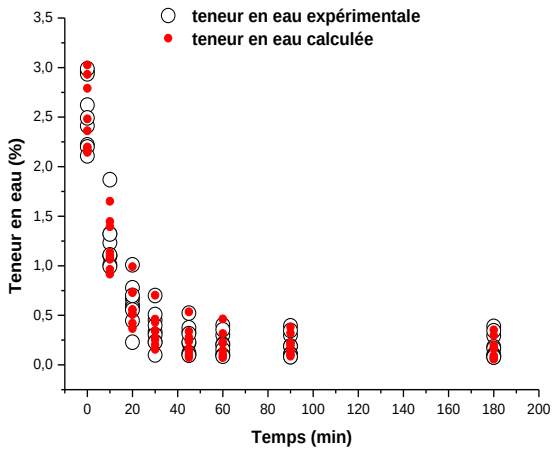
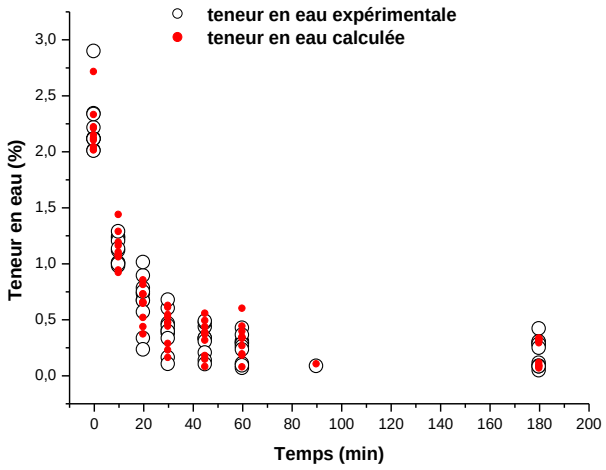


Figure III.B.5 Première représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la teneur en eau initiale de l'Oxytetracycline et la Pleurometiline sur leur teneur en eau lors du séchage en lit fluidisé.

La figure III.B.6 Présente la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour la masse atomique. Nous pouvons remarquer que les valeurs estimées par la méthode neuronale coïncident avec les valeurs expérimentales avec une EQM de **0,0080**, donc le modèle neuronal garde toujours ses performances de prédiction.



“ a ”



“ b ”

Figure III.B.6. Deuxième représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la teneur en eau initiale lors du séchage en lit fluidisé. (a: l'Oxytetracyclyne), (b: la Pleuromitline).

III.B.2.1.6.1.2. Modélisation de l'influence de la température de l'air

La figure III.B.7 présente la validation du modèle de réseau de neurone avec les résultats expérimentaux, on remarque bien que les points expérimentaux se rapprochent de la première bissectrice avec un coefficient de régression de 0,99.

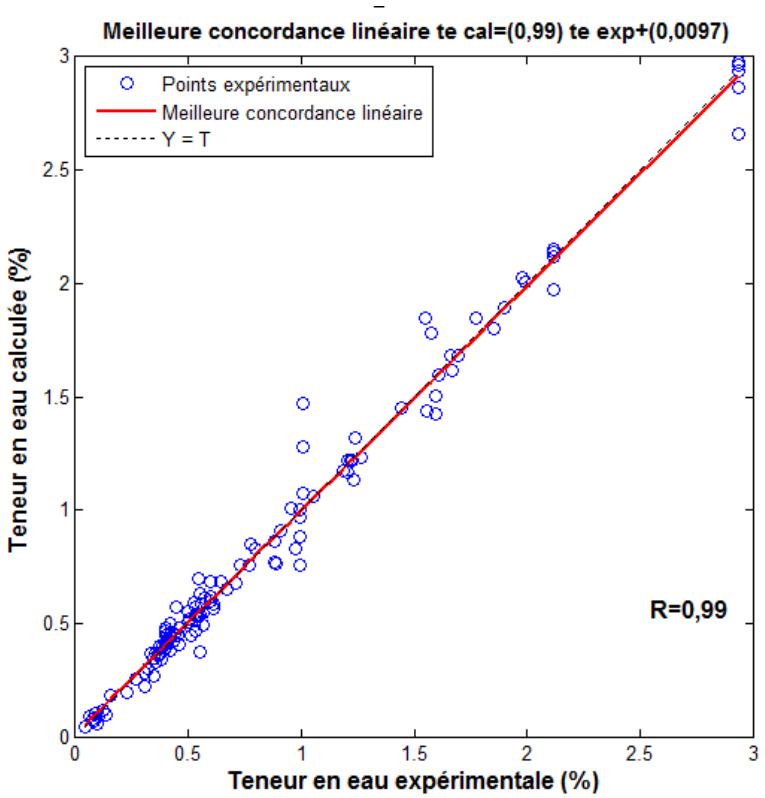
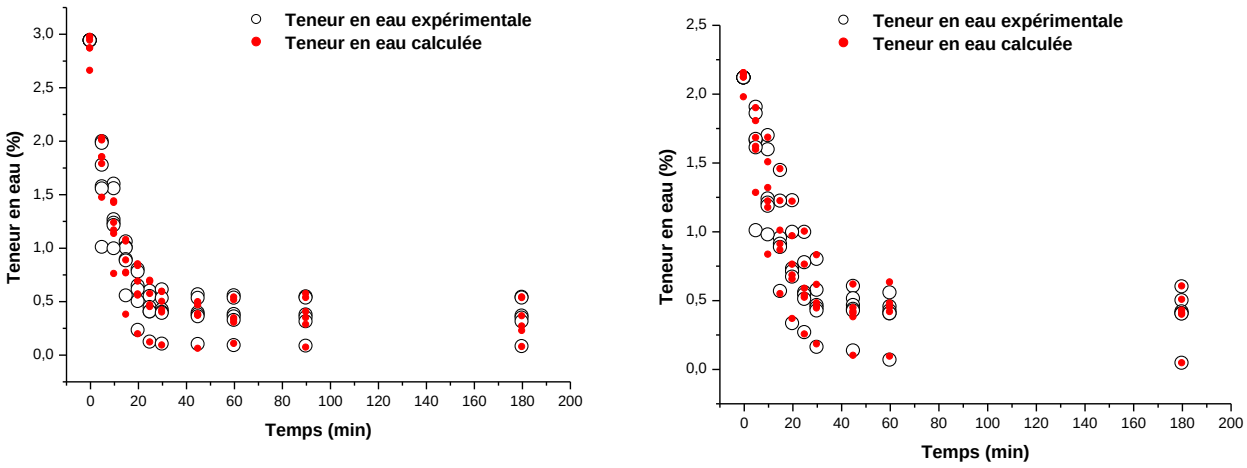


Figure III.B.7. Première représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la température de l'air lors du séchage en lit fluidisé de l'Oxytetracycline et la Pleurometiline sur leur teneur en eau

La figure III.B.8 présente la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour toute la série de données. Nous pouvons remarquer que la majorité des valeurs estimées par la méthode neuronale coïncide avec les valeurs expérimentales, avec une EQMde0,0073.



" a " " b "

Figure III.B.8. Deuxième représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la température de l'air lors du séchage en lit fluidisé sur leur teneur en eau (a: l'Oxytetracyclyne), (b: la Pleuromitline)

III.B.2.1.6.1.3. Modélisation de l'influence de la vitesse de l'air

La figure III.B.9 présente la validation du modèle de réseau de neurone avec les résultats expérimentaux, on remarque bien que les points expérimentaux se rapprochent de la première bissectrice avec un coefficient de régression de 0,99.

La figure III.B.10 présente la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour toute la série de données. Nous pouvons remarquer que les valeurs estimées par la méthode neuronale coïncident avec les valeurs expérimentales à l'exception de quelques points aberrants, avec une EQM de **0,0083**, donc le modèle neuronal garde toujours ses performances.

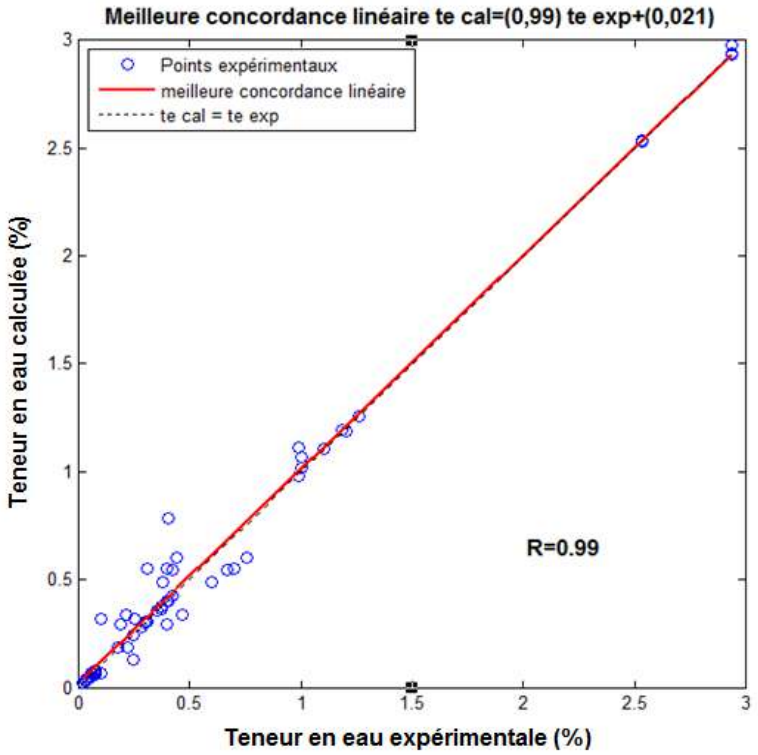
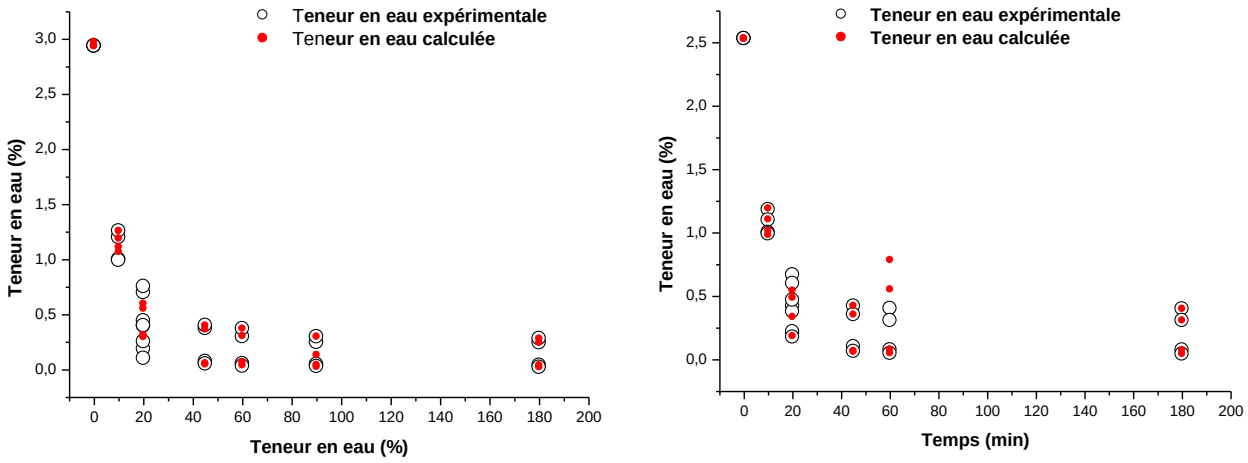


Figure III.B.9. Première représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la vitesse de l'air lors du séchage en lit fluidisé de l'Oxytetracycline et la Pleuromitiline sur leur teneur en eau.



" a" " b"

Figure III.B.10. Deuxième représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la vitesse de l'air lors du séchage en lit fluidisé de l'Oxytetracycline et la Pleuromitiline sur leur teneur en eau (a: l'Oxytetracyclyne), (b: la Pleuromitline)

III.B.2.1.6.2. Séchage en sous vide

III.B.2.1.6.2.1. Modélisation de l'influence de la température du caloporteur

La figure III.B.11 présente la validation du modèle neuronale avec les résultats expérimentaux, on remarque bien que les points expérimentaux se rapprochent de la première bissectrice avec un coefficient de régression s'approchant de l'unité.

La figure III.B.12 présente la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour toute la série de données. Nous pouvons remarquer que les valeurs estimées par la méthode neuronale coïncident avec les valeurs expérimentales à l'exception de quelques points aberrants, avec une EAM et une EQM de 0,0121 et 0,0011, donc le modèle neuronal garde toujours ses performances.

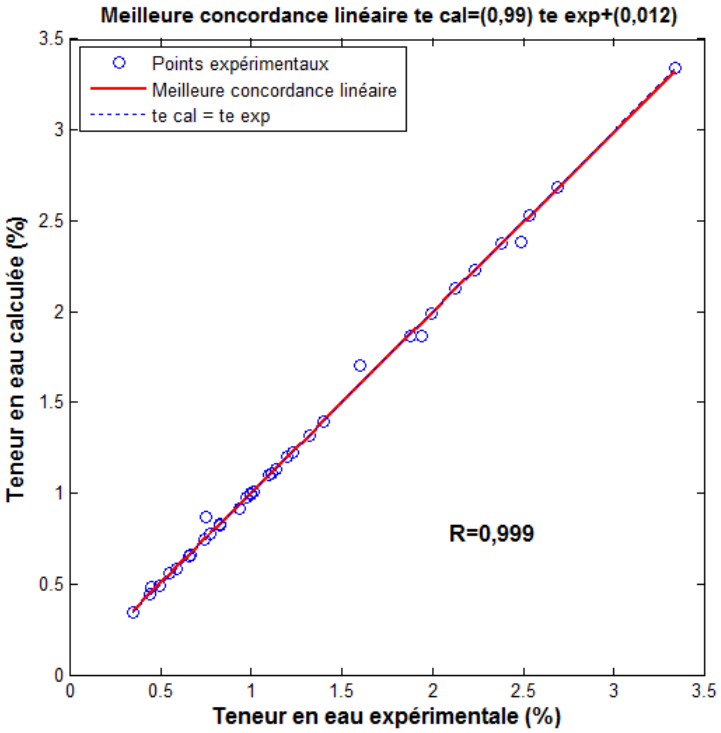


Figure III.B.11. Première représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la température du caloporteur sur la teneur en eau de la Pénicilline G.K au cours du séchage en sous vide

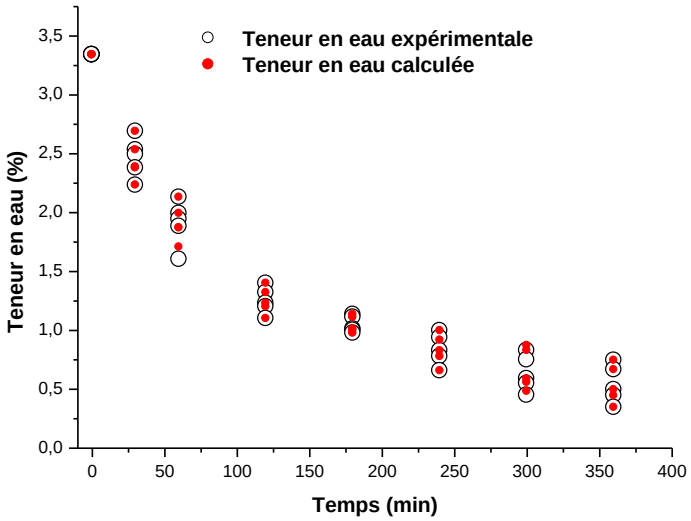


Figure III.B.12. Deuxième représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la température du caloporteur sur la teneur en eau de la Pénicilline G.K au cours du séchage en sous vide.

III.B.2.1.6.2.2. Modélisation de l'influence de la vitesse d'agitation ω

La figure III.B.13 présente la validation du modèle de réseau de neurone avec les résultats expérimentaux, on remarque bien que les points expérimentaux se rapprochent de la première bissectrice avec un coefficient de régression s'approchant de l'unité.

La figure III.B.14 présente la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour toute la série de données. Nous pouvons remarquer que les valeurs estimées par la méthode neuronale coïncident avec les valeurs expérimentales à l'exception de quelques points aberrants, avec une EAM et une EQM de 0,0295 et 0,0022, donc le modèle neuronal garde toujours ses performances.

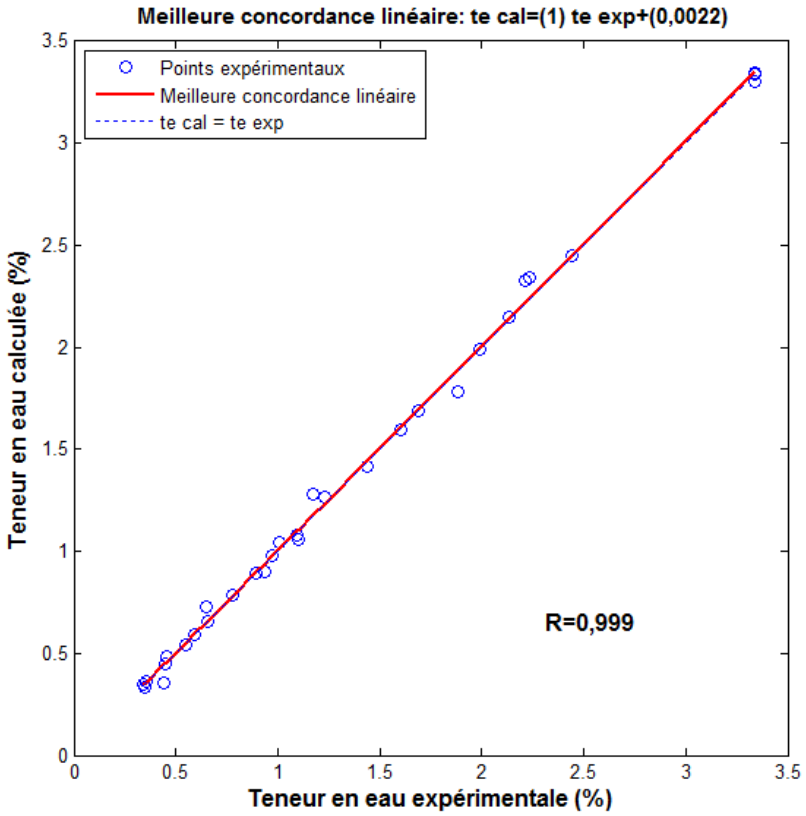


Figure III.B.13. Première représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la vitesse d'agitation sur la teneur en eau la Pénicilline G.K lors du séchage en sous vide.

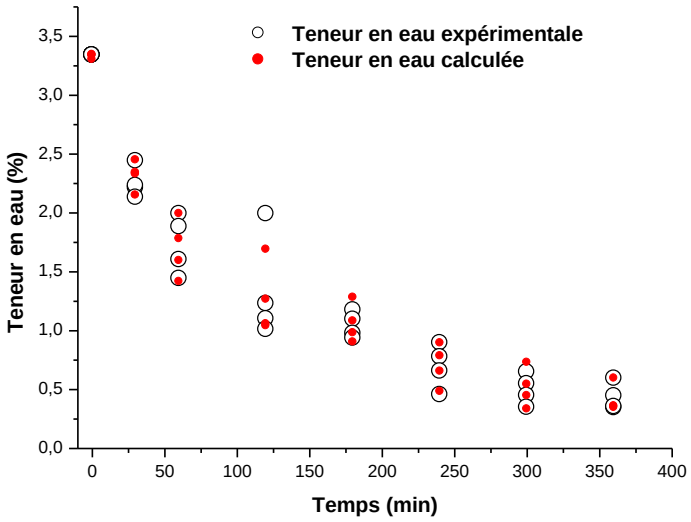


Figure III.B.14. Deuxième représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la vitesse d'agitation sur la teneur en eau la Pénicilline G.K lors du séchage en sous vide

III.B.2.1.6.2.3. Modélisation de l'influence de la pression

La figure III.B.15 présente la validation du modèle de réseau de neurone avec les résultats expérimentaux, on remarque bien que les points expérimentaux se rapprochent de la première bissectrice avec un coefficient de régression de 0,998.

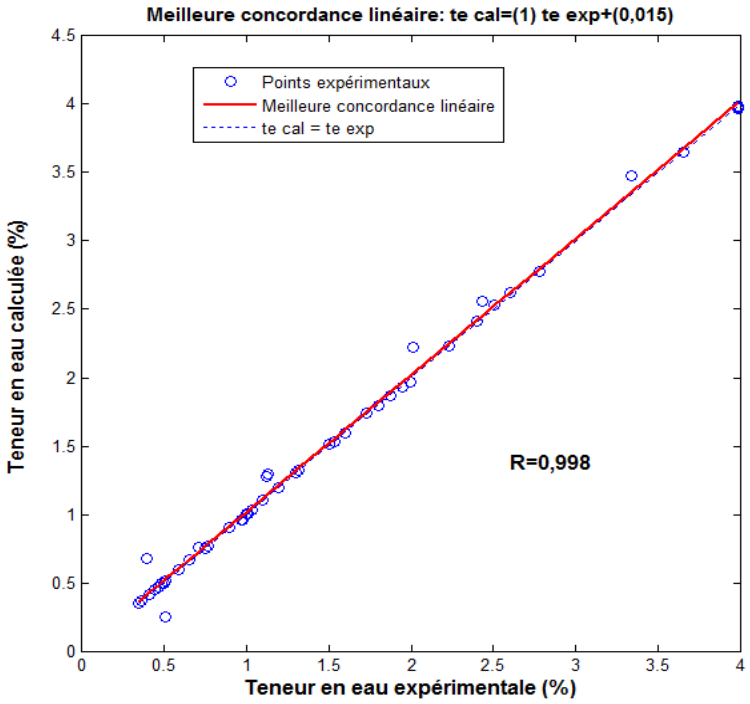


Figure III.B.15. Première représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la pression sur la teneur en eau la Pénicilline G.K lors du séchage en sous vide.

La figure III.B.16 présente la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour toute la série de données. Nous pouvons remarquer que les valeurs estimées par la méthode neuronale coïncident parfaitement avec les valeurs expérimentales, avec une EAM et une EQM de 0,0349 et 0,0060, donc le modèle neuronal garde toujours ses performances.

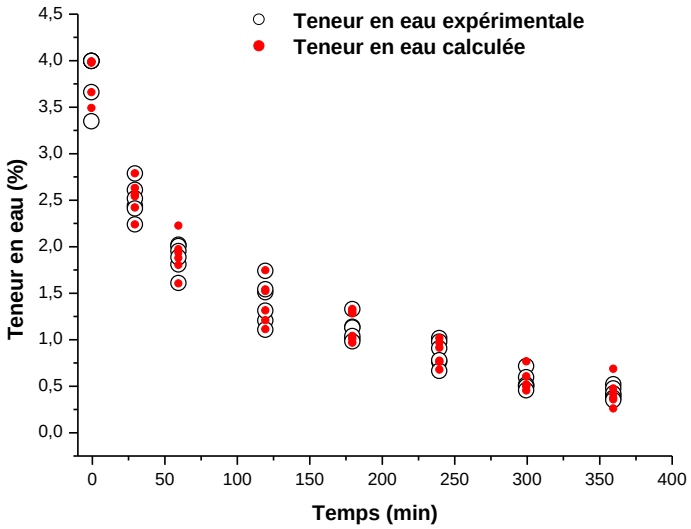


Figure III.B.16. Deuxième représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la pression sur la teneur en eau la Pénicilline GK lors du séchage en sous vide

III.B.2.1.6.3. Séchage à étuve sous vide

I.2.1.6.3.1. Modélisation de l'influence de la teneur en eau initiale de la poudre

La figure III.B.17 présente la validation du modèle de réseau de neurone avec les résultats expérimentaux, on remarque bien que les points expérimentaux se rapprochent de la première bissectrice avec un coefficient de régression de 0,997.

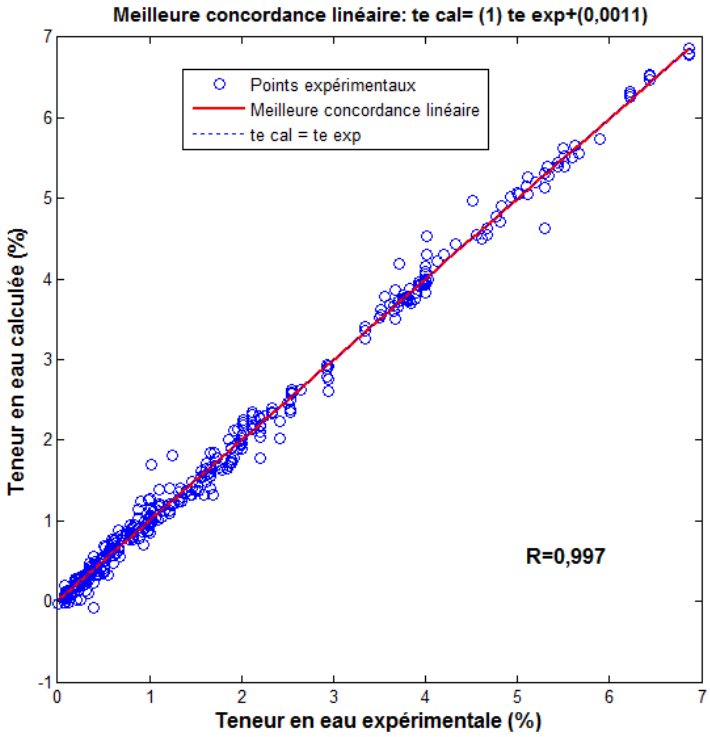
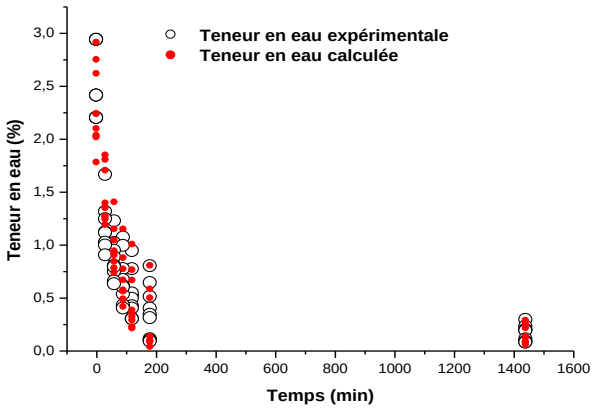
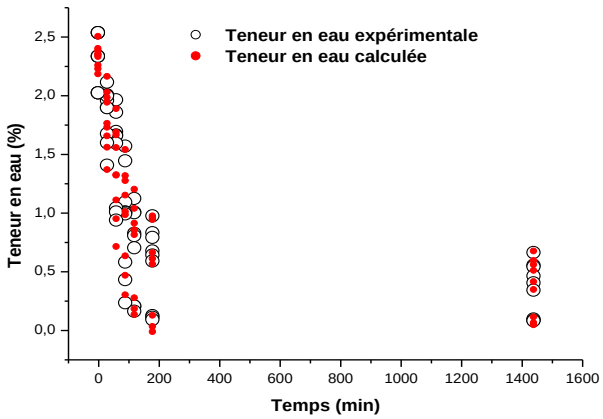


Figure III.B.17. Première représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la teneur en eau initiale de l'Oxytetracycline, la Pleuromitiline, la Pénicilline G.K, l'Oxacilline sodique stérile et la Pénicilline G sodique stérile, sur leur teneur en eau lors du séchage en étuve sous vide

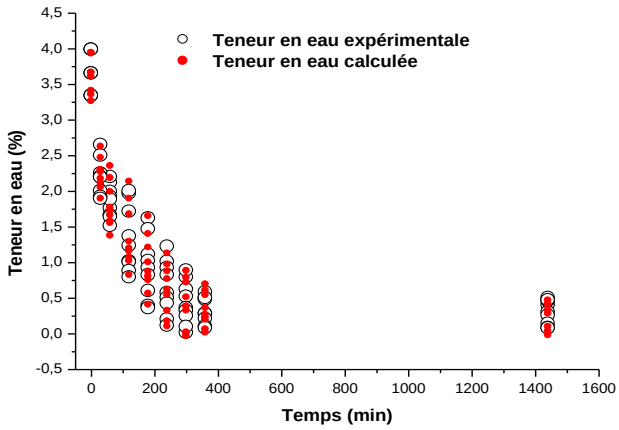
La figure III.B.18 présente la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour toute la série de données. Nous pouvons remarquer que les valeurs estimées par la méthode neuronale coïncident avec les valeurs expérimentales à l'exception de quelques points aberrants, avec une EAM et une EQM de 0,0887 et 0,0172, donc le modèle neuronal garde toujours ses performances.



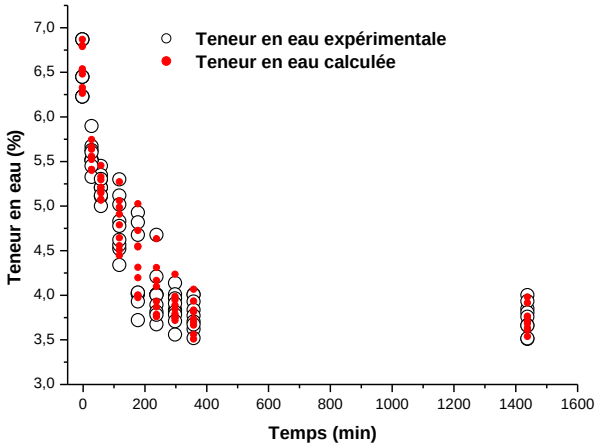
" a "



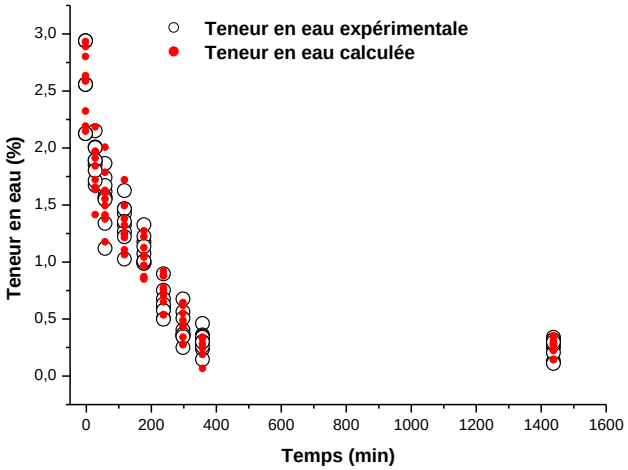
"b "



“ c ”



“ d ”



“ e ”

Figure III.B.18. Deuxième représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l’influence de la teneur en eau initiale au cours du séchage à étuve sous vide.
(a: l’Oxytetracycline), (b: la Pleuromitiline), (c: la Pénicilline G.K), (d: l’Oxacilline sodique stérile),
(e: la Pénicilline G sodique stérile)

III.B.2.1.6.3.2. Modélisation de l’influence de la masse

La figure III.B.19 présente la validation du modèle de réseau de neurone avec les résultats expérimentaux, on remarque bien que les points expérimentaux se rapprochent de la première bissectrice avec un coefficient de régression de 0,996.

La figure III.B.20 présente la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour toute la série de données. Nous pouvons remarquer que la majorité des valeurs estimées par la méthode neuronale coïncident avec les valeurs expérimentales à l’exception de quelques points aberrants, mais avec une EAM et une EQM de 0,1217 et

0,0224, donc on peut dire que le modèle neuronal garde toujours ses performances de prédiction.

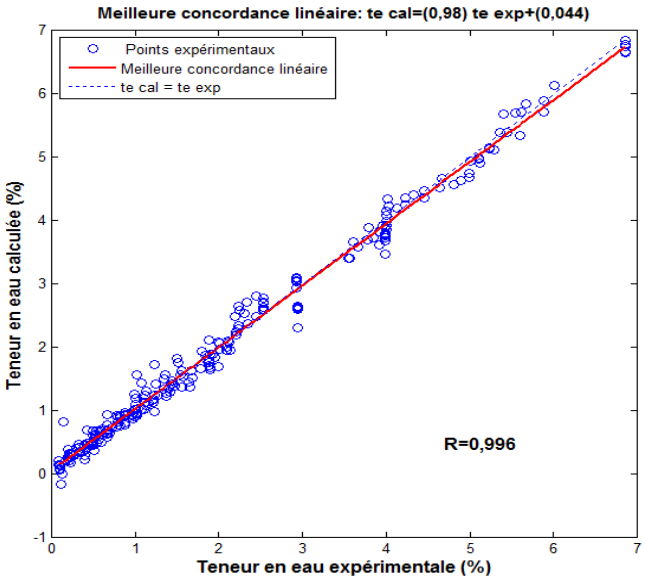
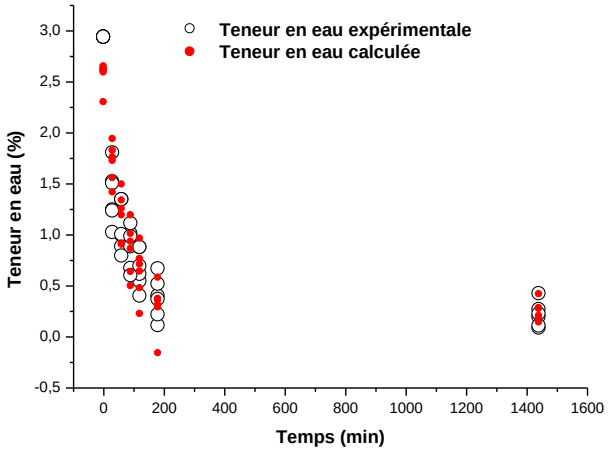
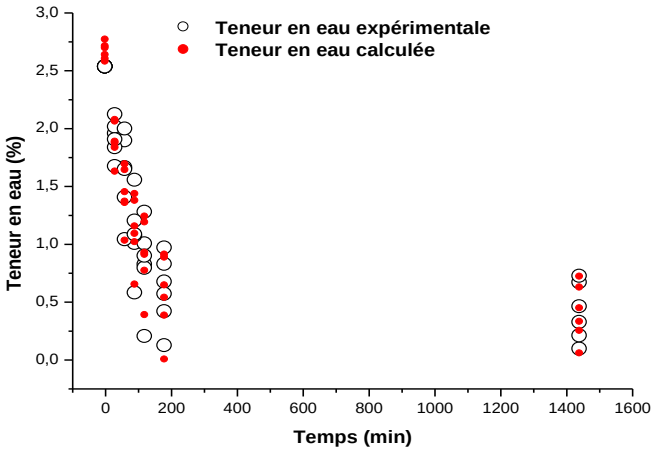


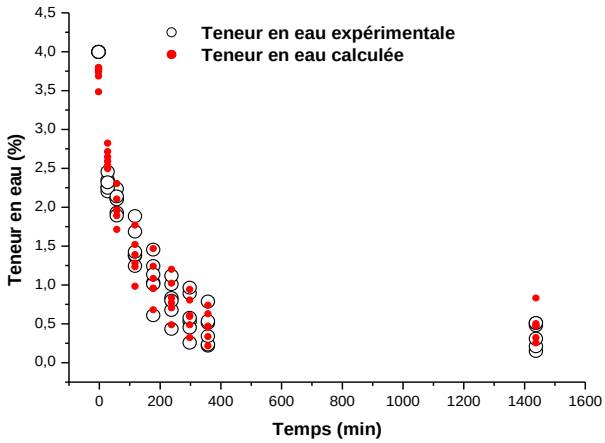
Figure III.B.19. Première représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la masse de l'Oxytetracycline, la Pleuromitiline, la Pénicilline G.K, l'Oxacilline sodique stérile et la Pénicilline G sodique stérile sur la teneur en eau des lors du séchage en étuve sous vide



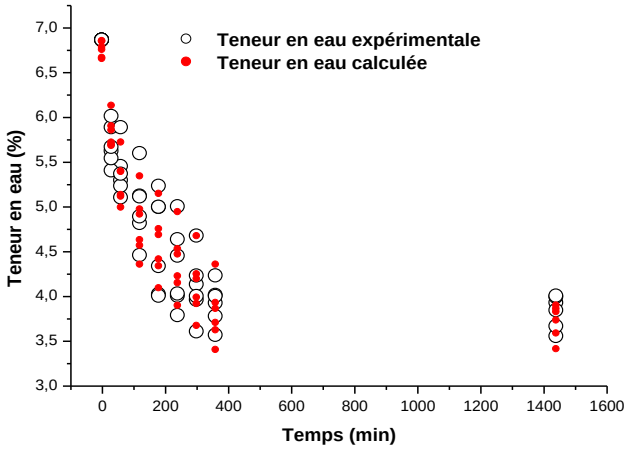
" a "



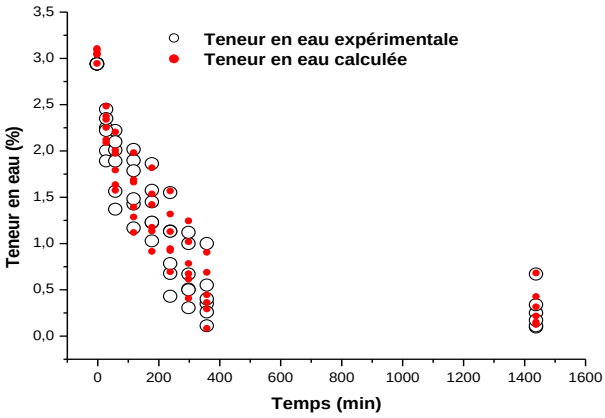
" b "



“ c ”



“ d ”



“ e ”

Figure III.B.20. Deuxième représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l’influence de la masse sur la teneur en eau au cours du séchage à étuve sous vide.

(a: l’Oxytetracycline), (b: la Pleuromitiline), (c: la Pénicilline G.K), (d: l’Oxacilline sodique stérile), (e: la Pénicilline G sodique stérile)

III.B.2.1.6.3.3. Influence de la taille des particules

La figure III.B.21 présente la validation du modèle de réseau de neurone avec les résultats expérimentaux, on remarque bien que les points expérimentaux se rapprochent de la première bissectrice avec un coefficient de régression de 0.997.

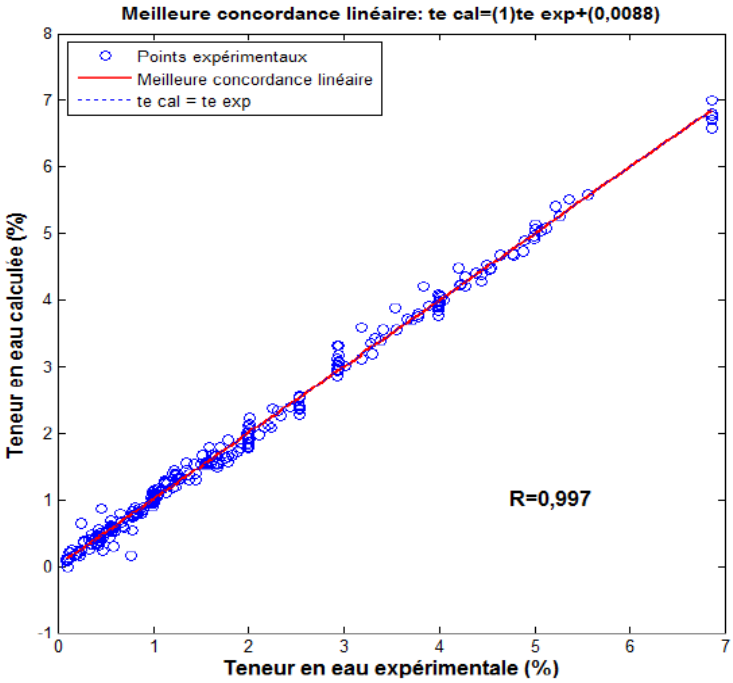
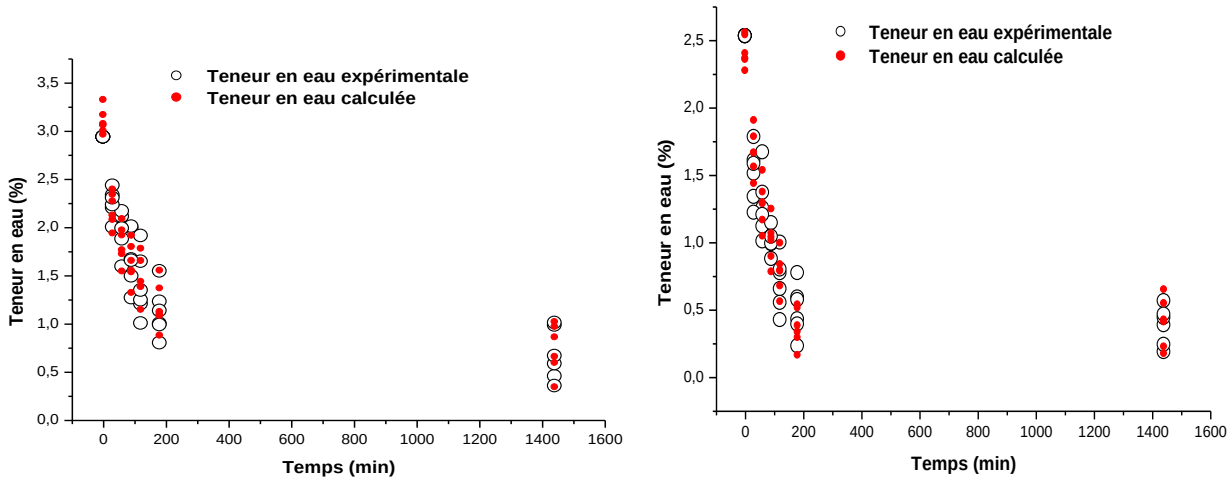
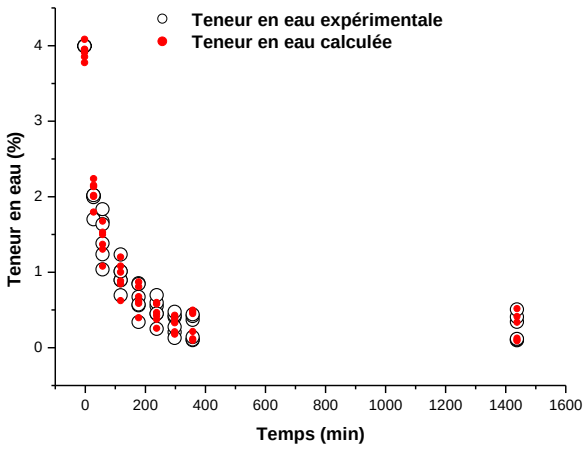


Figure III.B.21. Première représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l'influence de la taille des particules des poudres sur la teneur en eau des lors du séchage en étuve sous vide.

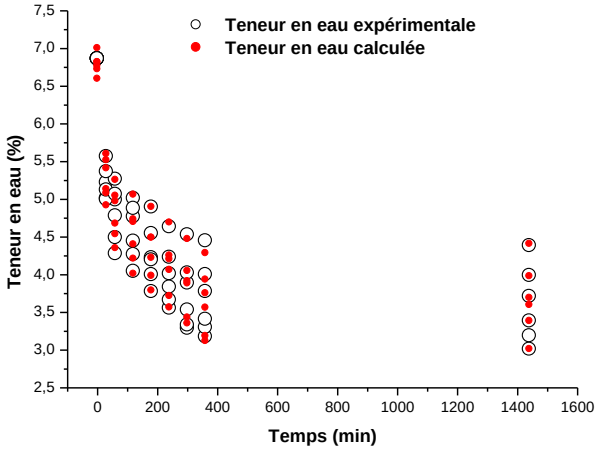
La figure III.B.22 présente la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour toute la série de données. Nous pouvons remarquer que la majorité des valeurs estimées par la méthode neuronale coïncident avec les valeurs expérimentales à l'exception de quelques points aberrants, mais avec une EAM et une EQM de 0,0863 et 0,0153, donc on peut dire que le modèle neuronal garde toujours ses performances de prédiction.



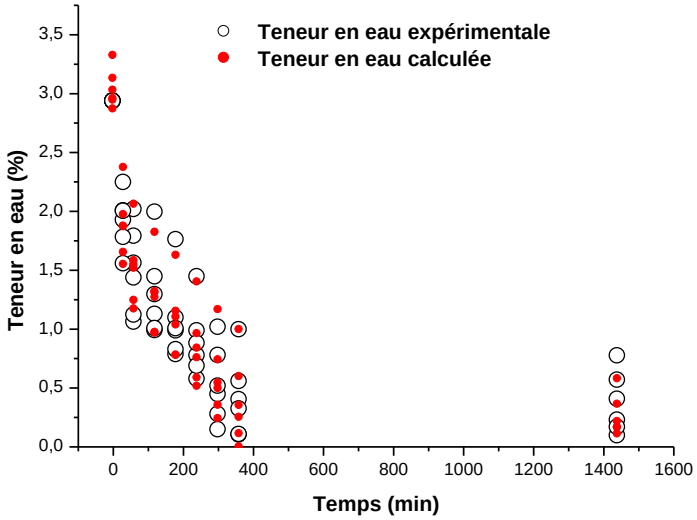
" a " " b "



“ c ”



“ d ”



“ e ”

Figure III.B.22. Deuxième représentation de la validation des valeurs prédites par RNA avec les valeurs expérimentales pour l’influence de la taille des particules des poudres sur la teneur en eau au cours du séchage à étuve sous vide.
(a: l’Oxytetracycline), (b: la Pleuromitiline), (c: la Pénicilline G.K), (d: l’Oxacilline sodique stérile), (e: la Pénicilline G sodique stérile)

III.B.3. Effet de type de séchage

III.B.3.1. Influence de la teneur en eau initiale de la poudre

- **Oxytetracycline**

Dans notre cas, nous allons tracer la teneur en eau initiale de l’*Oxytetracycline* en fonction du temps à60ºC et à 105°C, pour les deux modes de séchage, et cela pour faire une comparaison.

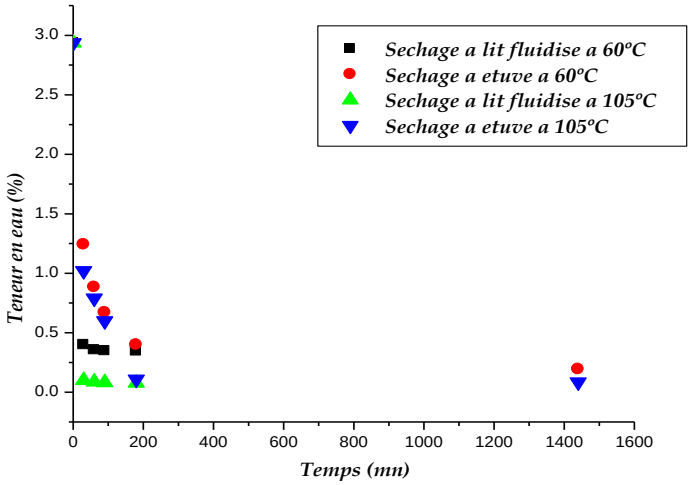


Figure III.B.23. Comparaison des teneurs en eau (%) obtenues lors du séchage en étuve et lors du séchage en lit fluidisé pour *l'Oxytetracycline*,

Nous constatons que les courbes de séchage obtenues par ces deux techniques sont confondues. Il convient de rappeler que les teneurs en eau résiduelles sont du même ordre de grandeur à 60ºC, ce qui est logique puisque le séchage est gouverné par des mécanismes internes. Par contre, à 105ºC, si on atteint bien des teneurs finales de l'ordre de 0.08 à peu près, il faut 24 heures en étuve contre 3 heures en lit fluidisé. Ces résultats montrent bien que l'air est mieux utilisé comme caloporteur et comme vecteur de l'humidité.

En outre, la technique de fluidisation s'avère mécaniquement plus douce mais plus intense en terme aérothermique.

III.B.3.2. Influence de la température

- **Pénicilline G.K**

Cette température varie entre 45 et 60ºC.

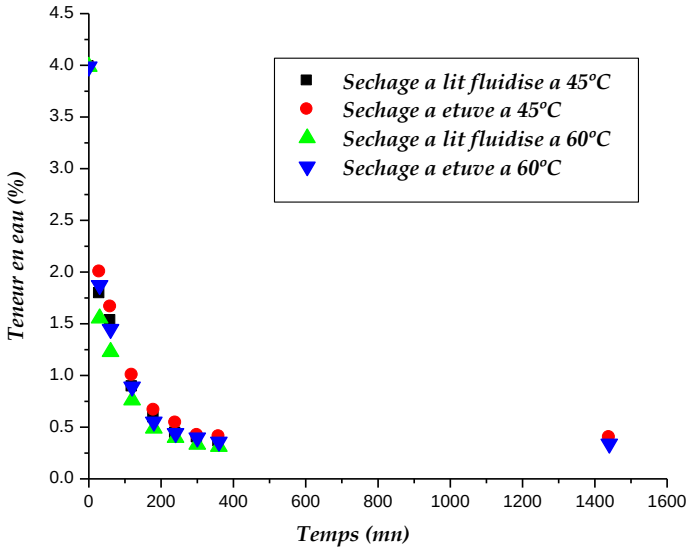


Figure III.B.24. Comparaison des teneurs en eau (%) obtenues lors du séchage en étuve et lors du séchage sous vide pour la *Pénicilline G.K.*

Nous constatons que le séchage en sous vide est plus rapide qu'à l'étuve. Cette différence s'atténue avec la diminution de la teneur en eau initiale pour devenir même négligeable.

Ces résultats peuvent être expliqués par les différences existant entre les flux de chaleur apportés aux particules suivant les techniques de séchage. En effet, le coefficient de transfert de chaleur augmente lorsqu'on passe du séchage à l'étuve au séchage sous vide et enfin en lit fluidisé.

III.B.3.3. Influence de la masse

- **Pleuromitiline**

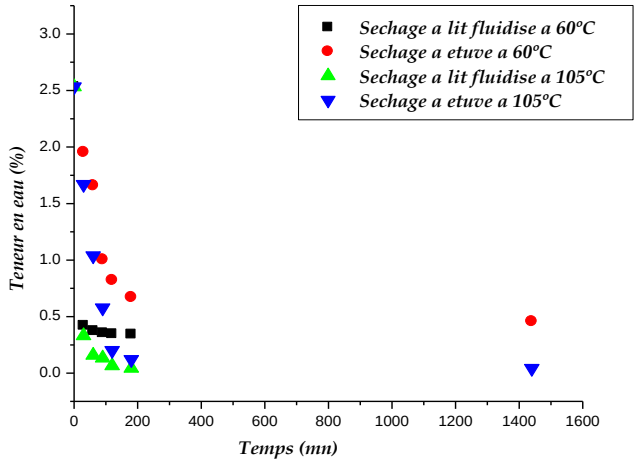


Figure III.B.25. Comparaison des teneurs en eau (%) obtenues lors du séchage en étuve et lors du séchage à lit fluidisé pour la *Pleuromitiline.*

III.B.3.4. Influence de la taille des particules

- **Oxytetracycline**

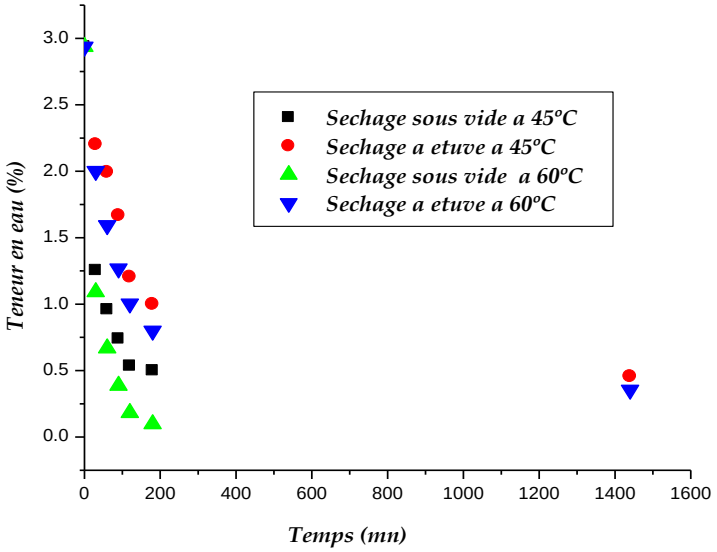


Figure III.B.26. Comparaison des teneurs en eau (%) obtenues lors du séchage en étuve et lors du séchage à lit fluidisé pour *l'Oxytetracycline*

A partir de cette étude comparative entre les différentes techniques utilisées pour suivre la cinétique de déshydratation, nous pouvons conclure que le séchage à lit fluidisé est plus avantageux pour les raisons suivantes :

- Le temps d'équilibre thermique est plus court ;
- Le traitement homogène de solide est réalisé sur des masses plus importantes ;
- Les résistances aux transferts externes de chaleur et de matière sont faibles grâce aux coefficients élevés de transfert offerts par cette technique.

III.B.4. Conclusion

En conclusion, on peut dire que le modèle neuronal, conçus pour la modélisation de la cinétique de séchage de quelques poudres pharmaceutiques apportent des solutions concrètes et pratiques pour cerner l'influence des facteurs hydrodynamiques (vitesse, proportion, granulométrie, etc.…) et des facteurs hygrométriques (température, humidité, etc.…) du milieu fluide sur les cinétiques de séchage.

Chapitre IV

Etude expérimentale et modélisation par plan d'expérience, neuronal, analytique, empirique et semi empirique de la cinétique de séchage d'une poudre pharmaceutique (Candesartan Cilexétil)

Chapitre VI

Contribution 1

Modélisation par plan d’expérience et neuronale

IV.1.1 Introduction

Le but de ce chapitre est d'étudier expérimentalement l'effet de quelques paramètres opératoires sur le séchage sous vide d'une poudre pharmaceutique "principe actif : Candesartan Cilexétil". La partie expérimentale et modélisation seront réalisée respectivement au sein du laboratoire de contrôle de qualité SAIDAL de Médéa et le Laboratoire de Biomatériaux et Phénomènes de Transport à l'Université de Médéa.

Cette étude sera scindée sur deux contributions :

Dans la première, on va étudier expérimentalement l'effet de quelques paramètres opératoires {T, P, m_0, X_0} sur le temps de séchage. La modélisation de temps de séchage repose sur l'utilisation de la méthode de plan d'expériences (Logiciel MODDE) qui permet d'obtenir un modèle empirique quadratique (Régression multilinéaire MLR) en n'effectuant qu'un nombre minimal d'expérimentations. De plus, une comparaison entre la modélisation neuronale de temps de séchage et le modèle MLR sera faite.

Dans la deuxième contribution, les données expérimentales obtenues seront ajustées à l'aide de 17 modèles semi-(empiriques) de la littérature de séchage sur couche mince de la teneur en eau réduite (M_R) de la poudre étudiée, un modèle empirique proposé dans cette étude et un réseau de neurones artificiels statique regroupant toutes les cinétiques étudiées.

IV.1.A Application de la méthode de plan d'expérience

IV.1.A.1 Introduction

Nous nous servirons des plans d'expérience pour quantifier les influences des variables température, pression, la teneur en eau et la masse sur le temps de séchage. Toutes les planifications des expériences et l'analyse statistique des résultats sont faites par le logiciel MODDE (version 11).

MODDE est un logiciel fonctionnant sous Windows permettant de définir des plans d'expériences, de les analyser et de les optimiser, le tout dans un unique produit convivial. Le logiciel est conçu pour les techniciens et les ingénieurs de tous les secteurs de l'industrie.

Une dépendance fondamentale existe entre l'objectif recherché et la définition du plan d'expériences. Cependant, dans les deux cas, les étapes de la démarche se déroulent dans un ordre similaire à savoir :

- Définition des objectifs et des réponses.
- Choix d'une stratégie expérimentale.
- Définition des facteurs.
- Définition du domaine expérimental.
- Expression du modèle.
- Construction du plan d'expériences.

- Expérimentation.
- Analyse globale des résultats d'essais.
- Analyse mathématique des résultats d'essais.
- Analyse statistique du modèle.
- Analyse graphique du modèle.
- Validation du modèle et des informations obtenues.

IV.1.A.2 Définition des objectifs et des réponses

Le but de cette étude est d'estimer l'effet des facteurs identifiés comme potentiellement influent par les physiciens et d'identifier ceux ayant une influence statistiquement significative sur les performances observées. Les interactions seront également observées afin de compléter l'estimation des effets moyens des facteurs.

La réponse de cette étude identifiée comme le temps nécessaire pour sécher le principe actif dans le domaine expérimental.

IV.1.A.3 Définition des facteurs

Cette étape définit 7 facteurs potentiellement influents sur la réponse observée, pour deux natures différentes ont été identifiés dans le tableau (IV.1.1).

Tableau IV.1.1 La nature des différents facteurs

Natures	Facteurs
Qualitative	Le mode de séchage
	La matière de support
Quantitative	La teneur en eau
	La masse
	La surface de contacte
	La température
	La pression

IV.1.A.4 Définition du domaine expérimental

Le domaine expérimental est constitué de l'ensemble des combinaisons des facteurs qu'il est possible de réaliser. Dans notre cas, nous étudions les facteurs quantitatifs et fixe les facteurs qualitatifs plus la surface de contact, le tableau (IV.1.2) identifie le domaine de ces facteurs et le tableau (IV.1.3) résume les facteurs fixés.

Tableau IV.1.2 Le domaine des facteurs étudiés

Facteurs	Unité	Domaine
Température	°C	[40-60]
Pression	bar	[0.4-0.8]
La teneur en eau initiale	%	[10-20]
La masse initiale	gramme	[0.5-1.5]

Tableau IV.1.3 Les paramètres fixes

La surface de contact	54mm × 56mm
Le mode de séchage	Séchage sous vide
La matière de support	Aluminium et verre.

IV.1.A.5 Construction du plan d'expériences

Nous avons choisi de réaliser le plan factoriel complet pour déterminer les coefficients des modèles, donc 3^4= 81 expériences (parce qu'on a quatre facteurs (T, P, X_0, m_0) et trois niveaux (les niveaux de la température {40, 50 et 60 °C}, de pression {0.4, 0.6 et 0.8}, de teneur en eau initiale {10, 15 et 20%} et de masse initiale de principe actif {0.5, 1 et 1.5g})) plus 3 expériences pour la reproductibilité du modèle

La figure (IV.1.1) représente le dessin de la régression.

Nous avons vu dans la partie théorique de plan d'expérience (Chapitre II) que les modèles associés aux études de criblage sont des modèles additifs et le modèle le plus valide s'écrit comme suit :

$$y = a_0 + \sum_{i=1}^{4} a_i x_i + \sum_{i=1}^{4} \sum_{j=i+1}^{4} a_{ij} x_i x_j + \sum_{i=1}^{4} a_{ii} x_i^2 \qquad \text{(IV.1.1)}$$

Avec **y** le temps de séchage, $\boldsymbol{X_1}$ la masse, $\boldsymbol{X_2}$ la teneur en eau, $\boldsymbol{X_3}$ la pression et $\boldsymbol{X_4}$ la température.

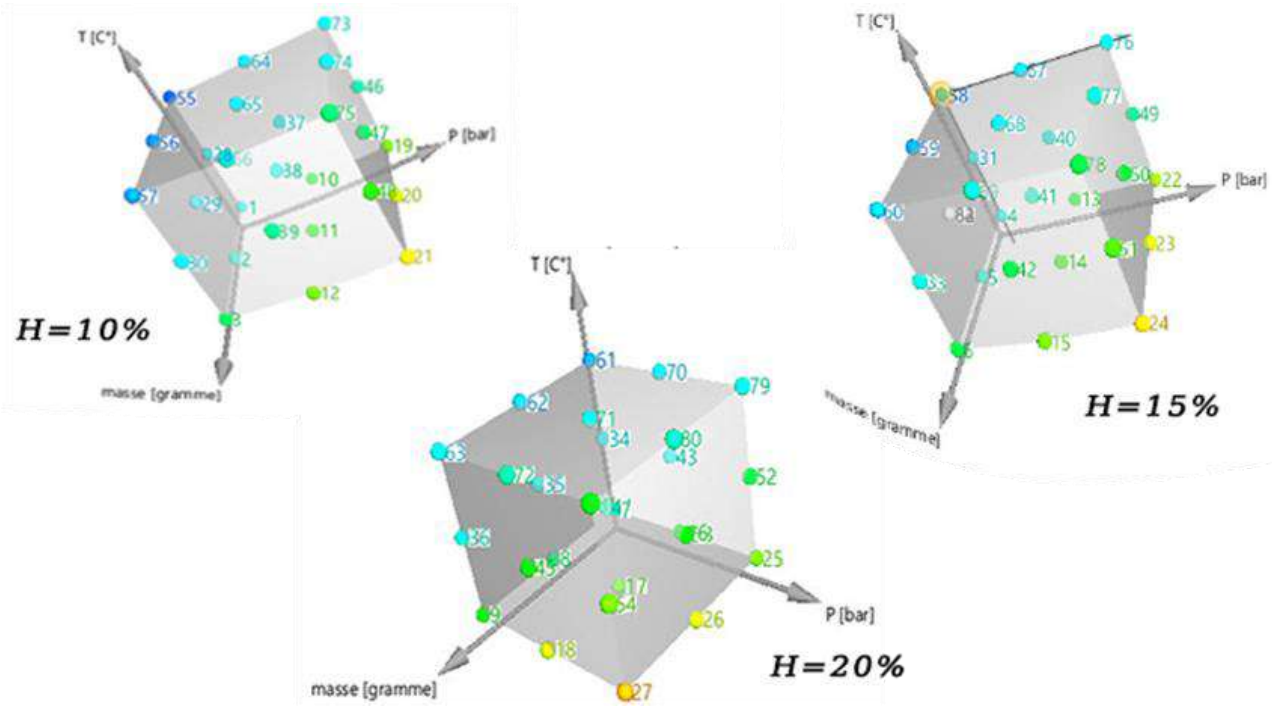


Figure IV.1.1 : Dessin de régression d'un plan complet.

IV.1.A.6 Expérimentation

Cette étude rassemble les résultats d'une étude expérimentale effectuée au sein du Complexe Antibiotical de Médéa (SAIDAL). Les essais de séchage d'une poudre pharmaceutique (le principe actif : *Candesartan Cilexétil*) ont été réalisé dans une étuve sous vide.

Nous présenterons tout d'abord les caractéristiques de la poudre, puis nous détaillons les procédures expérimentales concernant les mesures de la teneur en eau de poudre à sécher, la détermination de la quantité d'eau évaporée, et étudier la cinétique du séchage.

IV.1.A.6.1 Matériels utilisés

IV.1.A.6.1.1 Séchoir sous vide

De nombreux échantillons sont très sensibles et ont tendance à être endommagés par le processus de séchage. L'opération de séchage dans l'étuve sous vide diminue ce risque. Le but est de sécher en douceur des produits de haute qualité contenant de l'eau ou des solvants sans modifier leurs propriétés. Le séchage sous vide entraîne une diminution de la pression dans l'étuve de séchage, permettant l'évaporation de l'eau ou du solvant même à basses températures et favorisant par ailleurs le transport par capillarité.



Figure IV.1.2 Séchoir sous vide.

a. Les principaux avantages du séchage sous vide

De part ses caractéristiques de fonctionnement, le séchage sous vide comporte des avantages non négligeables de points de vue de la productivité, de la qualité et de la consommation énergétique voyons de façon plus détaillée chacun de ces facteurs, (Allemands, 2006):

b. La productivité

Les temps de séchage des procédés sous vide sont plus courts, peuvent s'expliquer par trois principales raisons :

- La température d'ébullition de l'eau est abaissée sous vide, d'où l'intensification de l'évaporation en surface (la température d'ébullition de l'eau à une pression de 101.3 KPa est de 100°C tandis qu'elle est de 50°C à une pression de 12.3 KPa.
- La conductivité hydrique effective du matériau (facilité de l'eau à circuler à l'intérieur de la poudre) s'accroit avec la réduction de la pression, d'où un transfert de masse interne (déplacement de l'eau à l'intérieur de la poudre) s'accroit sous vide.
- L'action de vide se traduit par une diminution de la résistance au transfert de masse au niveau de la couche limite (évaporation en surface).

Habituellement le séchage sous vide en présence de vapeur surchauffée peut être jusqu'à 5 fois plus rapide que le séchage conventionnel.

Le facteur de rapidité est variable en fonction de l'épaisseur et de la dimension des particules. Il est important de rappeler que les temps de séchage ne peuvent pas être toujours en fonction de la teneur en humidité initiale du produit, da la teneur en humidité finale visée, des caractéristiques de la ressource séchée et surtout de la quantité finale désirée.

c. La qualité

Le séchage sous vide possède des caractéristiques favorables à l'obtention d'une bonne qualité des produits séchés, le vide provoquant un abaissement du point d'ébullition de l'eau, permet un séchage à des températures relativement basses, le vide amélioré également la migration de l'eau dans la poudre favorisant ainsi un séchage à plus faible gradient de teneur en humidité, le développement de contraintes de séchage en est alors diminué.

d. L'énergie

Les temps de séchage plus courts et les températures d'opération plus basses minimisent les pertes de chaleurs des séchoirs sous vide. De plus aucun échange d'air avec l'extérieur n'est nécessaire car l'opération de séchage est réalisée en circuit fermé.

IV.1.A.6.1.2 Les équipements

Durant notre travail effectué à SAIDAL, on a utilisé les équipements résumés dans le tableau (IV.1.5) qui donne la marque, la précision et la plage de marche de chaque équipement utilisé dans l'opération de séchage à l'étuve sous vide.

Tableau IV.1.4 Les caractéristiques des équipements utilisés dans l'expérience

Equipment	Précision
Balance	m= ±0.001g
Etuve sous vide	T= ± 0.1°C P= ± 5 m bar
Karl Fischer	V= ± 0.01 ml X= ± 0,004%
Etuve thermoréglée	T= ± 0.1°C

a. Karl Fischer

La détermination de la teneur en eau constitue une des principales analyses effectuée pour de nombreuses matières premières et produits finis.

De même, la teneur en eau de certains composés entrant dans la formulation de produits pharmaceutique doit être connue avec une grande exactitude. En effet, la production, la conservation et l'efficacité d'un médicament en dépendent pour une large part.

- **Réactions chimiques**

Ce titrage utilise le principe de l'oxydation du dioxyde de soufre par l'iode en présence d'eau, Il s'agit de la même réaction que celle du dosage iodométrique du dioxyde de soufre dans l'eau, (Fischer, 1935).

$$I_2 + SO_2 + 2H_2O \leftrightarrows 2HI + H_2SO_4 \qquad \text{(IV.1.2)}$$

En 1935, Karl Fischer publia un livre dans lequel il décrivait un « nouveau procédé pour le titrage de l'eau » utilisant cette même réaction dans un solvant non aqueux anhydre. Cependant, afin de déplacer l'équilibre (IV.1.3) vers la droite, il faut neutraliser les acides iodhydrique et sulfurique ainsi formés. La pyridine fut, à l'origine, choisie comme base permettant cette neutralisation. Plus tard la diéthanolamine puis l'imidazole furent utilisés comme tampons.

Des études récentes ont permis de montrer que le méthanol, qui est le solvant le plus employé, participe à la réaction. La réaction de Karl Fischer peut être décrite par les deux réactions suivantes (RN désigne la base utilisée) :

$$CH_3OH + SO_2 + RN \rightarrow [RNH]SO_3CH_3 \qquad \text{(IV.1.3)}$$

$$H_2O + I_2 + [RNH]SO_3CH_3 + RN \rightarrow [RNH]SO_4CH_3 + 2[RNH]I \qquad \text{(IV.1.4)}$$

Très récemment sont apparus les réactifs à base d'éthanol. Ils ont pour principal intérêt d'être beaucoup moins toxiques et présentant des cinétiques plus rapides.

Le milieu de titrage peut être choisi librement par l'utilisateur. Il convient cependant de ne pas oublier que, dans les réactifs à base de méthanol, la stœchiométrie de la réaction de Karl Fischer ne vraie que dans la mesure où il y a plus de 25 % de méthanol dans le mélange réactionnel. On peut toutefois utiliser des milieux sans méthanol à condition d'étalonner le réactif et de réaliser les titrages dans le même milieu. Les solvants du marché présentent un pouvoir tampon et solvant élevé. Ils contiennent du dioxyde de soufre, une base et du méthanol ou de l'éthanol.

Les principaux avantages de ce type de solvants sont :

- Un titrage plus rapide grâce à une cinétique de réaction accrue, très appréciable pour des analyses de fortes teneurs en eau.
- Une meilleure reproductibilité liée à un milieu réactionnel stable, pH et concentration en dioxyde de soufre constants.



Figure IV.1.3 Représentation de l'équipement de Karl Fischer.

Pour la détermination de l'eau avec les titrateurs Radio meter Analytical, Karl Fischer :

- Remplissage de la burette avec le titrant,
- Remplissage de la cellule par le solvant
- Positionnement et connexion de la bouteille de vidange,
- Pré-titrage,
- Introduction de l'échantillon,
- Titrage de l'eau,
- Calcul du résultat, par l'eq (IV.1.5).
- Renouvellement du solvant,

$$\boldsymbol{X}(\%) = \frac{\boldsymbol{V(ml)}}{\boldsymbol{m(mg)}} \times f_{KF} \times 100 \qquad \text{(IV.1.5)}$$

Avec f_{KF} : facteur de solution Karl Fischer =4.6445 mg/ml.

V : volume de solution titrant (mg), m : la masse de l'échantillon (mg), X : la teneur en eau (%).

IV.1.A.6.2 Produit utilisé

IV.1.A.6.2.1 Définition de la poudre

Candesartan Cilexétil est un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine (ARB), utilisé pour le traitement des patients souffrant d'hypertension et d'insuffisance cardiaque symptomatique. *Candesartan Cilexétil* est l'ingrédient actif dans SARTIX.

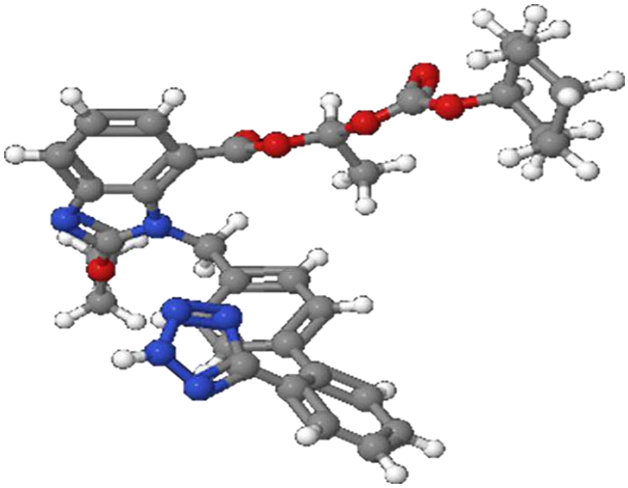


Figure IV.1.4 Formule 3D semi développée de *Candesartan Cilexétil*, $C_{33}H_{34}N_6O_6$ (Pubchem,2019)

Formule semi développée réalisé par une combinaison de plusieurs substances chimiques qui donnent la structure détaillée de *candesartan cilexétil*, comme elle indiqué ci-dessous :

1H -Benzimidazole-7-carboxylic acide, 2-ethoxy-1- [[2′-(1H -tetrazol-5-yl) [1,1′-biphenyl] -4-yl] methyl] -, 1-[[(cyclohexyloxy) carbonyl] oxy] ethyl ester, (±) ; (±) -1-Hydroxyethyl 2-ethoxy-1- [p-(o-1H -tetrazol-5-ylphenyl) benzyl] -7-benzimidazolecarboxylate, cyclohexyl carbonate (ester).

Le médicament réduit également la pression artérielle lorsqu'il est utilisé en monothérapie chez les patients souffrant d'hypertension sévère ou lorsqu'il est utilisé de façon adjonctive chez les patients souffrant d'hypertension résistante. Le *Candesartan Cilexétil* est plus sûr, plus tolérable et aussi efficace que d'autres agents antihypertenseurs couramment utilisés. Le médicament représente donc une option thérapeutique utile dans la prise en charge des patients souffrant d'hypertension et l'insuffisance cardiaque congestive sera particulièrement utile chez les patients ne répondant pas aux agents antihypertenseurs d'autres classes de médicaments ou ne les tolérant pas. Ce pourrait être une cible attrayante pour les industries génériques,(Siddiqui i ostali, 2011).

IV.1.A.6.2.2 Propriétés physiques

Les principes propriétés physico-chimiques de principe actif (*Candesartan Cilexétil*) sont résumés dans le tableau (IV.1.6).

Tableau IV.1.5 Identification de principe actif (*Candesartan Cilexétil*). (pharmacopée 2017)

Nom	Candesartan Cilexétil
Aspect	Poudre blanche ou sensiblement blanche, pas d'odeur
Formule chimique	$C_{33}H_{34}N_6O_6$
Masse molaire (g/mol)	610.67
Diamètre	$\leq 6\mu m$
Solubilité dans l'eau	Pratiquement insoluble
Solubilité dans le chlorure de méthylène	Facilement soluble
Solubilité dans l'alcool benzylique	0,3 M
Solubilité dans l'éthanol anhydre	Peu soluble
Cendres sulfurique	≥ 0.1% déterminé sur 1.0 g de PA
pH	6.9 à T= 20 °C 7.5 à T= 37 °C ±1 °C
pKa	6.0
Température de séchage totale	105 c°
La teneur en eau	≥ 0.3 % déterminé sur 60 mg de PA
Point de fusion	157-160 °C
La longueur d'onde (ʎ)	254 nm
Identification par HPLC	Identique à l'étalon de référence
Cristallinité	Cristalline
Dosage	0.5g de PA dans 60ml d'acide acétique glacial R
Les maladies	Hypertension, Heart Failure (crise cardiaque)
Dose	Hypertension 2-32 mg par jour Heart Failure 4, 8, et 16 mg
Concentration environnementale prédite (PEC)	PEC = 1.8 x 10^{-1} µg/L
Concentration prédite sans effet (PNEC)	PNEC = 100 µg/L
Absorption	15%

IV.1.A.6.3 Mode opératoire

Les étapes à suivre pour augmenter la teneur en humidité de principe actif (*Candesartan Cilexétil*) sont indiquées ci-dessous :

- Déterminer la teneur en humidité initiale de *Candesartan Cilexétil* à l'aide de Karl Fischer pour un échantillon de 100 mg, elle donne la valeur de X_0= 0.83 %.
- Afin d'augmenter le pourcentage d'eau dans la poudre, nous utilisons les relations de perte de dessiccation suivante, supposons que la masse m_s = 10g et le pourcentage d'eau requis 10%.

$$X = \frac{m_i - m_s}{m_i} \times 100 \quad \text{(IV.1.6)}$$

Avec m_s =10g

$$0.1m_i - m_i = -10 \Rightarrow -0.9m_i = -10 \quad \text{(IV.1.7)}$$

$$m_i = \frac{-10}{-0.9} = 11.1112\ g \quad \text{(IV.1.8)}$$

On ajoute de l'eau jusqu'à que la masse m_i= 11.1112g.

Avec :

X (%) :la teneur en humidité recherchée (%),
X_0 *(%)* : la teneur en humidité initial (%),
m_e : la masse de l'eau en (g) $m_e = m_i - m_s$
m_i: la masse totale de poudre (g), elle est égale à 10g,

- On mélange la masse d'eau calculée avec 10g de la poudre sèche dans un Bechar pour bien homogénéiser la poudre, et prend un échantillon de 100mg pour vérifie la teneur en humidité obtenue à l'aide de Karl Fischer.
- On refait les mêmes étapes pour la teneur en humidité égale 15 et 20 %.
- Le mélange est prêt pour faire les expériences.

IV.1.A.6.4 Comparaison entre deux types de matière de support de la poudre

IV.1.A.6.4.1 Dimension

Le tableau (IV.1.7) résume les caractéristiques des supports et les figures (IV.1.5 et 6) représentent les photos des supports.

Tableau IV.1.6 Equipements utilisés dans notre expérience de séchage.

Nom	Flacon	Boîte d'aluminium
Diamètre ou surface	15.91mm	56×54 mm
Hauteur	20 mm	15 mm
Épaisseur	4 mm	1 mm
Épaisseur de contacte	3 à 6 mm	1.5 à 3 mm



Figure IV.1.5 Boîte d'aluminium



Figure IV.1.6 les Flacons

IV.1.A.6.4.2 Comparaison au cours de séchage

On fait la même expérience pour les deux équipements, la première des choses on fixe la température, la pression, la masse de principe actif (*Candesartan Cilexétil*) et l'humidité initial X_0, et présenté graphiquement les résultats de variation de l'humidité de principe actif en fonction de temps, en suite on fait la comparaison entre les deux équipements.

On prend les valeurs des expériences réalisées sur les deux équipements (flacon et Boîte d'aluminium), pour T= 60°C, P= 0.8 bar, X_0= 10 %, m= 1g.

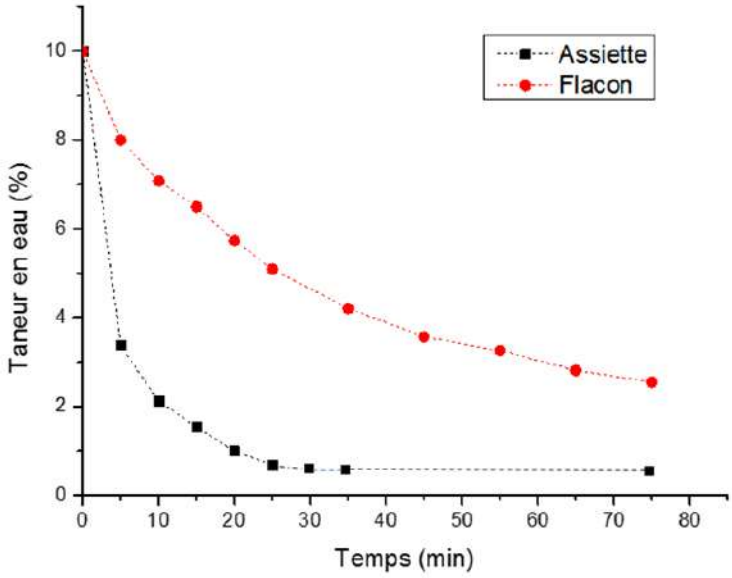


Figure IV.1.7 : Comparaison de deux équipements de séchage (flacon et Boîte d'aluminium) pour les mêmes conditions de (T, P, X_0, m_0).

D'après les valeurs obtenues par l'étuve sous vide de deux équipements (Boîte d'aluminium (séchage ouvert) et flacon en verre (séchage confiné), on remarque que le temps de séchage de principe actif dans le flacon est largement supérieur à celle-ci utilisé dans la boîte d'aluminium et on peut cependant conclure que le séchage dans la boîte d'aluminium est plus efficace et rapide, parce que la surface de contact entre la boîte et la poudre est grande et le séchage fait par convection et conduction.

IV.1.A.6.4.3 Comparaison après le séchage

La figure suivante représente l'influence de support sur les poudres séchée



Figure IV.1.8 ***A*** Les poudres séchées en flacon et ***B*** les poudres séchées en Boîte

La poudre change son état une fois séchée dans les flacons en verre et elle devient sous cristalline, par contre elle garde son état solide au cours de séchage en réalisant nos expériences dans des boîtes fabriquées en aluminium.

Les expériences sont réalisées dans la partie supérieure dans une étuve sous vide voir figure (IV.1.9) suivante :



Figure IV.A.1.9 Emplacement des boîtes d'aluminium dans le séchoir sous vide

Le mode de séchage ouvert en utilisant des boîtes en aluminium pour sécher une couche mince d'un principe actif : Candesartan Cilexétil a été adopté dans le reste de notre travail.

IV.A.1.6.5 Cinétique de séchage

L'objectif de cette partie est d'étudier l'influence de quelques paramètres tels que, la température, la pression, la masse du principe actif et la teneur en eau initiale sur la cinétique de séchage, afin de déterminer les meilleures conditions de séchage.

Lors d'une expérience de séchage, avant l'introduction de la poudre dans le séchoir, celui-ci est préalablement lavé, stérilisé, est tout d'abord chauffé.

a. Influence de la masse initiale de *Candesartan Cilexétil*

Pour étudier l'influence de la masse du principe actif (*Candesartan Cilexétil*) introduite dans l'étuve sous vide, on fait trois expériences comme on a indiqué dans le tableau (IV.1.8) ci-dessous :

Tableau IV.1.7 Les expériences réalisées pour étudier l'influence de la masse.

Les paramètres	Les variables
T= 40, 50 et 60°C **P = 0.8 bar** **X_0 = 20 %**	m = 0.5g
	m = 1.0g
	m = 1.5g

Nous avons varié cette masse entre 0.5, 1 et 1.5g, tout en maintenant les mêmes conditions pour la température, la pression et la teneur en eau initiale, les valeurs sont représentées graphiquement dans la figure (IV.1.10,11 et 12) on trace la teneur en eau en fonction du temps (min).

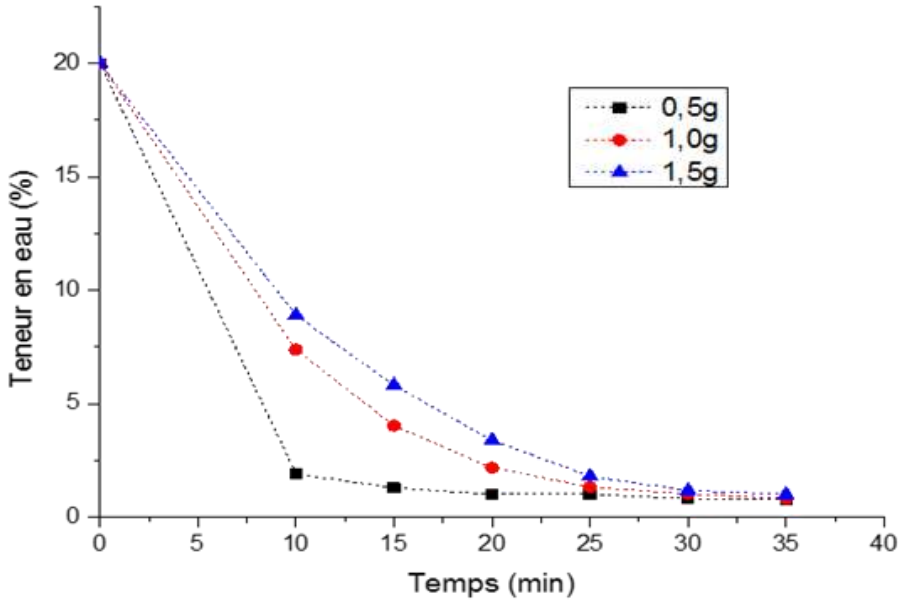


Figure IV.1.10 : Influence de la masse initiale de *Candesartan Cilexétil* sur l'évaluation de la teneur en eau lors du séchage à l'étuve sous vide à T=40°C.

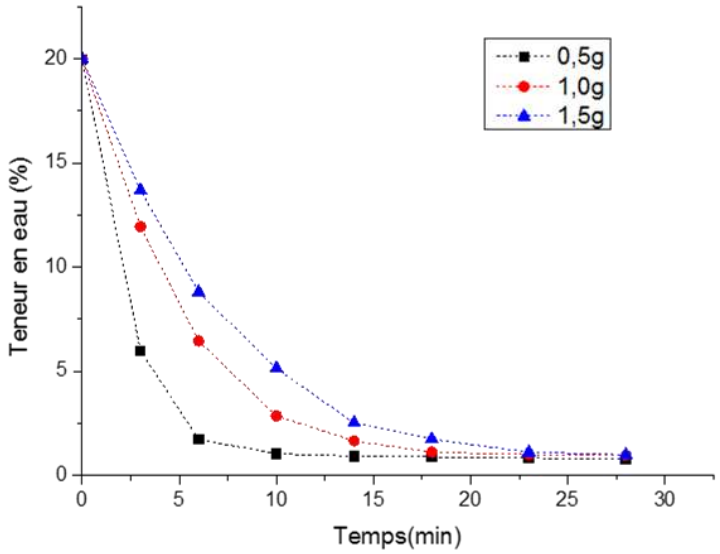


Figure IV.1.11: Influence de la masse de *Candesartan Cilexétil* sur l'évaluation de la teneur en eau lors du séchage à l'étuve sous vide à T=50 °C.

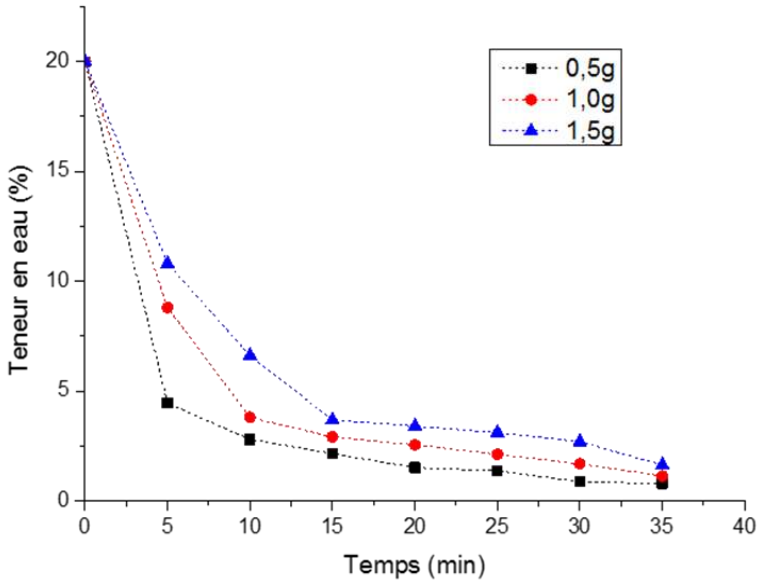


Figure IV.1.12 : Influence de la masse de *Candesartan Cilexétil* sur l'évaluation de la teneur en eau lors du séchage à l'étuve sous vide à T=60 °C.

La masse du principe actif (*Candesartan Cilexétil*) étudiée dans l'étuve sous vide influe sur la cinétique de séchage. Les figures (IV.1.10 a12) montrent que le temps de séchage augmente lorsque la masse du principe actif augmente donc il y'a une relation proportionnelle entre la masse et le temps de séchage.

Le séchage du principe actif terminé en 25 minutes pour m=0.5g mais les autres expériences (m=1g et m=1.5g) prennent beaucoup de temps environ de 45 minutes pour libérées toute l'eau contenue dans la poudre.

La perte de masse constitue la première phase de séchage, l'eau qui s'évapore de la surface du produit constitue l'eau libre renouvelée par la montée capillaire de l'eau libre interne (Cheftel i ostali, 1980).

En second lieu, l'évaporation de l'eau commence à diminuer après environ 15 minutes de séchage. Le ralentissement commence lorsqu'il n'y a plus d'eau libre en surface. Nous pensons à un front de vaporisation qui s'enfonce progressivement dans le produit(Bonazzi i Bimbenet, 2003).

b. Influence de pression

Une série d'expériences ont été réalisées pour étudier l'influence de la pression sur la cinétique de séchage pour la poudre *Candesartan Cilexétil*. Nous avons fait varier cette pression entre 0.4, 0.6 et 0.8 bar et fixer les autres conditions. Les résultats sont présentés sur le tableau (IV.1.9) et dans les figures (IV.1.13 à 15) :

Tableau IV.1.8 : Les expériences réalisées pour étudier l'influence de la pression sur la teneur en eau lors de séchage à l'étuve sous vide.

Les conditions	Variable
T=40, 50, 60 °C X= 20 % m= 1g	P=0.4, 0.6 et 0.8 bar

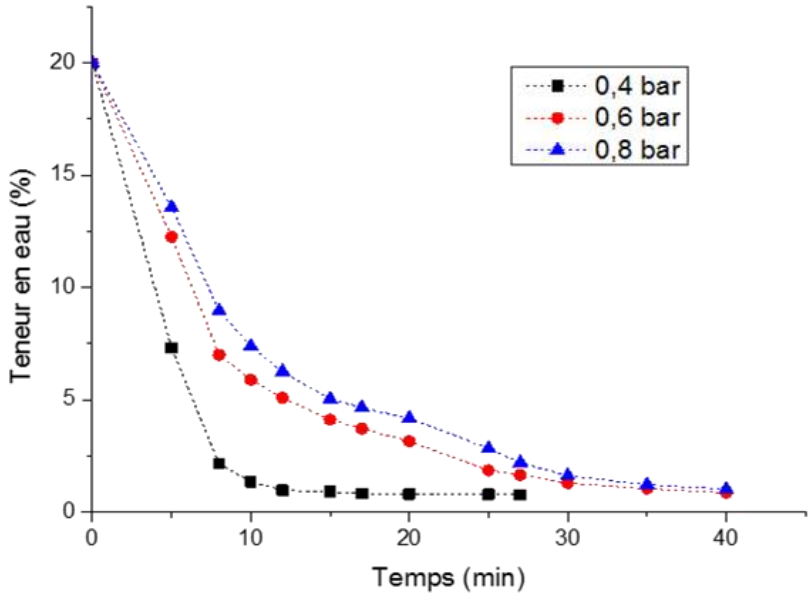


Figure IV.1.13: Influence de pression sur l'évaluation de X(%)à T=40°C.

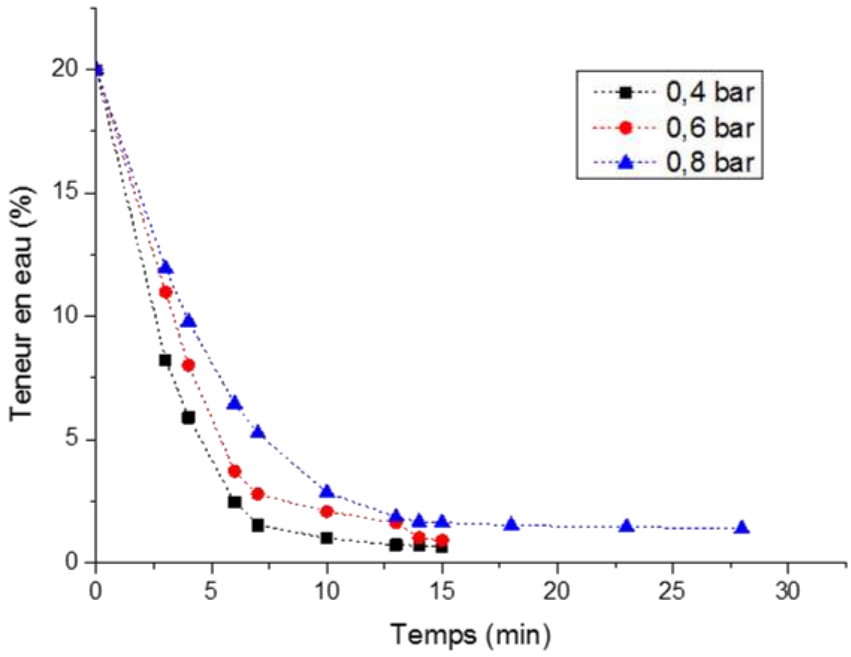


Figure IV.1.14: Influence de pression sur l'évaluation X(%) à T=50°C.

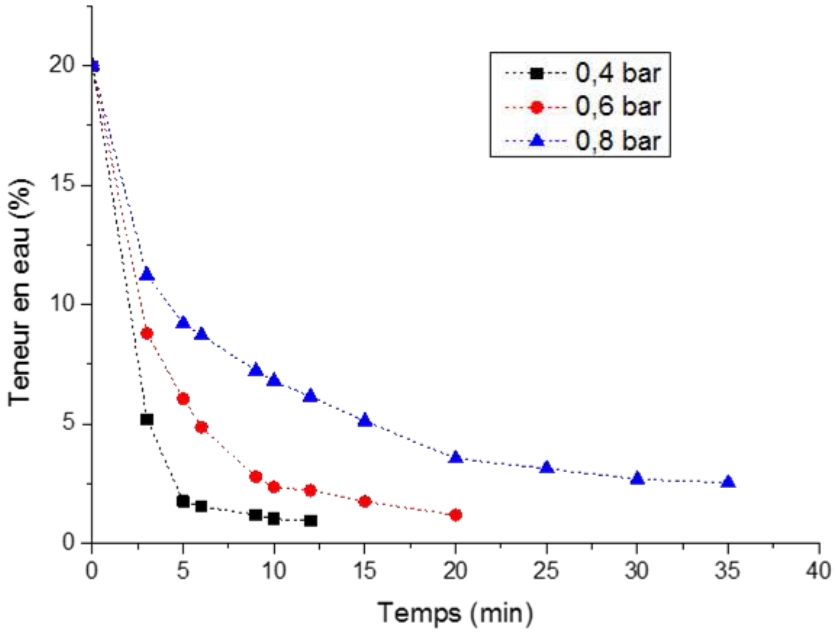


Figure IV.1.15 : Influence de pression sur l'évaluation X% à T=60°C.

D'après ces figures (IV.1.13a15) nous avons remarqué d'une façon générale, que l'influence de la pression de l'étuve sous vide sur la cinétique de séchage de *Candesartan Cilexétil* est toujours importante et qui s'explique par : une diminution de pression du l'étuve a pour effet d'augmenter la vitesse de séchage et qui se traduit par une diminution plus importante de la teneur en eau et de qualité de l'eau libérée au cours de séchage.

c. Influence de la teneur en eau initial de *Candesartan Cilexétil*

Pour notre cas, nous avons examiné la teneur en eau initiale de *Candesartan Cilexétil*, elle varie entre 10, 15, 20 % à trois températures à 40, 50 et 60°C (figure IV.1.16a 18), et cela pour tracer la cinétique de séchage à différents temps, le tableau ci-dessous résume les expériences réalisées.

Tableau IV.1.9: Les expériences de l'influence de la teneur initial de PA.

Les conditions	Variable
T= 40,50 et 60 °C m=1.5 g P=0.6 bar	X_0=10, 15, 20 %

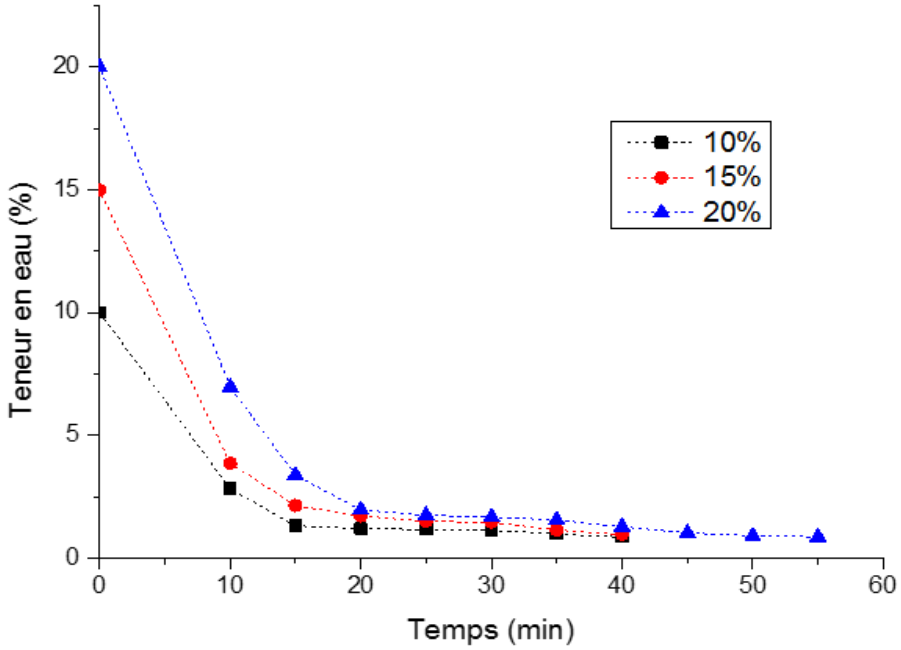


Figure IV.1.16 : Influence de la teneur en eau initial sur l'évaluation de la teneur en eau pendant le séchage à l'étuve sous vide à T=40 °C.

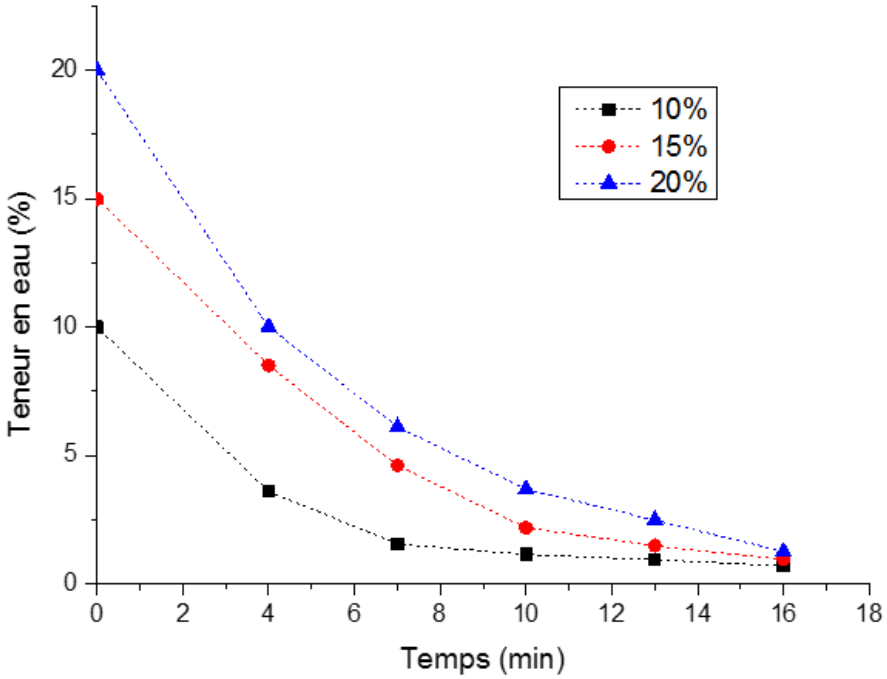


Figure IV.1.17 : Influence de la teneur en eau initial sur l'évaluation de la teneur en eau pendant le séchage à l'étuve sous vide à T=50 °C.

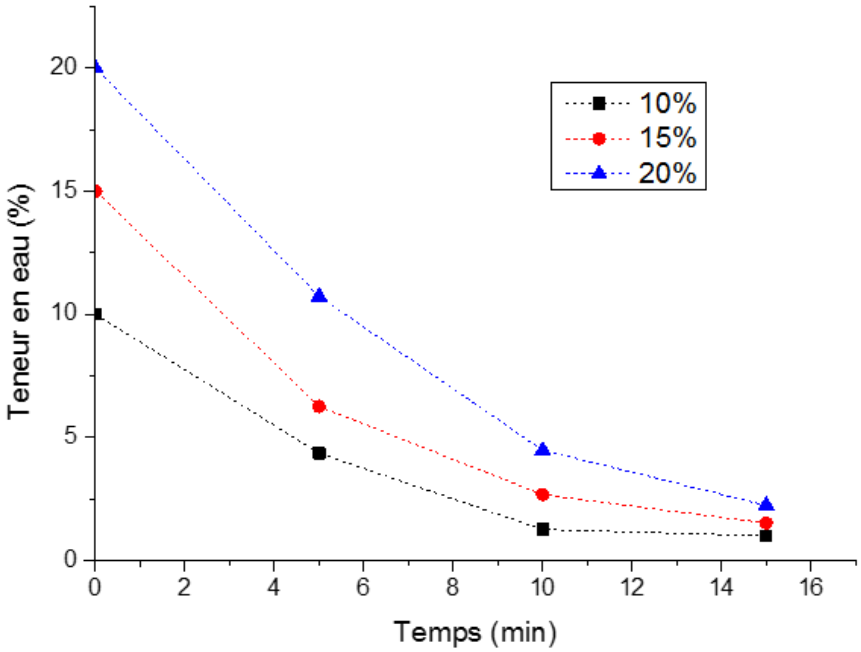


Figure IV.1.18 : Influence de la teneur en eau initial sur l'évaluation de la teneur en eau pendant le séchage à l'étuve sous vide à T=60 °C.

Les figures (IV.1.16 a 18) donnent l'évolution de la teneur en eau en fonction du temps, nous avons remarqué, sur ces figures, que la vitesse de séchage diminue avec la teneur en eau instantanée de la poudre quel que soit l'humidité initiale.

De plus nous avons remarqué que cette diminution est très importante pendant les premières minutes que dans les dernières puisque la poudre libérée en premier temps l'eau libre et il reste l'eau liée qu'il est très difficile de retirer.

d. Influence de température

Une série d'expériences ont été réalisées pour étudier l'influence de la température de l'étuve sur la cinétique de séchage de *Candesartan Cilexétil*. Nous avons fait varier cette température entre 40, 50 et 60 C°, pour m=1.5g et X_0=15% à P=0.4, 0.6 et 0.8 bar Les résultats sont reportés sur les figures (IV.1.19à21).

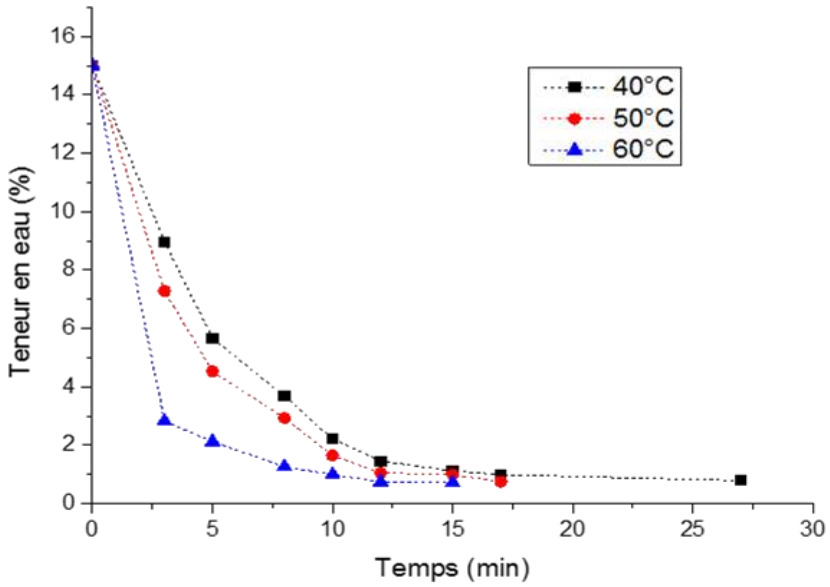


Figure IV.1.19 : Influence de la température sur l'évaluation de la teneur en eau pendant le séchage à l'étuve sous vide de 1.5g de *Candesartan Cilexétil* à P=0.4 bar.

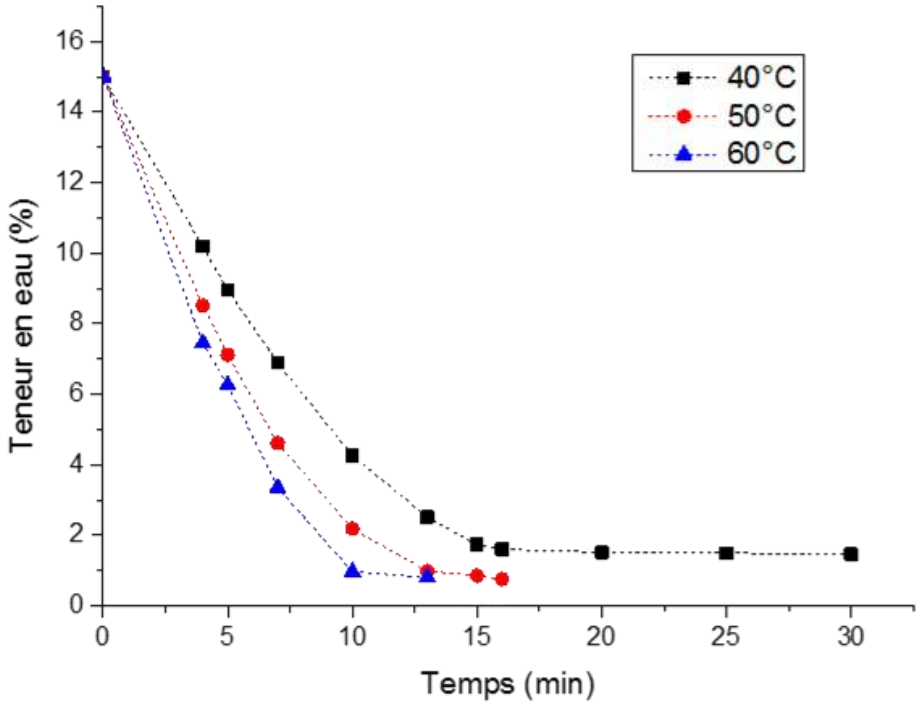


Figure IV.1.20 : Influence de la température sur l'évaluation de la teneur en eau pendant le séchage à l'étuve sous vide, à P=0.6 bar.

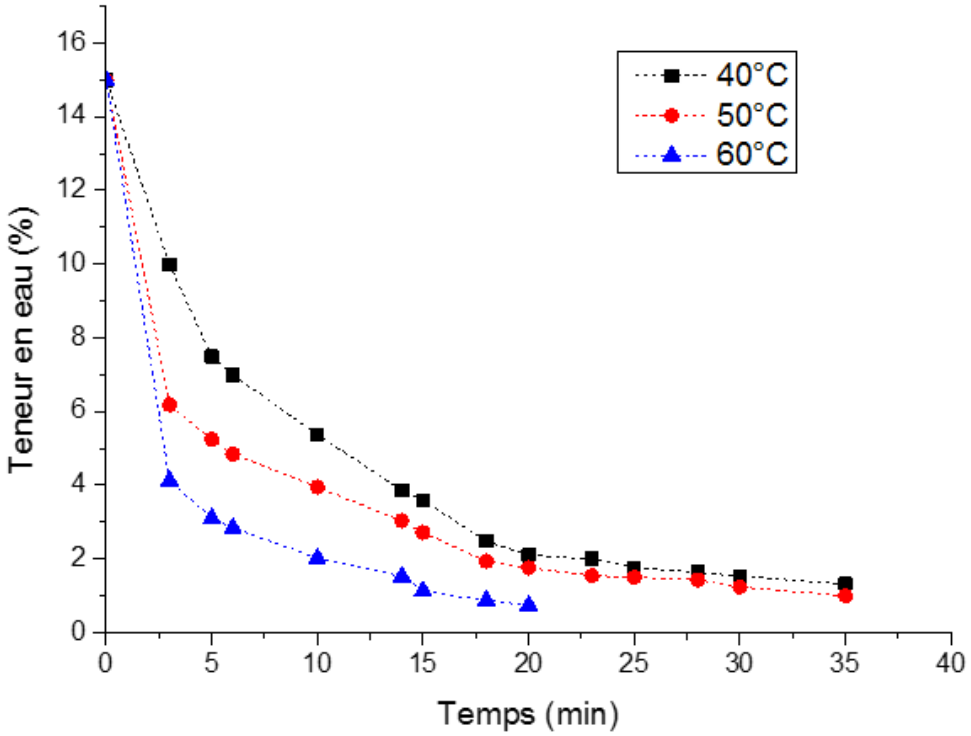


Figure IV.1.21: Influence de la température sur l'évaluation de la teneur en eau pendant le séchage à l'étuve sous vide, à P=0.8 bar.

D'après les figures (IV.1.19 à 21) nous avons remarqué que d'une façon générale l'augmentation de la température de l'étuve sous vide a pour l'effet d'augmenter la vitesse de séchage de la poudre, on remarque aussi une forte évaporation de l'eau libre pour les trois températures mais beaucoup plus à 60 C°.

IV.1.A.7 Analyse globale des résultats d'essais

Chacun des essais a été réalisé 2 fois, les valeurs relevées lors des mesures étant des valeurs particulières de variables aléatoires, En présence d'une valeur suspecte, l'essai est réalisé de nouveau et la valeur suspecte est écartée.

IV.1.A.8 Analyse mathématique des résultats d'essais

L'analyse mathématique consiste essentiellement à identifier les coefficients des modèles à partir des résultats des *84* expériences réalisées. L'application de la méthode des moindres carrés sur les résultats d'essais a permis d'obtenir les 28 coefficients de chacun des modèles, fournis en table (IV.1.13).

Tableau IV.1.10 Coefficients de modèles

Paramètre	Coefficients
Constant	5,081
Masse	-6,53
X0	0,062
P	165,8
T	-0,121
mas*mas	3,951
P*P	-10,26
T*T	-0,0001
mas*X0	0,211
mas*P	10,55
mas*T	-0,083
P*T	-4,548
P*T*T	0,0370

IV.1.A.9 Analyse statistique du modèle

L'analyse statistique a été réalisée en trois parties. Tout d'abord les modèles ont été analysés dans leur globalité afin de vérifier si l'hypothèse choisie en retenant des modèles de forme quadratique a bien été validée. Ensuite une analyse statistique des éléments des modèles a été menée dans le but d'identifier le meilleur sous modèle pour chacune des réponses. Enfin, nous avons vérifié la normalité de la distribution des résidus pour le modèle retenu.

IV.1.A.9.1 Analyse statistique globale des modèles

L'analyse de la variance (ANOVA) permet d'étudier le comportement d'une variable quantitative et à expliquer en fonction d'une ou de plusieurs variables nominales catégorielles, cette analyse donne les résultats présentés en tableau (IV.1.14).

Nous obtenons pour la réponse une valeur nulle de *P* ce qui conforte l'hypothèse de l'utilisation des modèles quadratiques pour modéliser la réponse.

Tableau IV.1.11 Résultat statistique de modèle

Temps	***DF***	***SS***	***MS* (variance)**	***F***	***P-Value***	***SD***
Totale	84	36172	430,62	-	-	-
Constante	1	29945,2	29945,2	-	-	-
Correction totale	83	6226,81	75,02	-	-	8,66
Régression	12	6172,68	514,39	674,6	**0**	22,68
Résiduel	71	54,13	0,7624	-	-	0,873
Manque d'ajustement	68	51,38	0,755	0,8243	**0,688**	0,869
Erreur pure	3	2,75	0,9166	-	-	0,957

Avec ***DF*** degré de liberté**.** ***SS*** (Sum Square) La somme des carrés des écarts *SCE*.***MS*** (MeanSquare) moyennes des carrés. ***F test*** de fisher. ***P-Value***, ***SD*** écart type.

Les qualités descriptives ($R^2_{ajusté}$) et prédictives (Q^2) ont été calculées pour ces modèles et sont fournis dans le tableau (IV.1.15).

Tableau IV.1.12 : La liste de sommaire statistique

Les paramètres statistiques	
R^2	0,991
R^2Ajusté	0,990
Q^2	0,988
Validité de modèle	0,907
Reproductibilité	0,988

IV.1.A.9.2 Analyse statistiques des coefficients du modèle

A chaque itération, l'analyse de variance permet d'identifier l'élément du modèle dont l'influence est la moins importante c'est-à-dire pour lequel *P* est le plus élevé. Il est alors possible d'éliminer ce terme du modèle. Le tableau (IV.1.16) représente les coefficients scalaires de notre modèle après le traitement.

Tableau IV.1.13 Coefficients scalaire de modèle empirique

temp	Coeff. SC	Std. Err.	P	Conf. Int (±)
Constant	17,31	0,248	0	0,495
masse	3,35	0,118	0	0,236
X_0	1,37	0,118	6,19E-18	0,237
P	5,84	0,192	0	0,384
T	-7,24	0,118	0	0,236
masse*masse	0,98	0,200	5,09E-06	0,399
P*P	-0,41	0,204	0,0483427	0,407
T*T	2,21	0,200	4,57E-17	0,399
masse*X0	0,52	0,145	0,00053682	0,290
masse*P	1,05	0,145	4,02E-10	0,290
masse*T	-0,42	0,145	0,005	0,290
P*T	-1,69	0,145	3,96E-18	0,290
P*T*T	0,74	0,241	0,003	0,481

IV.1.A.10 Analyse graphique du modèle

IV.1.A.10.1Courbe de criblage

La valeur élevée du coefficient de détermination R^2 ajusté associée aux modèles de temps se traduit par des graphiques d'adéquation, fournis en figure (IV.1.22), sur lesquels l'alignement des nuages de points est très proche de la première bissectrice**.** Les parcelles avec les points proches d'une droite indiquent de bons modèles.

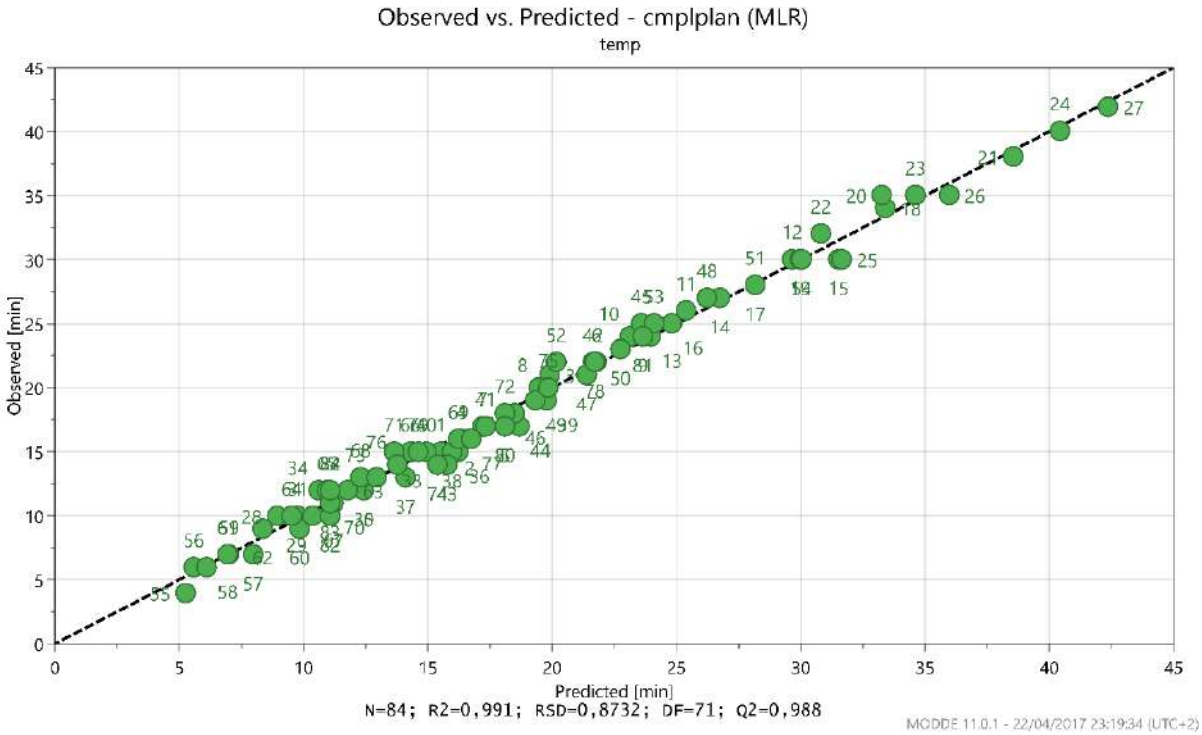


Figure IV.1.22 La corrélation entre les valeurs prédites et de l'expérience

IV.1.A.10.2 Résumé de l'ajustement (Les statistiques sommaires)

Le résumé de l'ajustement page de l'assistant d'analyse fournit un résumé des bases statistiques du modèle, donnée par la figure (IV.1.23).

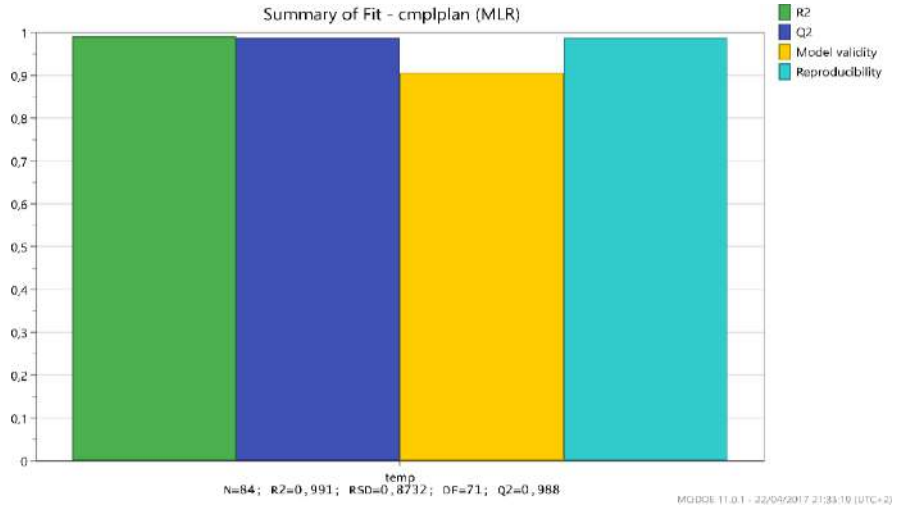


Figure IV.1.23 : Résumé de l'ajustement de MODDE

IV.1.A.10.3 Représentation graphique des surfaces de réponses

Les surfaces de réponses peuvent présenter les variations des réponses en fonction de seulement 2 facteurs à la fois, les autres facteurs étant réglés sur une valeur fixe dans notre cas les deux autres valeurs des facteurs sont réglés au milieu du domaine, les figure (IV.1.24,25 et 26) représentent la surface de réponse a différent facteur.

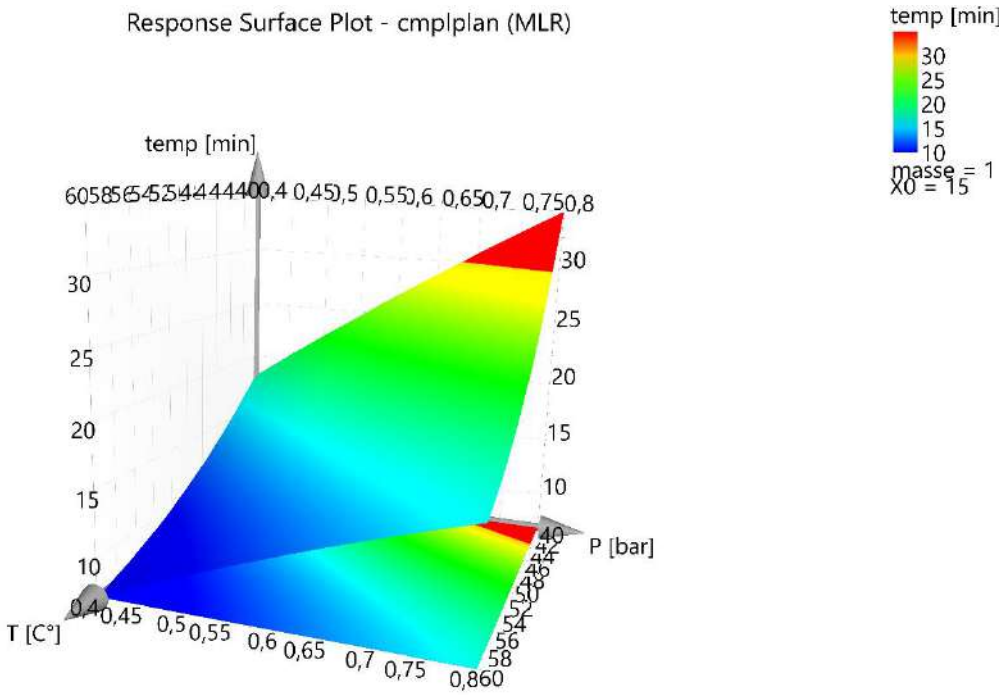


Figure IV.1.24 surface de réponse T et P en fonction de temps à 15% X_0 et 1g

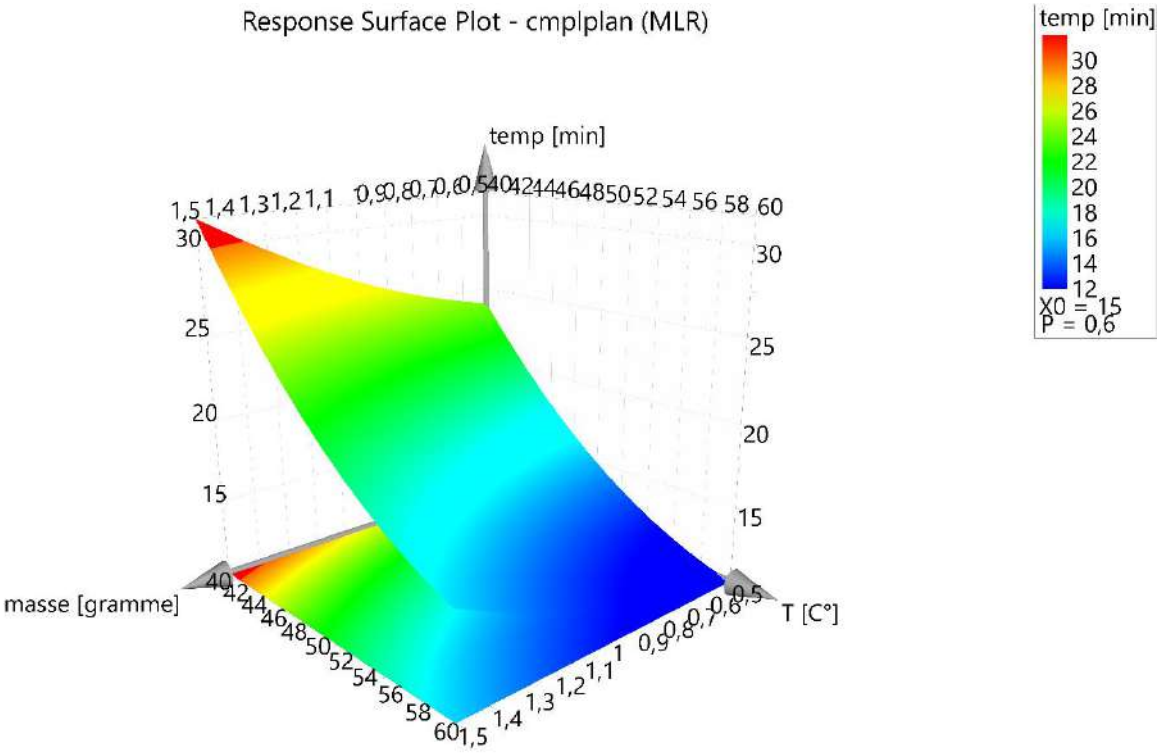


Figure IV.1.25 surface de réponse T et m_0 en fonction de temps à 15% X_0 et 0.6 bar

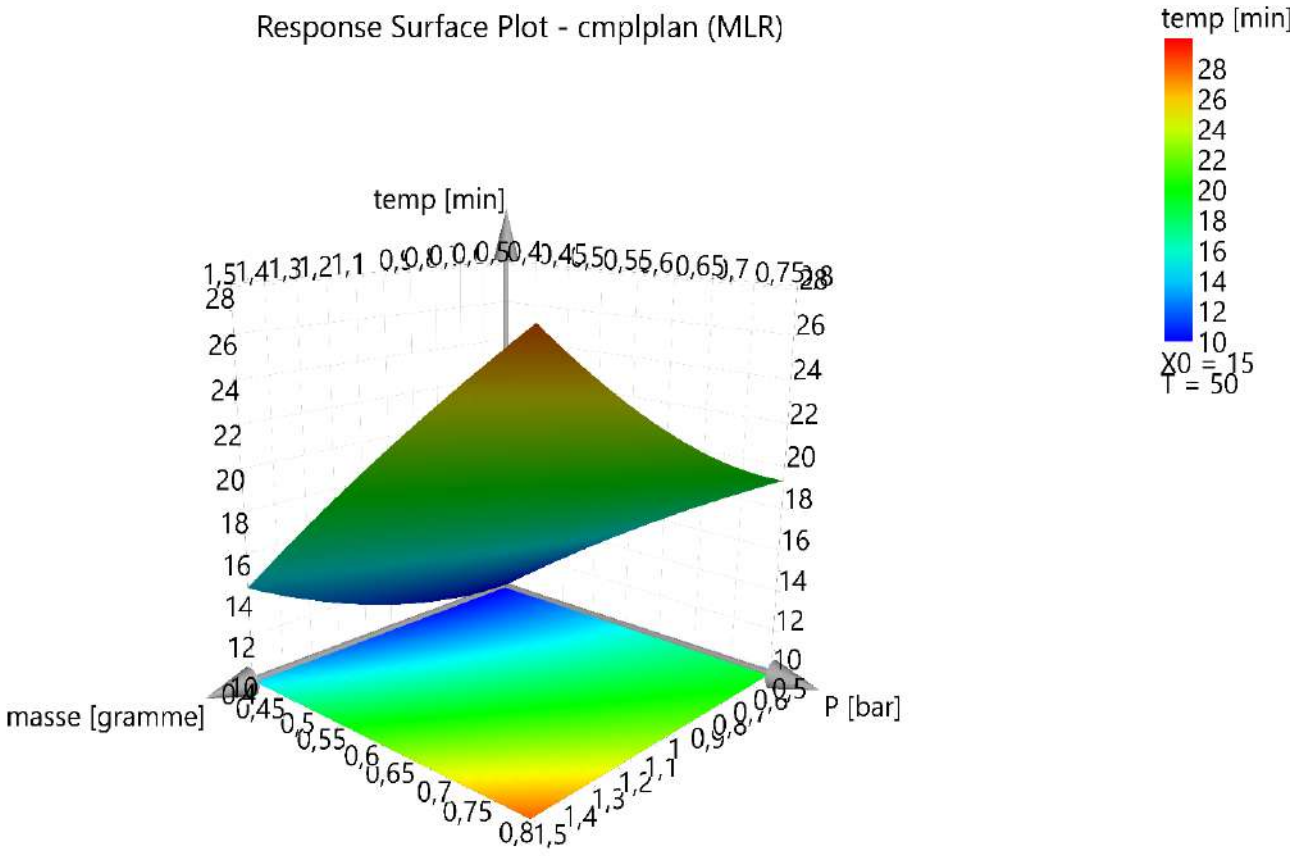


Figure IV.1.26 surface de réponse P et m_0 en fonction de temps à 15% X_0 et 50 °C

IV.1.A.10.4 Représentation graphique de l'effet des facteurs

Le modèle présenté sur l'équation (IV.1.9) exprime le temps de séchage en fonction de treize facteurs et interaction entre facteurs. L'effet de ces interactions est présenté sur la figure IV.1.27.

$$\boldsymbol{Temps} = 5.08198 - 6.53355 \times mas + 0.06296220 \times X_0 + 165.871 \times P - 0.121901 \times T + 3.95196 \times mas^2 - 10.2665 \times P^2 - 0.00010507 \times T^2 + 0.21111200 \times mass \times X_0 + 10.5556 \times mas \times P - 0.08333330 \times mas \times T - 4.54841 \times P \times T + 0.0370119 \times T^2 \times P \quad \text{(IV.1.9)}$$

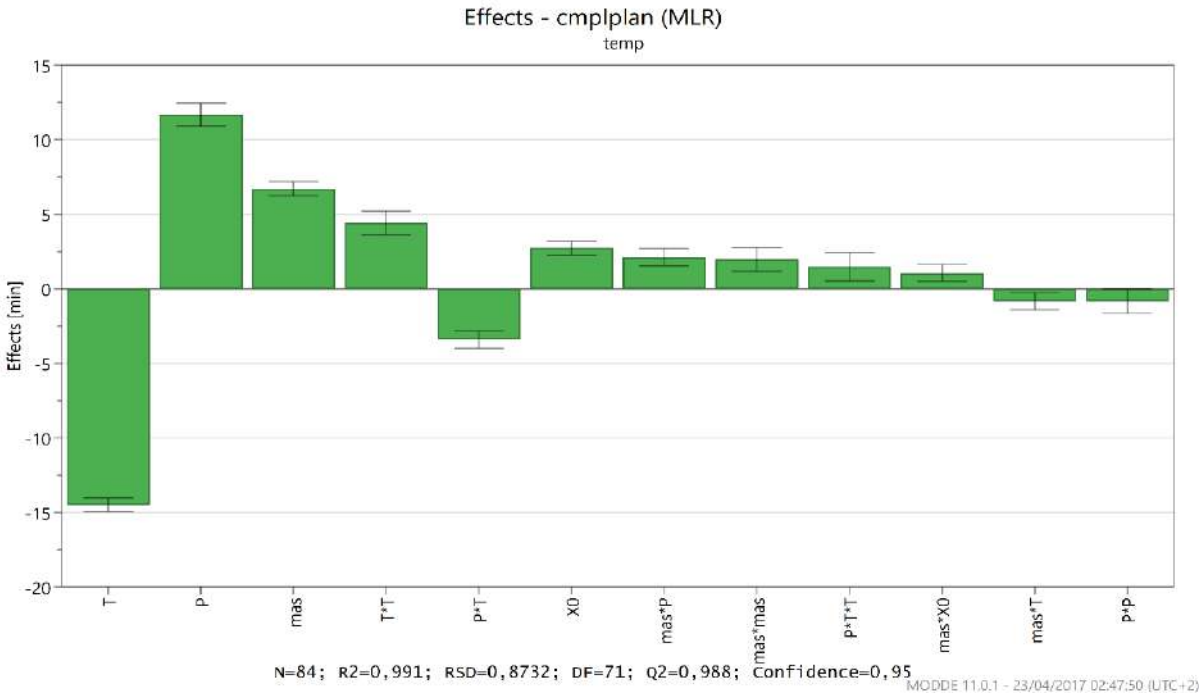


Figure IV.1.27 Effets des facteurs sur les réponses

D'après la figure (IV.1.27), on tire ces deux conclusions :

- Le plus longtemps est le temps de séchage, le moins sera l'effet de la température T et les interactions entre P×T, m_0×T et P².
- Le plus longtemps est le temps de séchage, le plus sera l'effet de la pression P, la masse initiale m_0, la teneur initiale X_0 et les interactions entre T×T, m_0×P, m_0× m_0, m_0×X_0 et P×T².

IV.1.A.10.5 Courbes iso-réponse

La figure (IV.1.28) montre les variations des facteurs sur la réponse et montre les minima locales de chaque répartition.

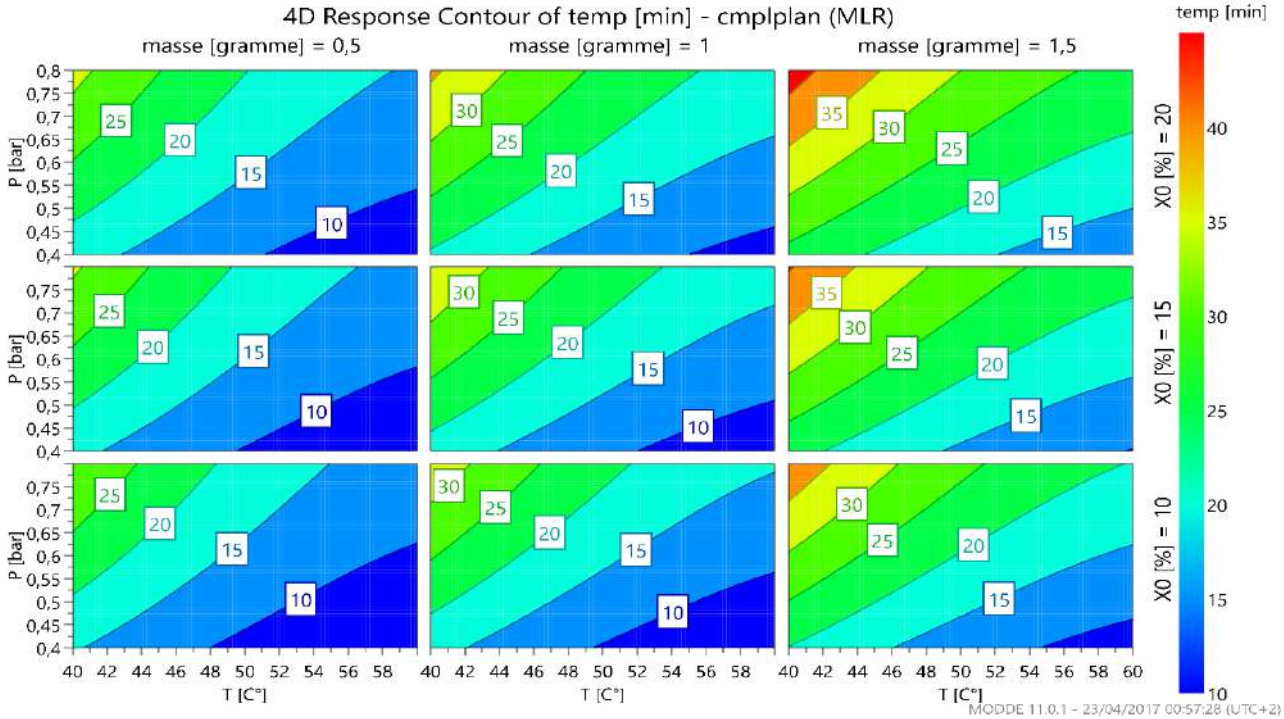


Figure IV.1.28 : Courbes iso-réponse

Les figures de distributions des facteurs représentent les plages possibles des facteurs, voir (Annexe A figures 12 à 16).

IV.1.B Modélisation par réseaux neuronales

IV.1.B.1 Conception de la topologie de RNA

La méthodologie choisie peut être schématisée conformément à l'organigramme de la figure (IV.1.29) et qui comporte les étapes suivantes :

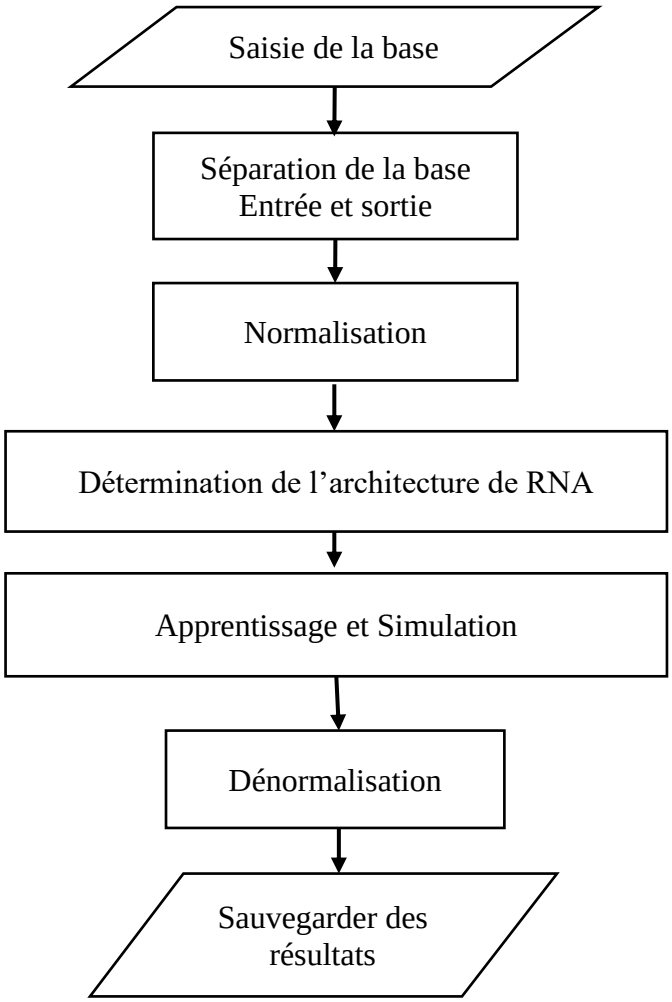


Figure IV.1.29 Méthodologie de calcul par réseaux de neurone**.**

IV.1.B.2 Base de données

IV.1.B.2.1 Choix des entrées et des sorties

Entrées (*T, P, m_0 et X_0*) tel que :

(*T*) Température varie entre (40,50 et 60°C).

(P) Pression varie entre (0.4, 0.6 et 0.8 bar)

(*m*) La masse varie entre (0.5,1 et 1.5g).

(X_0) La teneur en eau initiale varie entre (10,15 et 20 %).

Sorties (*Temps)* tel que :

Temps de séchage vari entre (5 à 40 min).

Ce qui donne une matrice de 5 colonnes et 84 lignes.

IV.1.B.2.2 Préparation de base de données

Les données sont représentées en 5 lignes, T, m_0, P, X_0 et le temps. Le tableau (IV.1.17) résume les données expérimentales de notre base.

Tableau IV.1.14 Dimensions de la matrice de données

	Paramètres étudiés	Dimension de la matrice de la base des
Entrée	Température	[84,1]
	La masse	[84.1]
	Pression	[84,1]
	Teneur en eau initiale	[84,1]
Sortie	Temps de séchage	[84,1]

IV.1.B.2.3 Normalisation de la base

La normalisation est une étape importante dans le processus de l'élaboration des données. Elle devient dans la plupart des cas, une exigence pour les matrices des inputs, du fait qu'on utilise souvent des fonctions de transfert bornées de type sigmoïdes dans les modélisations statiques.

Dans notre travail, on a utilisé la base de données qui est représentée comme l'indique le tableau précédent. Les valeurs numériques ont été normalisées afin d'améliorer l'optimisation.

La normalisation se fait par ligne par la méthode des min et des max : « code premnmx en Matlab » illustrée par l'équation (IV.1.10).

$$x_{in} = \frac{2(x_i - min(x_i))}{max(x_i) - min(x_i)} - 1 \qquad \text{(IV.1.10)}$$

Pour la dénormalisation nous utilisons la fonction MATLAB de code «postmnmx » illustrée par l'équation (IV.1.11).

$$x_i = 0.5\ (x_{in} + 1)(max(x_i) - \ min(x_i) + min(x_i) \qquad \text{(IV.1.11)}$$

IV.1.B.2.4 Mise en forme des données

Dans cette étape les données sont subdivisées en trois ensembles :

- Un ensemble pour l'apprentissage (83% de la base).
- Un ensemble pour la phase de validation (9% de la base).
- Un ensemble pour le test (8% de la base).

IV.1.B.3 Méthodologie et résultats expérimentaux de la modélisation avec RNA

IV.1.B.3.1 Optimisation et simulation du réseau de neurones

Il n'existe pas de règle pour le choix du nombre de neurones dans la couche cachée (Laïdi i Hanini, 2012), pour obtenir la meilleure structure neuronale (le nombre de neurones sur les couches cachées a été optimisé). Dans cette étude on a commencé par une couche cachée en variant le nombre de neurones cachés de 4 à 30, ensuite un RNA avec 2 couches cachée a été testé ou le nombres de neurones dans la première couche a été varié de 1 à 10 et la deuxième couche de 1 à 10 neurones, chaque architecture a été répété 50 fois afin d'éviter la convergence vers le minimum local, les résultats montrent que un RNA avec 6 neurones dans la 1ère couche cachée et 8 neurones dans la deuxième couche cachée donne la meilleure performance traduite par une erreur RMSE = 0.2711 et R^2= 0.9994.

La figure (IV.1.31) représente la variation d'erreur (RMSE) par rapport au nombres de neurones dans chaque couche cachée.

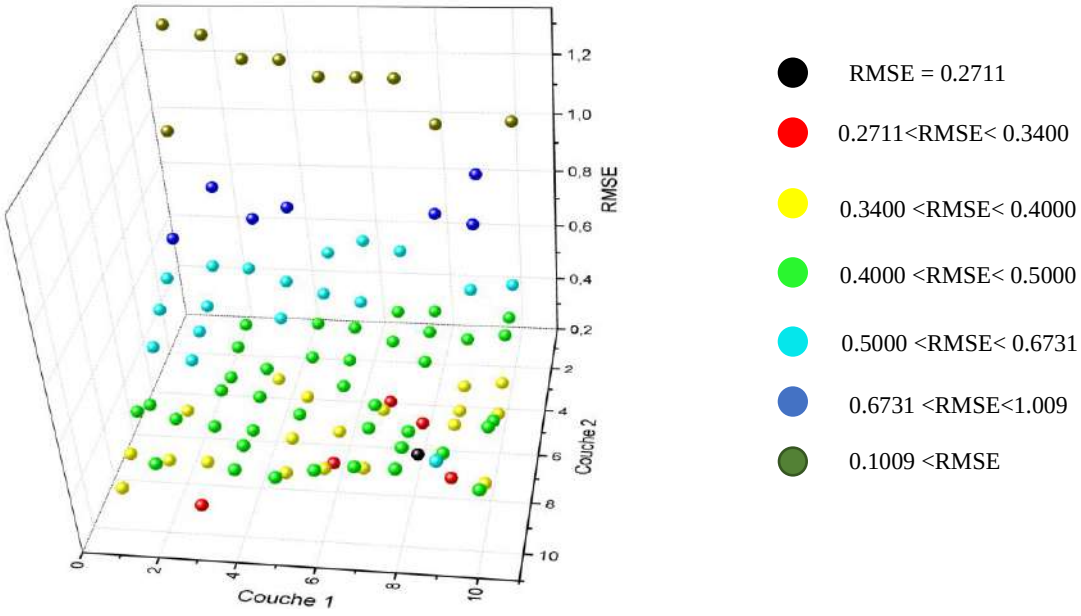


Figure IV.1.30 Les résultats de l'optimisation du RNA, couche cachée 1et 2 en fonction d'erreur.

Après détermination de la meilleure structure neuronale pour chaque couche cachée, l'architecture du modèle neuronale optimale trouvé [4- (7,8) -1].

Le tableau IV 1.19 représente la topologie détaillée du RNA optimisé pour la prédiction de la teneur en eau réduit $M_{R.}$

Tableau IV.1.15 Topologie du RNA optimisé pour la prédiction de la teneur en eau réduit $M_{R.}$

Type du réseau	FFNN-BP **(**Fonction ***newff*** *de* MATLAB)	
Couche	Nombre de neurones	Fonction d'activation
Couche d'entrée	4	---
1ère Couche cachée	7	Sigmoïde Logarithmique (Fonction ***tansig***)
2ème Couche cachée	8	Sigmoïde Logarithmique (Fonction ***tansig***)
Couche de sortie	1	Linéaire **(**Fonction ***purelin***)
Algorithme d'apprentissage	BRBP utilisant l'optimisation de Levenberg-Marquardt.	

IV.1.B.3.2 Les paramètre et résultats de RNA

Les résultats de performance de réseau de neurones établis pour les phases d'apprentissage, test et validation pour le temps de séchage sont présentés sur la figure (IV.1.33). Cette figure montre bien que tous les points sont situés sur la première bissectrice avec un coefficient de corrélation approchant l'idéal [α (pente), β (ordonnée à l'origine), R (coefficient de corrélation)]= [0.99900,0.15000,0.99952].

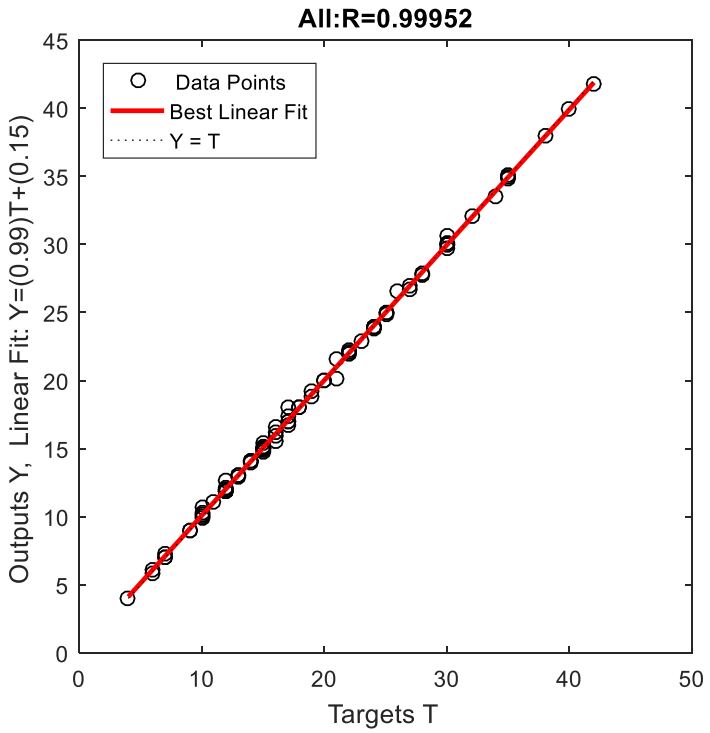


Figure IV.1.31 Courbe de régression linéaire du temps $_{cal}$ avec temps $_{exp}$ (All).

Pour évaluer la performance du modèle neuronal, les vecteurs de régression linéaire ont été calculés pour le temps de séchage et qui sont rassemblés dans le tableau (IV.1.23).

Tableau IV.1.16 Vecteur de régression linéaire [α (pente), β (ordonnée à l'origine), R (coefficient de corrélation)].

Phase	All	Validation	Apprentissage	Test
R	0.9995	0.9983	0.9997	0.9994
β	0.1500	1.0000	0.4700	0.4200
α	0.9990	0.9600	1.0000	1.0000

IV.1.B.3.3 La formule de RNA optimisé

Après l'élaboration du modèle neuronale, l'équation du modèle peut être écrite sous la forme suivante (eq. IV.1.12).

$$Temps = f_s\left(\sum_{k=1}^{8}\left(w_{lk} \times f_R\left(\sum_{j=1}^{7}\left(w_{kj} \times f_h\left(\sum_{i=1}^{4}(w_{ji} \times X_i + b_{hi})\right) + b_{Rk}\right)\right) + b_{sl}\right)\right) \quad \text{(IV.1.12)}$$

Avec 7 est le nombre de neurones dans la 1ère couche cachée, 8 est le nombre de neurones dans la 2ième couche cachée, 4 est le nombre de neurones dans la couche d'entrée, 1 est le nombre de neurones dans la couche de sortie, W_{ji}, W_{kj},W_{lk}et $b_{hi(s)}$, b_{Rk}, b_{sl} sont les poids et les biais de la couche cachée 1,2 et la couche de sortie respectivement, f_h,f_R sont la fonction d'activation dans les deux couches cachées "tansig",f_s est la fonction d'activation de la couche de sortie "purelin".

IV.1.B.4 Comparaison entre le modèle de plan d'expérience et le modèle de RNA

L'analyse des résultats de prédiction de temps de séchage par le RNA optimisé est réalisée à travers le calcul des déviations communément utilisées suivantes:

Racine carrée de l'Erreur Quadratique Moyenne (Root Mean Squar Error) :

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left(t_{exp} - t_{cal}\right)^2} \quad \text{(IV.1.13)}$$

Le coefficient de détermination R^2 :

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N}(y_{cal} - y_{exp})^2}{\sum_{i=1}^{N}(y_{exp} - \bar{y}_{exp})^2} \quad \text{(IV.1.14)}$$

Le tableau (IV.1.24) représente une comparaison entre les meilleures RMSE et R^2, obtenues par le modèle de plan d'expérience et le modèle obtenu par réseau de neurones.

Tableau IV.1.17 Les paramètres statistiques de diffueront type de modélisation

Modèle / Type d'erreur	Plan d'expérience	RNA
RMSE	0.5000	0.2711
Coefficient de détermination R^2	0.9916	0.9994

La figure (IV.1.34) représente une comparaison entre les meilleures RMSE et R^2, obtenues par le modèle de plan d'expérience et le modèle obtenu par réseau de neurones.

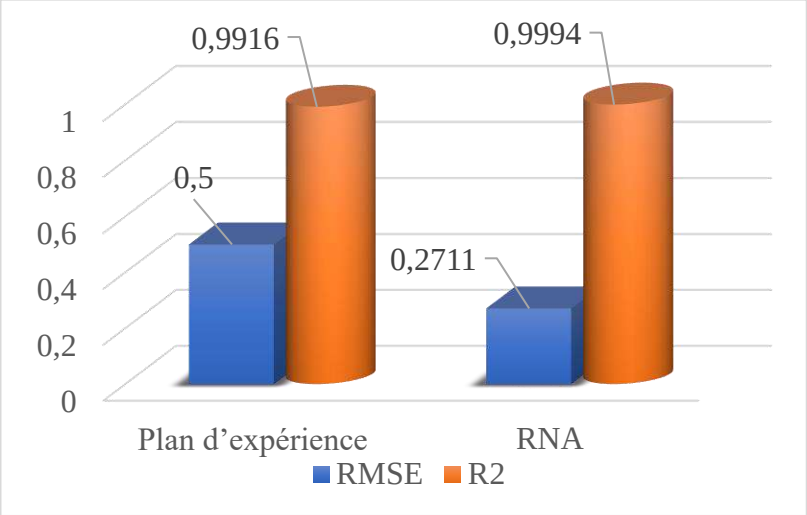


Figure IV.1.32 Les paramètres statistiques de différents types de modélisations

D'après les résultats obtenus on trouve que le RNA est la meilleure méthode pour modéliser le temps de séchage avec une erreur (RMSE)=0.2711 et un coefficient de détermination R^2=0.9994.

IV.1.2 Conclusion

L'objectif de la première partie étais d'optimiser et modéliser par la méthode de plan d'expériences le temps de séchage d'une poudre pharmaceutique solide dans un séchoir sous vide. Cette modélisation a permis d'obtenir un modèle empirique quadratique en donnant les effets de l'interaction des paramètres opératoires sur le temps de séchage.

Dans la deuxième partie nous avons décrit les étapes de la modélisation neuronale pour estimer le temps de séchage d'une poudre pharmaceutique.

Après l'optimisation des paramètres de réseau de neurones, le modèle optimisé a été trouvé avec une meilleure erreur RMSE = 0.2711 min en comparaison avec celle obtenue en utilisant la méthode MLR (RMSE =0.5000 min) donnée par la méthode de plan d'expérience. Ces résultats montrent que notre modèle est capable d'estimer correctement les données expérimentales.

Chapitre IV

Contribution 2

Modélisation mathématique des transferts lors du séchage

IV.2.A Calcul des coefficients de diffusion

IV.2.A.1 Introduction

Le séchage est une opération complexe incluant des phénomènes simultanés de transfert de chaleur et de masse, ainsi que des transformations physiques ou chimiques, qui peuvent causer des changements dans la qualité des produits. Les changements physiques qui peuvent survenir incluent des modifications géométriques (retrait), le gonflement, la cristallisation et des transitions vitreuses. Dans certains cas, des réactions chimiques ou biochimiques désirables ou indésirables peuvent se produire, entraînant des changements dans la couleur, la texture, l'odeur, ou d'autres propriétés du produit solide.

Le séchage résulte de la vaporisation de l'eau initialement à l'état liquide, en fournissant de la chaleur au produit initialement humide, la chaleur peut être fournie par convection (séchoirs directs), par conduction (séchoirs par contacts ou séchoirs indirects), par rayonnement.

Le transport de l'humidité à l'intérieur du solide peut se produire par l'un ou plusieurs des mécanismes suivants de transfert de masse (Mulet, 1994).

- La diffusion du liquide, si le solide humide est à une température inférieure au point d'ébullition du liquide.
- La diffusion de vapeur, si le liquide se vaporise à l'intérieur du matériel.
- La diffusion de Knudsen, si le séchage s'effectue aux températures et aux pressions très basses, par exemple, dans le procédé de lyophilisation.
- La diffusion de surface (possible mais non prouvée).
- Les différences de pression hydrostatique, lorsque les taux de vaporisation interne ne dépassent pas le taux de transport de vapeur à travers le solide à l'environnement et que le gradient de la pression totale intervient comme force motrice du transfert de la matière (comparable au transfert de Darcy).

Le transport de l'humidité dans le produit dépend à la fois de la structure des pores. De nombreux modèles de transfert simultané de chaleur et de masse ont été développés pour le séchage. Ils sont basés soit sur le transfert d'humidité pour une diffusivité effective ou sur la séparation de la diffusion liquide et la diffusion vapeur. Une brève revue de ces modèles est présentée avec les hypothèses simplificatrices des modèles (Srikiatden i Roberts, 2006).

IV.2.A.2 Teneur en eau réduite

La teneur en eau des échantillons à tout instant t a été transformée en teneur en eau réduite (Darvishi i ostali, 2013) Cette dernière est calculée selon la formule (IV.2.1).

$$M_R = \frac{M - M_e}{M_0 - M_e} \qquad \text{(IV.2.1)}$$

M, M_0, M_esont les taux d'humidité du produit, respectivement à l'instant t , à l'équilibre et à l'instant initial (Charreau i Cavaille, 1991).

La teneur en eau réduite a été simplifiée par la formule (IV.2.2) parce que M_e est relativement négligeable comparativement à M et M_0 (Amadou, 2007)

$$M_R = \frac{M}{M_0} \qquad \text{(IV.2.2)}$$

IV.2.A.3 La théorie diffusionnelle

La diffusivité dépend de nombreux facteurs comme la nature du solide et celle de l'humidité, le taux d'humidité et la température. Quand le solide est homogène et de forme régulière et, si l'on admet que la diffusivité est constante et qu'il y a équilibre immédiat de la surface du solide avec l'air de séchage, l'intégration de la formule (IV.2.3) permet de calculer, pour la phase de séchage à vitesse décroissante, la variation du taux d'humidité en fonction du temps :

$$M_R = \gamma \sum_{i=0}^{\infty} (2i+1)^{-2}\, exp\left[-(2i+1)^2 \pi^2 D_{eff}\, t/L^2\right] \qquad \text{(IV.2.3)}$$

Dans cette équation, L (m) est la longueur caractéristique du produit : le rayon pour une sphère ou l'épaisseur pour une plaque.

γ est un coefficient dépendant de la forme du produit $8/\pi^2$pour une plaque $6/\pi^2$ pour une sphère, M_R la teneur en eau réduite.

$D_{eff}(m^2 s^{-1})$ *e*st la diffusivité effective de l'humidité dans la matière. Sa valeur est déterminée expérimentalement. Cette diffusivité est considérée comme effective car il ne fait appel à aucune hypothèse pour expliquer le mouvement de l'humidité au sein du produit.

Lorsque le temps de séchage est suffisamment long, c'est-à-dire quand $M_R < 0.6$ l'équation (IV.2.4) peut être simplifiée car la série est pratiquement égale à son premier terme :

$$M_R = \gamma exp\left(\frac{\pi^2 D_{eff} t}{r^2}\right) \qquad \text{(IV.2.4)}$$

La dépendance à la température du coefficient de diffusion effective, Deff, peut être décrite par l'équation Arrhenius (Barbosa-Cánovas i Vega-Mercado, 1996)

$$D_{eff} = D_0 exp\left(-\frac{E_a}{R(T+273.15)}\right) \qquad \text{(IV.2.5)}$$

Avec $\boldsymbol{E_a}$Énergie d'activation (J mol^{-1}), $\boldsymbol{T}$ Température(°K), $\boldsymbol{D_0}$ Coefficient de diffusion de référence ($m^2 s^{-1}$) $\boldsymbol{R}$ Constante universelle des gaz parfaits (J mol^{-1} K^{-1}).

IV.2.A.4 Analyse des transferts lors du séchage

Apres l'application de l'expérience on obtient 84 cinétiques de séchage qui couvre la variation de la température, la pression, la teneur en eau et la masse, parmi ces expériences nous avons sélectionné 9 cinétiques à température (40,50 et 60 °C), la masse (0.5, 1 et 1.5 g), la teneur en eau initiale 10 % et la pression 0.8 bar (figure IV.2.1, 2 et 3) pour appliquer la modélisation et la description physique.

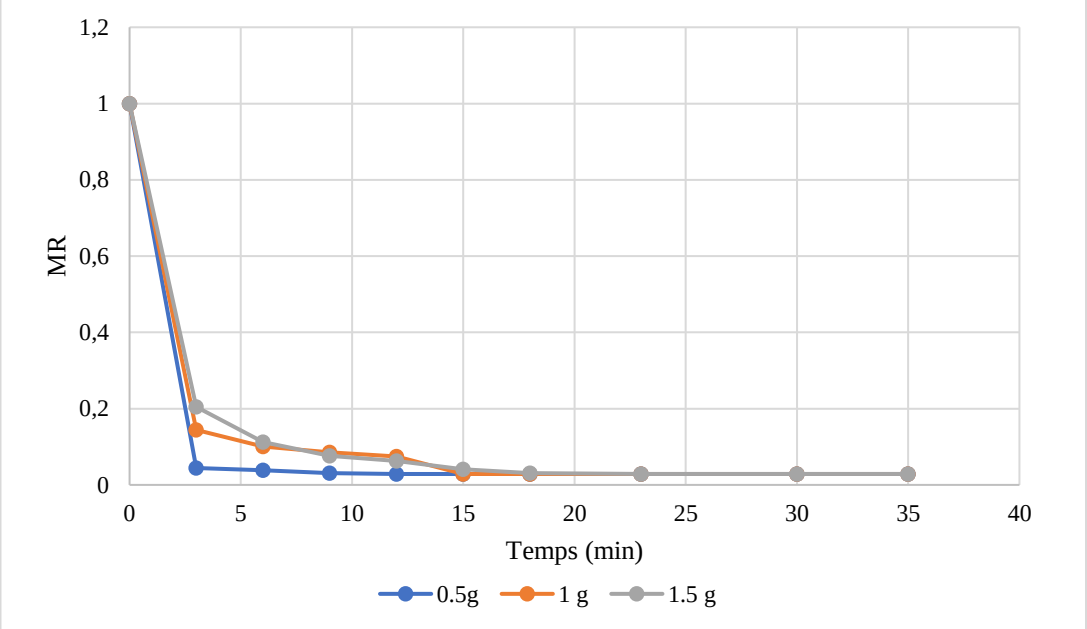


Figure IV.2.1 La cinétique de séchage à T=60°C et différentes masses.

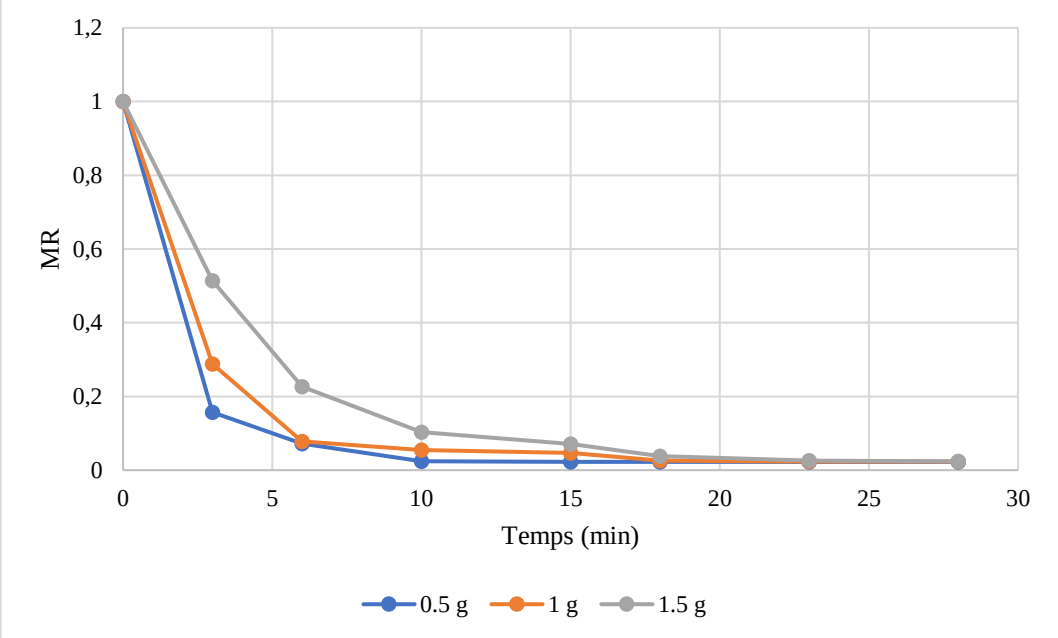


Figure IV.2.2 La cinétique de séchage à T=50°C et différentes masses.

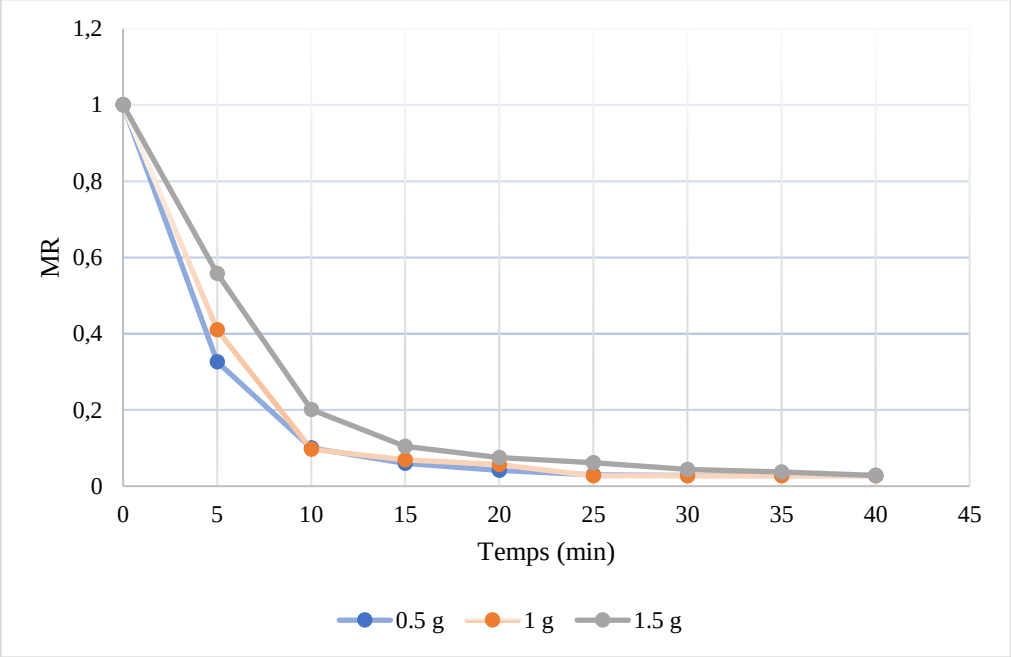


Figure IV.2.3 La cinétique de séchage à T=40°C et différentes masses.

IV.2.A.5 Détermination de la diffusivité effective et l'énergie d'activation

La diffusivité effective est l'une des propriétés physiques qui permet de caractériser les transferts de masse au sein des milieux poreux. La mesure du paramètre est indispensable lors de la modélisation du séchage. De nombreux auteurs ont déterminé la diffusivité effective, en vue soit d'obtenir une meilleure caractérisation physique des milieux, soit d'effectuer des tentatives d'utilisation des modèles théoriques (Naguyen, 2015).

La diffusivité effective a été déterminée sur la base de la deuxième loi de Fick, qui utilise la relation avec la teneur en eau réduite M_R comme une variable dépendante. La teneur en eau réduite M_R peut être calculée avec la formule (IV.2.6) (Maritza i ostali, 2012).

La solution analytique de la deuxième loi de Fick a été développée par (Crank, 1979), dans notre cas ,en assumant une distribution initiale uniforme d'humidité.

On obtient le coefficient de diffusion par relation (IV.2.6).

r : Le rayon d'une particule. Pour les longues périodes de séchage (M_R < 0.6), l'équation (IV.2.6) peut être simplifiée en gardant que le premier terme de la série. Ainsi, après linéarisation de l'équation avec un logarithme népérien, on aboutit à :

$$M_R = \ln(6/\pi^2) - \left(\frac{\pi^2 D_{eff} t}{r^2}\right) \qquad \text{(IV.2.6)}$$

Le coefficient de diffusion pour chaque température de séchage est calculé à partir des données expérimentales et de l'équation précédente. On doit obtenir une ligne droite de pente :

$$Pentes = -\frac{\pi^2 D_{eff}}{r^2} \quad \text{(IV.2.7)}$$

$$D_{eff} = -\frac{r^2}{\pi^2} \times Pente \quad \text{(IV.2.8)}$$

Pour déterminer l'énergie d'activation on utilise la formule (IV.2.5), après linéarisation de l'équation avec un logarithme népérien, on aboutit à :

$$\ln(D_{eff}) = \ln(D_0) - \frac{E_a}{R(T+273.15)} \quad \text{(IV.2.9)}$$

L'énergie d'activation pour chaque masse, est calculé à partir des résultats expérimentaux par l'équation (IV.2.10) On obtient une ligne droite.

$$Pentes = -\frac{E_a}{R} \quad \text{(IV.2.10)}$$

IV.2.A.6 Effet de la température sur la *Deff*

La diffusivité effective est une grandeur dépendante de la température, de la nature du produit, de sa structure et de la masse. La figure (IV.2.4) représente l'effet de la température et la masse sur le coefficient de diffusion.

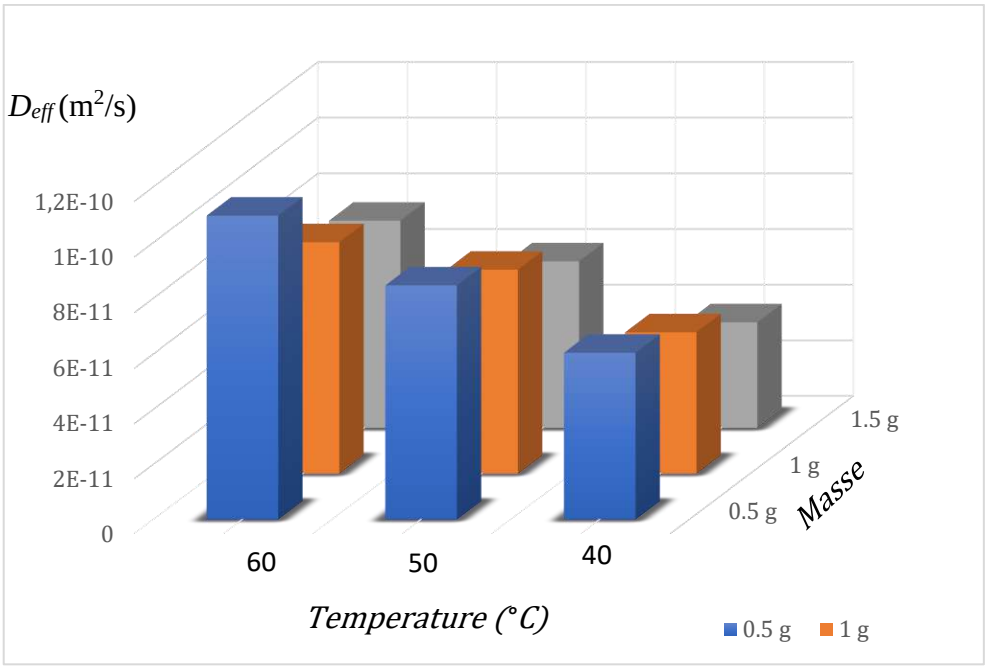


Figure IV.2.4 D_{eff} en fonction de T°C et la masse.

La figure (IV.2.4**)** montre que la température a un effet positif sur le coefficient de diffusion de tel sorte que la diffusivité augmente en parallèle avec la température par contre on remarque que la masse a un effet négatif sur la diffusivité.

IV.2.B La modélisation empirique

Plusieurs modèles mathématiques ont été proposés pour décrire le processus de séchage. Ils peuvent être classés en modèles théoriques, modèles semi empiriques et modèles empiriques (Parti, 1990). Les modèles théoriques selon leur complexité, détaillent finement les mécanismes de transfert. Malheureusement, la difficulté d'obtention de certains paramètres limite parfois leur utilisation.

Les modèles semi-empiriques et empiriques, ne permettent pas de distinguer l'ensemble des mécanismes internes de transfert de l'eau. Cependant, à cause de leur aptitude à faire de bon ajustement, ils sont largement employés dans des travaux de séchage, particulièrement dans la description du comportement de l'eau dans le produit (Dadali i ostali, 2007; Hii i ostali, 2009; Murthy i ostali, 2012).

IV.2.B.1 Modèles semi empiriques et empirique

En général, le séchage en couche mince s'utilise pour sécher une couche des particules ou des tranches d'échantillon (Akpinar i Dincer, 2005). Plusieurs chercheurs ont proposé des modèles mathématiques pour décrire le phénomène de changement de la teneur en eau, du transfert de chaleur et de la masse dans le séchage. Les équations peuvent être des modèles théoriques, semi-théoriques et empiriques. Le premier d'entre eux ne comporte que la résistance interne au transfert de masse (Parti, 1993), tandis que les autres considèrent la résistance externe au transfert de masse entre le produit et l'air (Özdemir i Onur Devres, 1999). Les modèles théoriques expliquent clairement les comportements du séchage du produit et peuvent être utilisés dans toutes les conditions du procédé, bien qu'ils comportent de nombreuses hypothèses provoquant des erreurs considérables. Les modèles théoriques les plus utilisés sont dérivés de la diffusion. De la même façon, les modèles semi-théoriques sont généralement issus de la deuxième loi de Fick et des modifications de ses formes simplifiées (d'autres modèles semi-théoriques sont dérivés de la loi de refroidissement de Newton). Ils sont plus simples et ont besoin de moins d'hypothèses en raison du recours à quelques résultats expérimentaux. D'autre part, ils ne sont valables que dans les conditions du procédé appliqué (Parry, 1985).

Les modèles empiriques ont des caractéristiques similaires aux modèles semi empiriquse. Ils dépendent fortement des conditions expérimentales et donnent des informations limitées sur les comportements de séchage du produit (Keey, 1972). Parmi ceux-ci, les modèles les plus utilisés sont mentionnés dans le tableau (IV.2.1).

Le meilleur modèle a été choisi à l'aide de l'analyse de paramètres statistiques tels que le coefficient de détermination (R^2), le Khi II (χ^2), Racine carrée de l'Erreur Quadratique Moyenne (RMSE). Ces paramètres ont été calculés par la formule (IV.2.11).

Tableau IV.2.1 Les modèle de séchage

N°	Modèle	Equation	References
1	Newton	$M_R = \exp(-kt)$	(Mujumdar, 1987)
2	Page	$M_R = \exp(-kt^n)$	(Page, 1949)
3	Modified Page II	$M_R = \exp(-(kt)^n)$	(Overhults i ostali, 1973)
4	Henderson and Pabis	$M_R = a\exp(-kt)$	(Hendorson, S M, Pabis, 1961)
5	Yagcioglu	$M_R = a\exp(-kt) + c$	(Yagcioglu i ostali, 1999)
6	Two_term	$M_R = a\exp(-kt) + b\exp(-k_1 t)$	(Henderson, 1974)
7	Two_term Exponential	$M_R = a\exp(-kt) + (1-a)\exp(-kat)$	(Hutchinson i Otten, 2007)
8	Wang and Singh	$M_R = 1 + at + bt^2$	(Wang i Singh, 1978)
9	Diffusion Approach	$M_R = a\exp(-kt) + (1-a)\exp(-kbt)$	(Kassem, 1998)
10	Verma *et al.*	$M_R = a\exp(-kt) + (1-a)\exp(-gt)$	(Verma i ostali, 1985)
11	Modifide Henderson and Pabis	$M_R = a\exp(-kt) + b\exp(-k_1 t) + cexp(-nt)$	(Karathanos, 1999)
12	Simplified Fick'S diffusion	$M_R = a\exp(-k(t/L^2))$	(Diamante i Munro, 1991)
13	Modifide Page VII	$M_R = \exp(-k(t/L^2)^n)$	(Diamante i Munro, 1993)
14	Midilli and Kucuk	$M_R = a\exp(-kt^n) + bt$	(Midilli i ostali, 2002)
15	Demir *et al.*	$M_R = a\exp(-kt^n) + b$	(Demir i ostali, 2007)
16	Weibull	$M_R = \exp(-(t/a)^n)$	(Corzo i ostali, 2008)
17	Hii	$M_R = a\exp(-kt^n) + b\exp(-k_1 t^n)$	(Hii i ostali, 2009)
18	**Modèle proposé**	$\boldsymbol{M_R = a\exp(-kt) + b\,exp(-kt^{1/n}) + c}$	**In this work**

$$X^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n}(M_{R\,exp,i} - M_{R\,pre,i})^2}{N-n} \qquad \text{(IV.2.11)}$$

Avec ***N*** nombre d'observations, ***n*** nombre de coefficients dans le modèle, $\boldsymbol{M_{R\,exp}}$ Teneur en eau réduite expérimentale pour la $\boldsymbol{i}^{ème}$ observation, $\boldsymbol{M_{R\,pre}}$ Teneur en eau réduite prédite pour la $\boldsymbol{i}^{ème}$ observation

IV.2.B.3 Méthodologie et résultats expérimentaux de la modélisation

Dans cette section, nous nous intéressons principalement à l'application des Algorithmes génétiques couplés avec les méthodes d'ajustement non linéaire pour obtenir les coefficients des Modèleés semi empiriques proposé par les chercheurs, les modèles proposés sont spécialement pour les cinétiques de séchage. Pour détermination les coefficients nous utilisons logiciel MATLAB R2016a.

Les paramètres statistiques utilisés pour évaluer la performance des modèles semi-empirique à décrire le comportement des principes actifs, au cours du séchage, sont résumés comme suivant :

L'analyse des résultats montre que : les R^2 varient de 0.8630 à 0.999999. Les X^2, compris entre 0.0620 et 0.0001×10^{-4}. Les Valeurs RMSE limitées entre (133.2 à 0.09) $\times10^{-3}$.

L'analyse des résultats du R^2 varient de 0.7980 à 0.9998. Les X^2, compris entre 0.0933 et 1.59×10^{-4}. Les Valeurs RMSE limitées entre (933.38 à 0.6000) $\times10^{-3}$.

L'analyse des résultats du R^2 varient de 0.6334 à 0.99998. Les X^2, compris entre 0.0939 et 0.0371×10^{-4}. Les Valeurs RMSE limitées entre (204.35 à 1.2842) $\times10^{-3}$

Parmi les modèles testés, les valeurs de R^2 les plus élevées, aussi les plus faibles X^2 et les plus faibles RMSE sont obtenues avec le modèle proposé (M18).

Les résultats statistiques du modèle proposé pour les différentes masses et différentes température sont présente dans le tableau (IV.2.2) ainsi que les figures (IV.2.5,6 et 7) représentent les déférentes erreurs des trois meilleurs modèles.

Tableau IV.2.2 Les résultats statistiques de meilleur modèle.

m_0 (g)	T (°C)	Modèle	R^2	RMSE $\times10^3$	X^2 $\times10^4$
0.5	60	Modèle proposé	0.999990	0.158900	0.00050
	50	Modèle proposé	0.999990	0.090200	0.00020
	40	Modèle proposé	0.999960	1.935250	0.00010
1	60	Modèle proposé	0.999039	8.810405	1.55247
	50	Modèle 11	0.999842	3.977283	0.61083
	40	Modèle proposé	0.999846	4.145978	0.60162
1.5	60	Modèle 14	0.999863	3.328822	3.78709
	50	Modèle proposé	0.999726	5.339153	0.76017
	40	Modèle proposé	0.999984	1.284290	0.03711

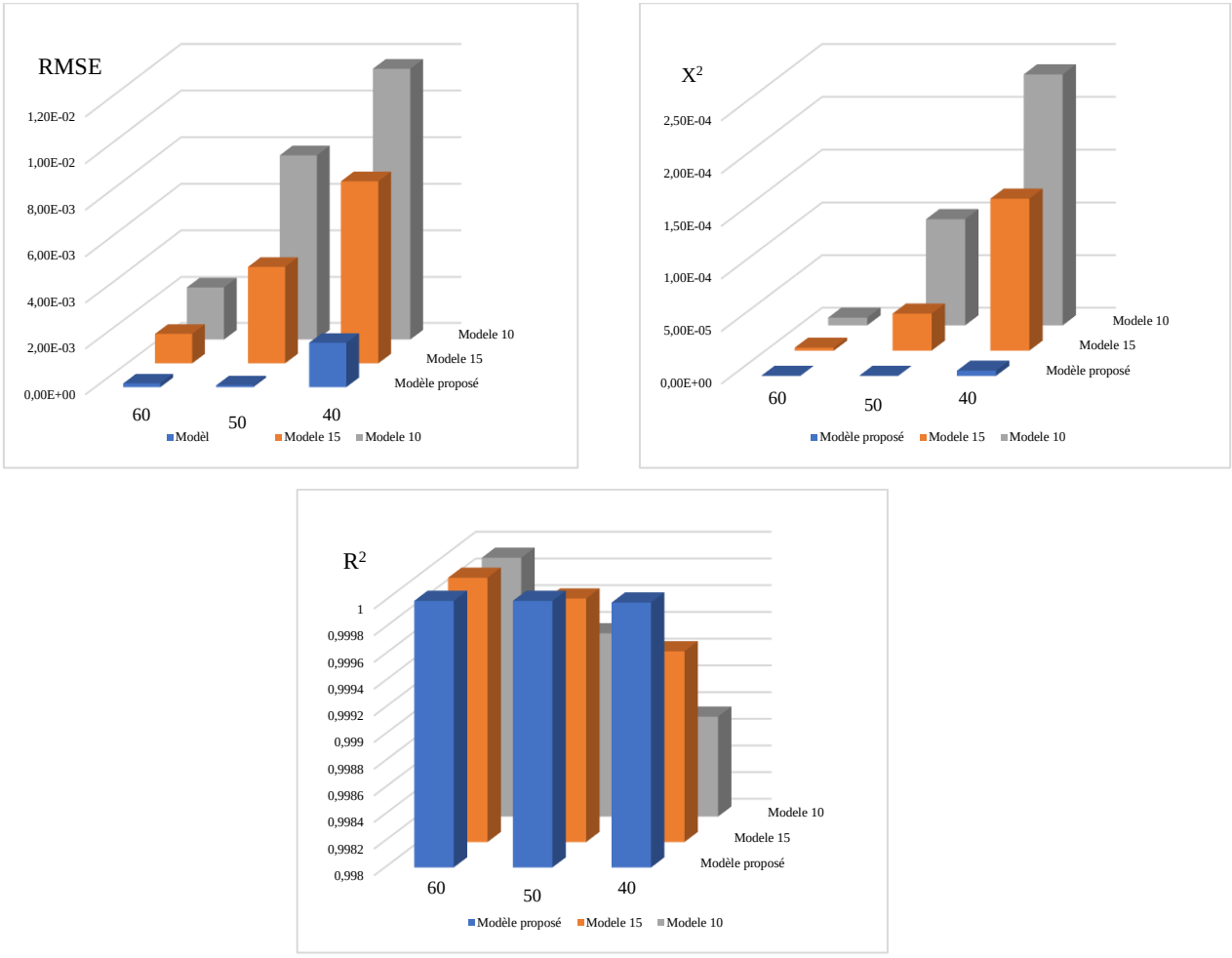
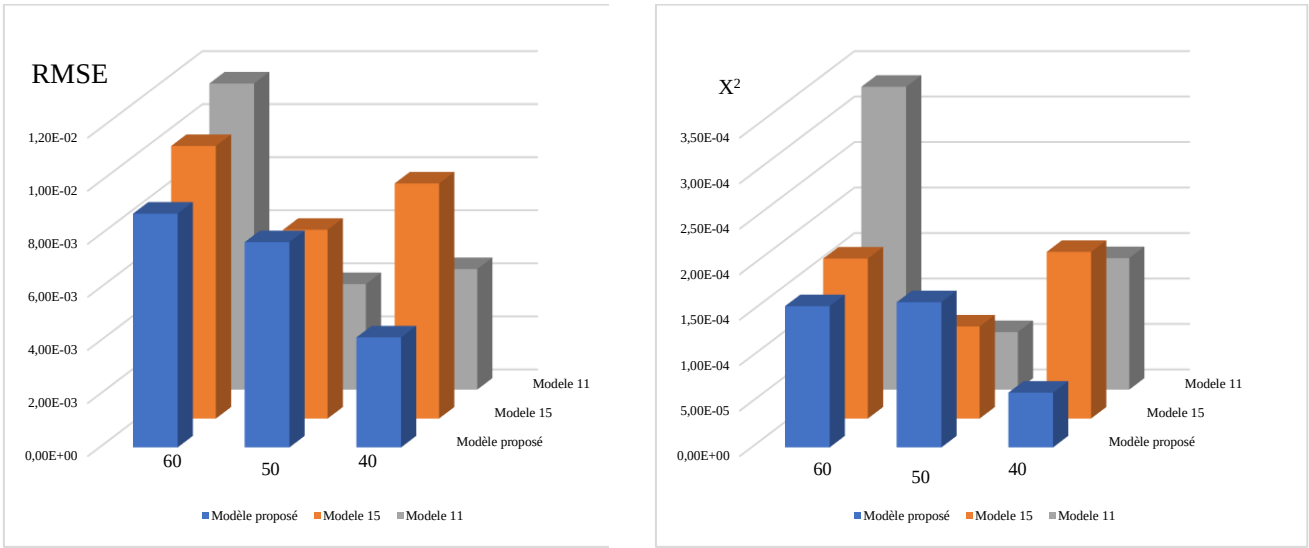


Figure IV.2.5 Les différentes erreurs des modèles à 3 trois températures et la masse 0.5 g



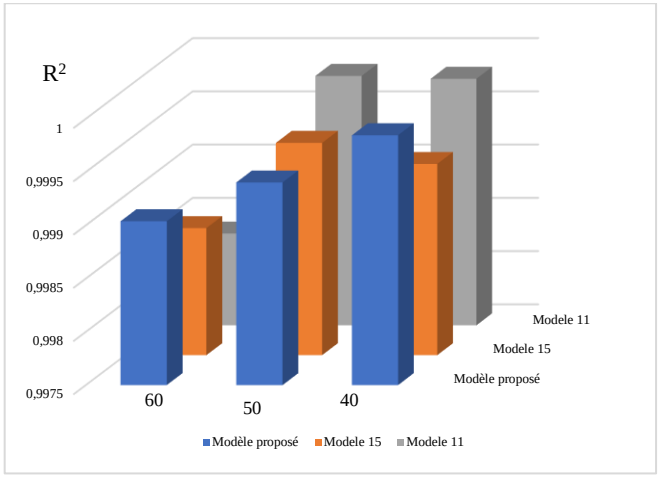
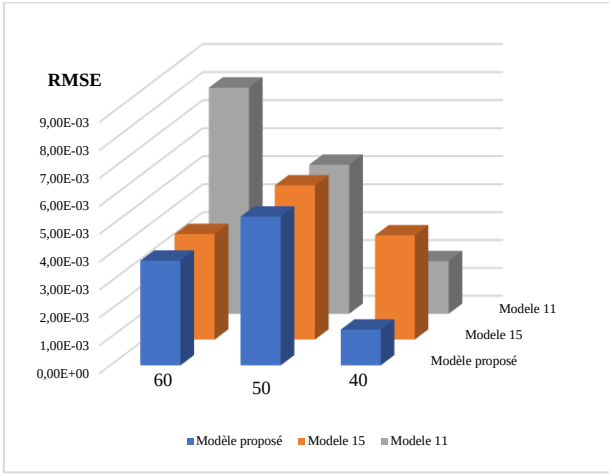
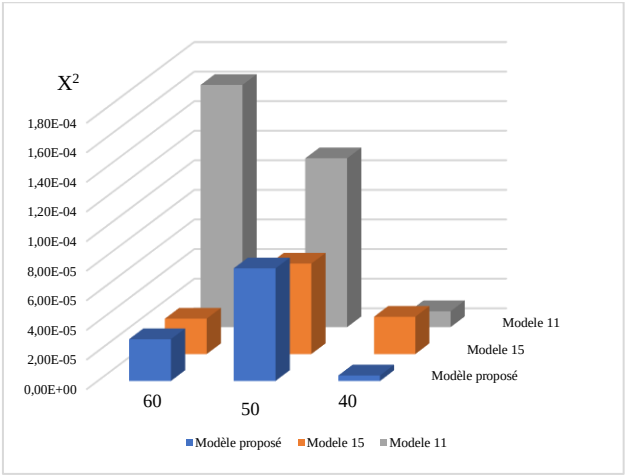


Figure IV.2.6 Les différentes erreurs des modèles à 3 trois températures et la masse 1 g





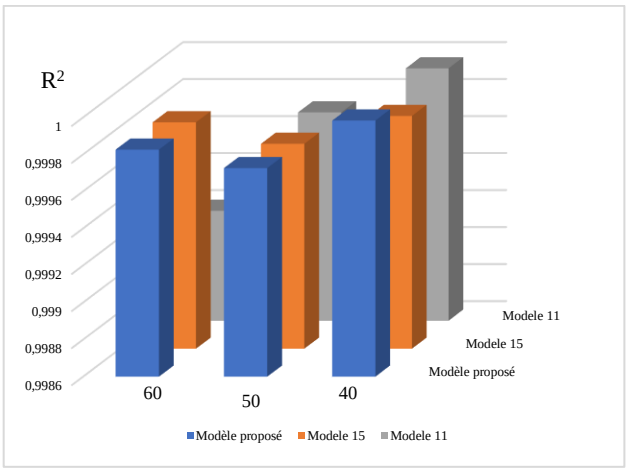


Figure IV.2.7 Les différentes erreurs des modèles à 3 trois températures et la masse 1.5 g

IV.2.C Modélisation par les réseaux de neurones

IV.2.C.1 Conception de la topologie de RNA

La méthodologie choisie peut être schématisée conformément à l'organigramme de la figure (IV.2.8) et qui comporte les étapes suivantes :

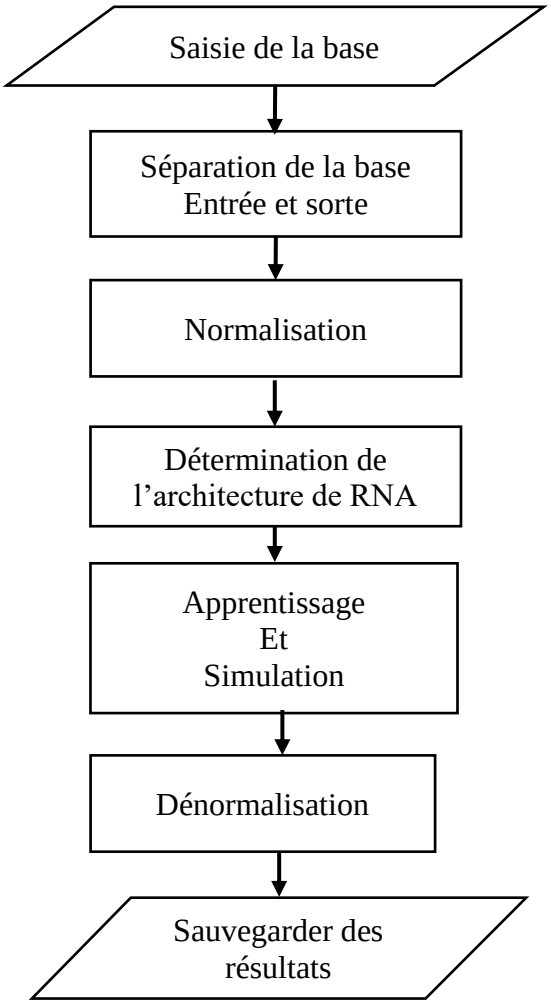


Figure IV.2.8 Méthodologie de calcule par réseaux de neurones

IV.2.C.2 Base de données

IV.2.C.2.1 Choix des entrées et des sorties

Entrées (*T, m et t*) tel que :

(*T*) Température = (40,50 et 60°C).

(*m*) la masse = (0.5,1 et 1.5g).

(*t*) le temps de séchage varie entre [0,40] min.

Sorties (M_R *et* D_{eff}) tel que :

(M_R) varie entre 1 et 0.

(D_{eff}) varie entre (2 et 11) $\times 10^{-11}$ ($m^2 s^{-1}$).

Ce qui donne une matrice de 5 colonnes et 175 lignes.

IV.2.C.2.2 Préparation de base de données

Les données sont représentées en 5 colonnes, T, m, t, M_R et D_{eff}. Le tableau (IV.2.3) résume les données expérimentales de notre base.

Tableau IV.2.3 Dimensions de la matrice

Phase	Paramètres étudiés	Dimension de la matrice de la base des données
Entrée	Température	[175,1]
	La masse	[175.1]
	Temps	[175,1]
Sortie	M_R	[175,1]
	D_{eff}	[175,1]

IV.2.C.2.3 Normalisation de la base

La normalisation est une étape importante dans le processus de l'élaboration des données. Elle devient dans la plupart des cas, une exigence pour les matrices des inputs, du fait qu'on utilise souvent des fonctions de transfert bornées de type sigmoïdes dans les modélisations statiques.

Dans notre travail, on a utilisé la base de donnée qui est représentée comme l'indique le tableau précédent. Les valeurs numériques ont été normalisées afin d'améliorer l'optimisation.

La normalisation se fait par ligne par la méthode des min et des max : « code premnmx en Matlab » illustrée par l'équation (IV.2.12).

$$x_{in} = \frac{2(x_i - min(x_i))}{max(x_i) - min(x_i)} - 1 \qquad \text{(IV.2.12)}$$

Avec x_{in} vecteur normalisée, x_i vecteur line de la base de données

Pour dénormalisation nous utilisons la fonction MATLAB de code « postmnmx » illustrée par l'équation (IV.2.13).

$$x_i = 0.5\ (x_{in} + 1)(max(x_i) - \ min(x_i) + min(x_i) \qquad \text{(IV.2.13)}$$

IV.2.C.2.4 Mise en forme des données

Dans cette étape les données sont subdivisées en trois ensembles :

- Un ensemble pour l'apprentissage (67% de la base).
- Un ensemble pour la phase de validation (16% de la base).
- Un ensemble pour le test (17% de la base).

IV.2.C.3 Méthodologie et résultats expérimentaux de la modélisation avec RNA

IV.2.C.3.1 Optimisation et simulation du réseau de neurones

Il n'existe pas de règle pour le choix du nombre de neurones dans la couche cachée (Laïdi i Hanini, 2012), pour obtenir la meilleure structure neuronale (le nombre de neurones sur les couches cachées a été optimisé). Dans cette étude on a commencé par une couche cachée en variant le nombre de neurones cachée de 1 à 30, ensuite un RNA avec 2 couches cachées a été teste ou le nombres de neurones dans la première couche a été varié de 5 à 20 et la deuxième couche de 1 à 10 neurones, chaque architecture a été répété 600 fois afin d'éviter la convergence vers le minimum local, les résultats montrent que un RNA avec 6 neurones dans la 1ère couche cachée et 10 neurones dans la deuxième couche cachée (voir tableau IV.2.8) donne la meilleure performance traduite par une erreur RMSE = 7×10^{-3} et R^2 = 0.9995. La figure (IV.2.9) représente la variation d'erreur (RMSE) par rapport au nombre de neurones dans chaque couche cachée.

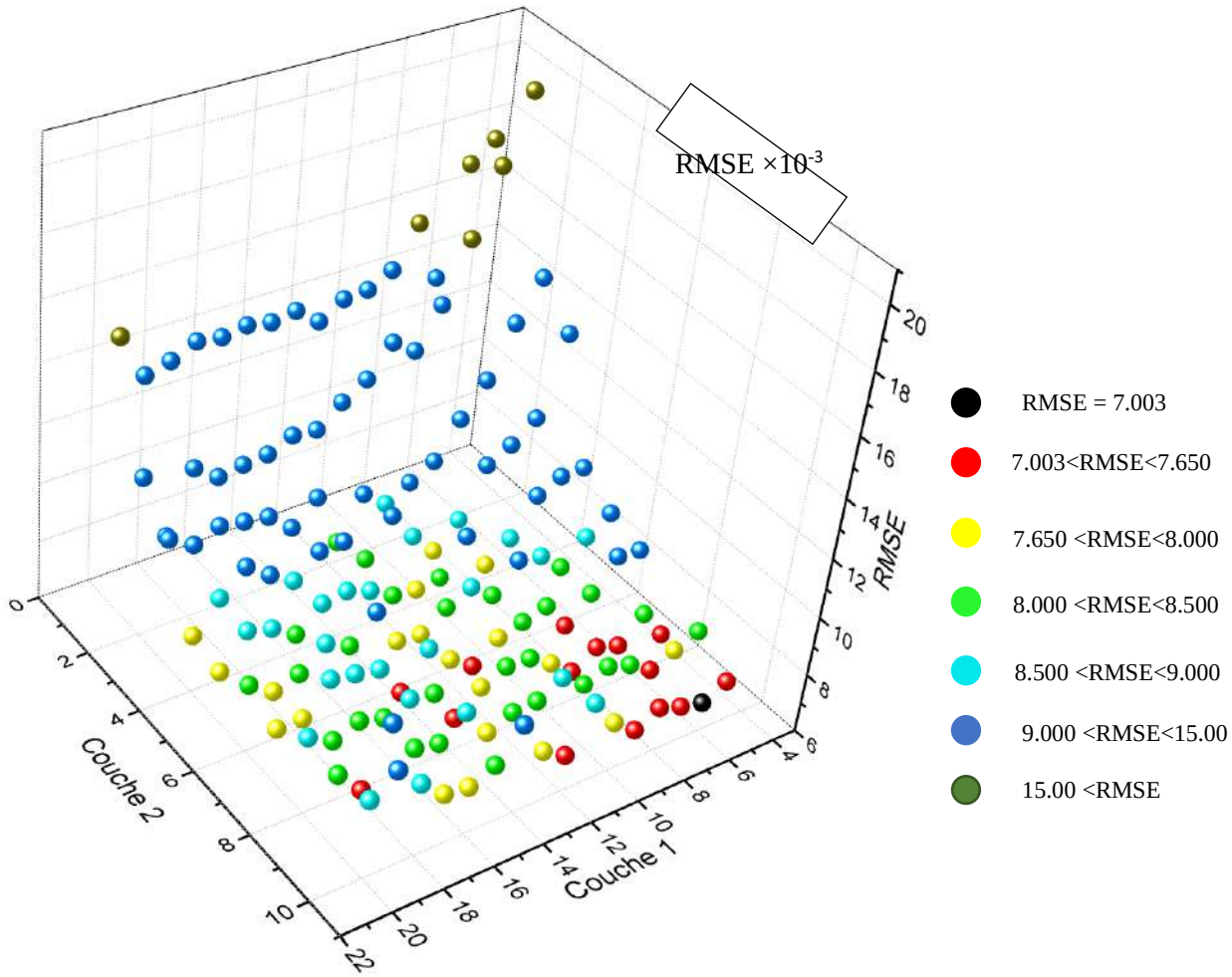


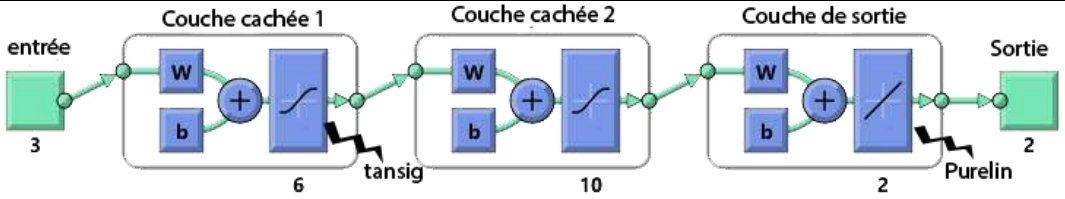
Figure IV.2.9 Les résultat de l'optimisation du RNA, couche cachée 1et 2 en fonction d'erreur (RMSE).

Après détermination de la meilleure structure neuronale pour chaque couche cachée, l'architecture du modèle neuronale optimale a été trouvé [3- (6,10) -2].

Le tableau (IV.2.4) représente les erreurs pour chaque nombre de neurones dans les couches cachées.

Tableau IV.2.4: Topologie du RNA optimisé pour la prédiction de la teneur en eau réduit M_R.

Type du réseau	FFNN-BP **(**Fonction ***newff*** *de* MATLAB)	
Couche	Nb, de neurones	Fonction d'activation
Couche d'entrée	3	---
1ère Couche cachée	6	Sigmoïde Logarithmique (Fonction ***tansig***)
2ème Couche cachée	10	Sigmoïde Logarithmique (Fonction ***tansig***)
Couche de sortie	2	Linéaire **(**Fonction ***purelin***)
Algorithme d'apprentissage	BRBP utilisant l'optimisation de Levenberg-Marquardt.	



IV.2.C.3.3 Les paramètre de RNA

Pour évaluer la capacité prédictive de modèle neuronal, celui-ci doit être testé pour des données qui ont été exclues de la base d'apprentissage. Par conséquent le vecteur de régression linéaire des sorties calculées par le RNA optimisé et les sorties cibles (expérimentales) avec le tracé de cette régression ont été utilisés comme critère d'évaluation de la capacité prédictive du RNA optimisé. Ceux-ci sont obtenus facilement à l'aide de la fonction ***postreg*** de MATLAB®. La figure IV.2.10 montre que la courbe de régression linéaire de la teneur en eau réduite M_R calculée par le RNA optimisé avec la teneur en eau expérimentale pour toute les phases apprentissage, test et validation avec un vecteur de régression approchant l'idéal [α (pente), β (ordonnée à l'origine), R (coefficient de corrélation)] = [1, 0.00088, 0.99974]. La figure IV.2.11 montre le même calcul pour la deuxième sortie avec un vecteur de régression linéaire égal à [1.000, 4.3×10^{-17}, 0.9999].

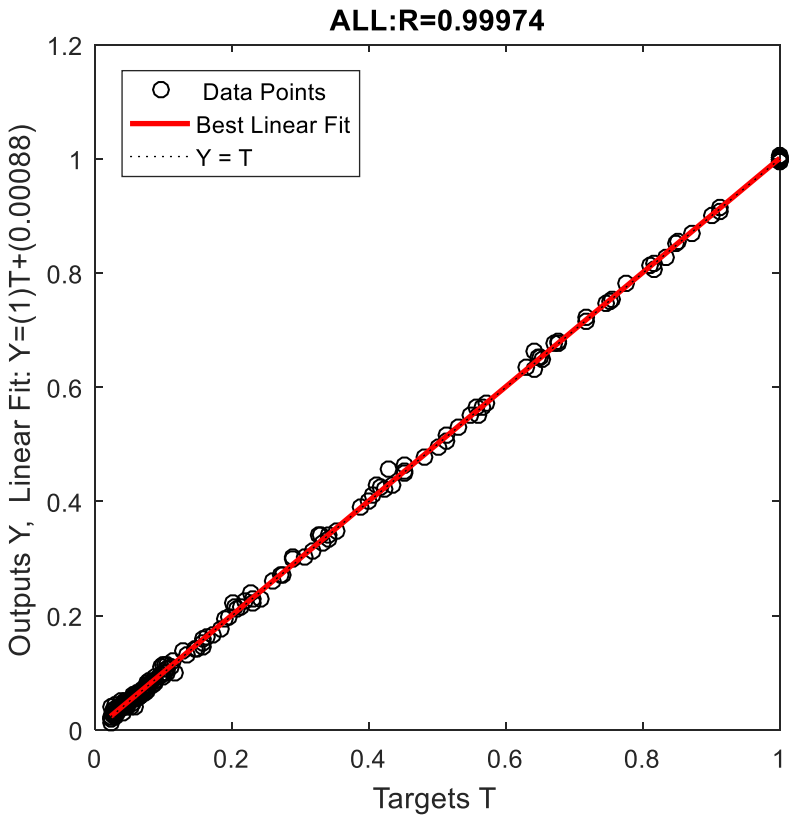


Figure IV.2.10 Courbe de régression linéaire du $M_{R\ cal}$ avec $M_{R\ exp}$ (All).

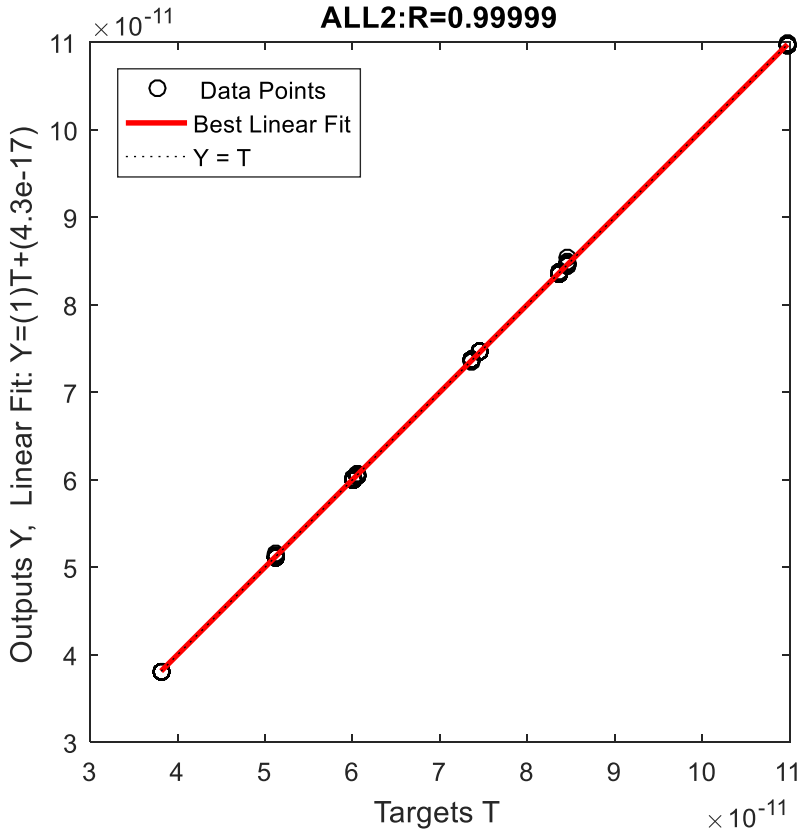


Figure IV.2.11 Courbe de régression linéaire du $D_{eff\ cal}$ avec $D_{eff\ exp}$ (all).

Pour évaluer la performance du modèle neuronal, les vecteurs de régression linéaire ont été calculés pour la teneur en eau et coefficiente diffusion est rassemblés dans le tableau (IV.2.5).

Tableau IV.2.5 Vecteur de régression linéaire [α (pente), β (ordonnée à l'origine), R (coefficient de corrélation)].

	Phase	All	Validation	Apprentissage	Test
M*R*	R	0.99974	0.9994	0.99987	0.99928
	β	0.0008	0.00073	8.610^{-5}	0.0037
	α	1	1	1	1
Deff	R	0.99999	0.99997	0.99999	0.99999
	β	3×10^{-17}	4.9×10^{-14}	1.2×10^{-15}	4.5×10^{-14}
	α	1	1	1	1

IV.2.C.3.4 La formule de RNA optimisé

Après l'élaboration du modèle neuronale, l'équation du modèle peut être écrite sous la forme suivante (IV.2.14) et (IV.2.15)

$$MR = f_s\left(\sum_{k=1}^{10} f_R\left(\sum_{j=1}^{6}\left(f_h\left(\sum_{i=1}^{3}(x_i \times w_{ji} + b_{ji})\right) \times w_{kj} + b_{Rj}\right)\right) \times w_{1k} + b_{s1}\right) \text{(IV.2.14)}$$

$$D_{eff} = f_s\left(\sum_{k=1}^{10} f_R\left(\sum_{j=1}^{6}\left(f_h\left(\sum_{i=1}^{3}(x_i \times w_{ji} + b_{ji})\right) \times w_{kj} + b_{Rj}\right)\right) \times w_{2k} + b_{s2}\right) \text{(IV.2.15)}$$

Avec 6 est le nombre de neurones dans la 1ère couche cachée, 10 est le nombre de neurones dans la 2ème couche cachée, 3 est le nombre de neurones dans la couche d'entrée, 2 est le nombre de neurones dans la couche de sortie, W_{ji}, W_{kj} ,W_{lk} et $b_{hi(s)}$, b_{Rk}, b_{sl} sont les poids et les biais de la couche cachée 1,2 et la couche de sortie respectivement, f_h, f_R sont la fonction d'activation dans les deux couches cachées "tansig", f_s est la fonction d'activation de la couche de sortie "purelin".

IV.2.C.4 Comparaison entre les modèles semi-empirique et le modèle de RNA

Les résultats illustrés dans le tableau (IV.2.6) représente une comparaison entre les meilleures RMSE obtenues par le meilleur modèle (modèle proposé) et celles obtenues par le RNA optimisé, pour les neuf cinétiques.

Tableau IV.2.6 Les paramètres statistiques des modèles

	T °C	Modèle11 $\times 10^3$	Modèle15 $\times 10^3$	Modèle proposée $\times 10^3$	Modèle RNA $\times 10^3$
0.5g	60	2.27120	1.285600	0.158900	9.755930
	50	7.94400	4.194000	0.077800	9.098369
	40	11.6600	7.867000	1.193400	5.659207
Moyenne		7.29173	4.448870	0.476700	8.171169
1g	60	11.54027	10.27168	8.810405	7.859252
	50	3.977283	07.11189	7.736377	5.773596
	40	4.544892	08.85998	4.145978	7.754856
Moyenne		6.687483	8.747856	6.897587	7.129235
1.5 g	60	8.091835	3.787095	3.755685	5.249708
	50	5.340854	5.526422	5.339153	5.601282
	40	1.891862	3.740056	1.284290	7.233885
Moyenne		5.108184	4.351191	3.459709	6.028291
Moyenne globale		**6.362466**	**5.849303**	**3.611332**	**7.109565**
			RMSE globale de RNA $\times 10^3$		**7.003166**

La figure IV.2.12 montre que le modèle proposé a présenté les meilleures aptitudes à prédire le comportement de cette poudre.

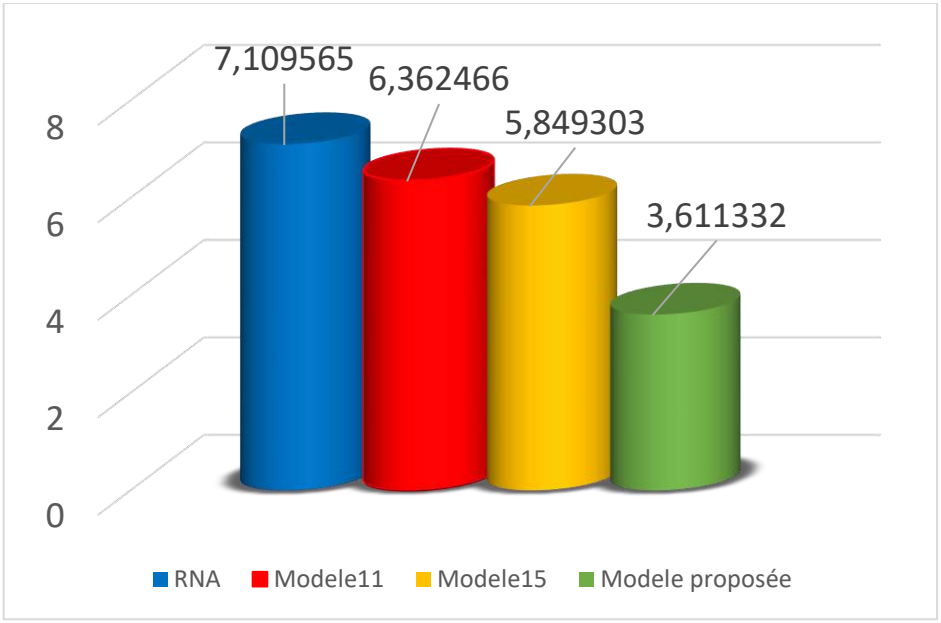


Figure IV.2.12 L'erreur de différents modèles

IV.2.D. Modélisation par Dragon fly algorithm support vector machine régression (DA_SVMR)

IV.2.D.1 Conception de la topologie de DA_SVM

Dans cette partie, la même base de données précédemment ajustée pour développer le modèle RNA est utilisée, tandis que le modèle proposé est basé sur l'algorithme d'apprentissage SVMr associé à l'algorithme de libellule DA pour l'optimisation de ses hyperparamètres. Les proportions de division des données pour l'entraînement du modèle et pour le test, ainsi que les plages des hyperparamètres sont identiques à celles décrites dans la section précédente de modélisation par SVMr. Les étapes menant au développement du modèle optimal DA-SVMr hybride sont illustrées dans l'organigramme présenté à la figure IV.2.13.

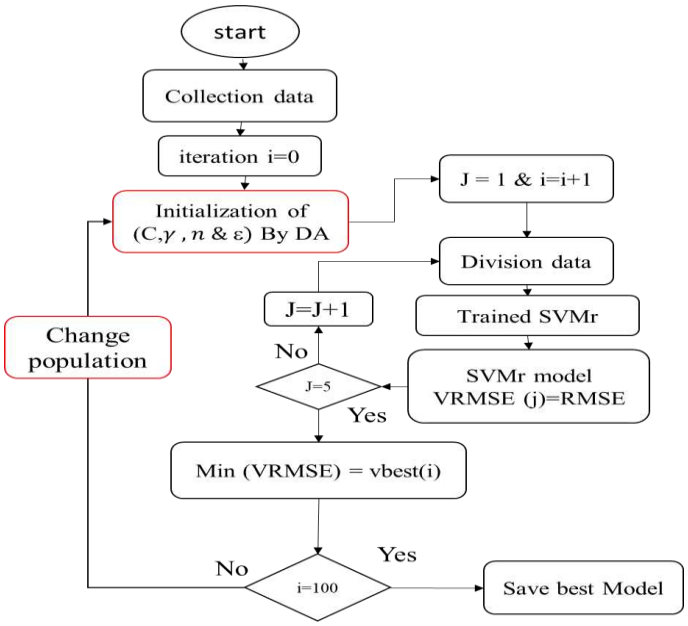


Figure IV.2.13. Organigramme du processus d'optimisation par DA-SVM.

Le principe de l'algorithme d'apprentissage de la machine reste le même, cependant, l'algorithme DA alimente initialement le SVM avec une combinaison aléatoire d'hyperparamètres dans leurs plages préalablement définies. Au cours de cinq itérations, les étapes commençant par la division des données et jusqu'au développement du modèle SVMr sont répétées et la valeur minimale de RMSE obtenue est sauvegardée comme meilleure valeur.

Ensuite, l'algorithme de libellule DA génère une nouvelle population d'hyperparamètres pour l'algorithme SVMr et le même ensemble d'étapes est répété afin d'obtenir un nouveau meilleur RMSE, et cela se répète pour 100 essais, parmi lesquels le RMSE minimal correspond au modèle DA-SVMr optimal résultant.

Tableau IV.2.7 fonctions de noyaux

Noyaux	fonction de noyaux
Linéaire	$x^T z$
Gaussien; RBF	$\exp\left(\frac{\|x-z\|}{2\sigma^2}\right)$
Polynomiale	$(1+x^T z)^p p$ = 1,2,3 ….

IV.2.D.2 Normalisation de la base

Dans cette partie, Les valeurs numériques ont été normalisées afin d'améliorer l'optimisation. La normalisation se fait par l'équation (IV.2.16).

$$X_{in} = \sqrt[1/0.2]{X_i} \qquad \text{(IV.2.16)}$$

IV.2.D.3 Résultats expérimentaux de la modélisation avec DA_SVMr

Le même processus expliqué ci-dessus est testé avec différentes fonctions du noyau, à savoir fonction linéaire, polynomiale, RBF et gaussienne. Les résultats de la modélisation par DA-SVMr avec la fonction de noyau optimale sont résumés dans le tableau (IV.2.8).

Tableau IV.2.8 Paramètres de modèle SVMr.

C	ε	γ	Kernel function	Quantity of support vectors	Cross-validation error	RMSE
40.5	0.0065	0.1576	Gaussian	75 %	8.4×10^{-4}	0.0048

Un diagramme de dispersion des données expérimentales par rapport aux données expérimentales qui sont basées sur les résultats SVM est représenté sur la figureIV.2.14. Les résultats montrent une performance satisfaisante avec un coefficient de détermination élevé de 0.999975 et RMSE très faible de 0,0048.

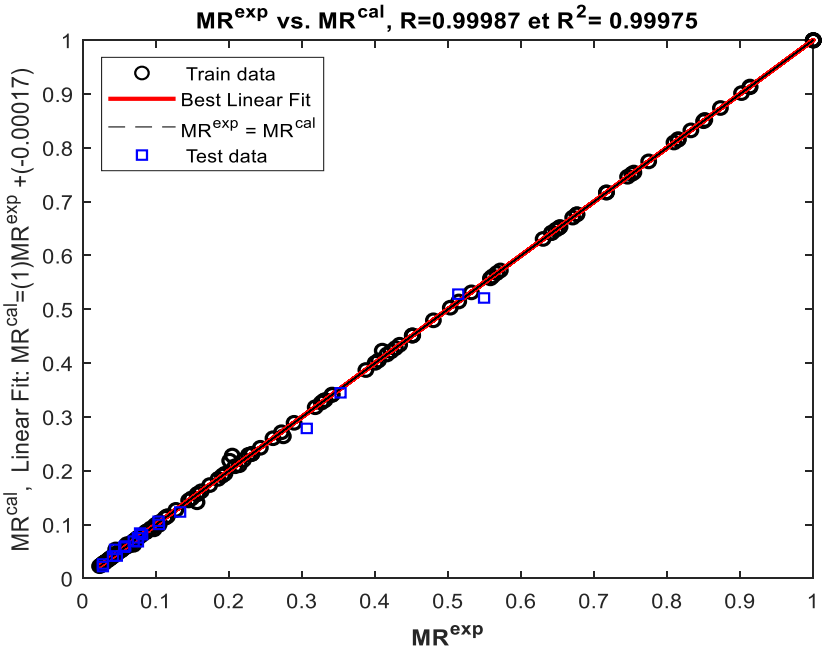


Figure IV.2.14. Courbe de régression linéaire du MR_{cal} avec MR_{exp} (all)

IV.2.D.3 Comparaison entre DA_ SVMR et RNA

La comparaison des modèles DASVR et ANN est basée sur les paramètres statistiques, le temps d'apprentissage et la complexité du modèle. Le tableau IV.2.9 représenter la comparaison de la modélisation de DA_SVR et RNA selon RMSE, R, R^2et le nombres de paramètres, and time.

Tableau IV.2.9 Comparaison des Modèles DA_ SVMR & RNA

Modèle	RMSE × 10^{-3}	R	R^2	Quantité des paramètres
ANN	7.0	0.99961	0.99921	197
DA_SVMR	4.8	0.99987	0.99975	144

IV.2.E Conclusion

L'objectif de cette étude est de modéliser la cinétique de séchage sou vide d'une poudre pharmaceutique solide.

Dix-sept modèles semi-empiriques de la littérature et un autre proposé dans cette étude exprimant la teneur en eau réduite (M_R) en fonction de temps de séchage ont été testés afin de trouver celui le plus approprié à décrire la cinétique de séchage en couche mince d'une poudre solide. Les résultats trouvés ont été comparés avec la modélisation neuronale regroupant toutes les cinétiques étudiées pour prédire la teneur en eau réduite M_R.

Le modèle proposé a été choisi comme le modèle le plus approprié à décrire la cinétique de séchage de la poudre de Candesartan Cilexétil. Il a présenté respectivement un R^2 qui varie entre 0.999726 à 0.99999 et un RMSE varie entre 0.077800 à 8.810405 pour les neufs cinétiques étudiés. Dans ce travail, le meilleur modèle en termes de précision, de fluidité et de flexibilité est le modèle hybride DA_SVR.

Conclusion générale

Conclusion générale

L'objectif de ce travail est l'étude et la modélisation de la cinétique de séchage sous vide d'une poudre pharmaceutique solide sous l'effet de quelques paramètres opératoires. La partie expérimentale et modélisation sont réalisées respectivement au sein du laboratoire de contrôle de qualité SAIDAL de Médéa et le Laboratoire de Biomatériaux et Phénomènes de transport à l'Université de Médéa.

La partie expérimentale est divisée sur deux contributions, dans la première, on a étudié expérimentalement l'effet de quelques paramètres opératoires {T, P, m_0, X} sur le temps de séchage. La modélisation de temps de séchage repose sur l'utilisation de la méthode de plan d'expériences (logiciel MODDE) qui a permis d'obtenir un modèle empirique quadratique (Régression multilinéaire MLR) en n'effectuant qu'un nombre minimal d'expérimentations.

De plus, une comparaison entre la modélisation neuronale de temps de séchage et le modèle MLR a été effectué. Les entrées choisies pour les modèles neuronaux qui sont des paramètres opératoires accessibles par différents logiciels dans la littérature, les rendent encore plus souples et plus pratiques dans leur utilisation et par conséquent plus compétitives.

Par contre la recherche du réseau de neurones optimal nécessite la confection d'un programme en langage MATLAB comportant plusieurs boucles afin de tenir compte des paramètres constituant la topologie et l'architecture du réseau. Les résultats trouvés montrent que le modèle neuronal a présenté de bonnes aptitudes à prédire le temps de séchage avec une très bonne précision de RMSE=0.2711 et R^2=0.9994.

Dans la deuxième contribution, les données obtenues ont été ajustées à l'aide de 17 modèles semi-(empiriques) de la littérature de séchage sur couche mince de la teneur en eau réduite (M_R) de la poudre étudiée, un modèle empirique proposé dans cette étude et un réseau de neurones artificiels statiques regroupant toutes les cinétiques étudiées. Le modèle proposé a été choisi comme le modèle le plus approprié à décrire la cinétique de séchage de la poudre de Candesartan Cilexétil. Il a présenté respectivement un R^2 qui varie entre 0.999726 à 0.99999 et un RMSE varie entre (0.077800 à 8.810405) $\times 10^{-3}$ pour les neufs cinétiques étudiés.

En perspective, tout en estimant avoir atteint notre objectif tracé pour cette étude, nous envisageons d'appliquer la modélisation par réseau de neurone artificielle pour l'estimation d'autres paramètres reliés à d'autres modes de séchages avec d'autres poudres non encore expérimentées. Dans ce travail, le meilleur modèle en termes de précision, de fluidité et de flexibilité est le modèle hybride DA_SVM_r avec un RMSE =0.0048 globale.

La diffusivité massique moléculaire et l'énergie d'activation sont estimées. Les résultats ont montré que la perte des teneurs en humidité est influencée par la variation de la température, le coefficient de diffusion varie de 3.81×10^{-11} à 10.97×10^{-11} (m^2/s) avec l'augmentation de la température et avec la diminution de la masse initiale de la poudre pour le séchage ouvert. L'équation d'Arrhenius donne une valeur de l'énergie d'activation de 21.31, 25.81 et 29.18 (KJ/mol), pour les trois masses respectivement.

En perspective, tout en estimant avoir atteint notre objectif tracé pour cette étude, nous envisageons d'appliquer la modélisation par réseau de neurone artificielle pour l'estimation d'autres paramètres reliés à d'autres modes de séchages avec d'autres poudres non encore expérimentées.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I

Abada, Sonia. 2009. “Séchage Des Poudres Pharmaceutiques.” *These de Magister*.

Aprajeeta, J., R. Gopirajah, and C. Anandharamakrishnan. 2015. “Shrinkage and Porosity Effects on Heat and Mass Transfer during Potato Drying.” *Journal of Food Engineering* 144. doi:10.1016/j.jfoodeng.2014.08.004.

Arlabosse, Patricia. 2008. “Séchage Industriel.” *Techniques de l’ingénieur*.

Arslan, Derya, and Mehmet Musa Özcan. 2012. “Evaluation of Drying Methods with Respect to Drying Kinetics, Mineral Content, and Color Characteristics of Savory Leaves.” *Food and Bioprocess Technology* 5 (3). Springer: 983–91.

Atritor. 2017. “Produits et Industries.” http://www.atritor.com/fr/products/ast-dryer.

AVA. 2016. “Directindustry.” http://www.directindustry.fr/prod/ava-huep-gmbh-u-co-kg/product-83123-959203.html.

“Azprocede.” 2007. http://www.azprocede.fr/Cours_GC/sechage_fluidisation.html.

Badaoui, Ouassila, Salah Hanini, Ahmed Djebli, Brahim Haddad, and Amina Benhamou. 2019. “Experimental and Modelling Study of Tomato Pomace Waste Drying in a New Solar Greenhouse: Evaluation of New Drying Models.” *Renewable Energy*, April. Elsevier Ltd, 144–55. doi:10.1016/j.renene.2018.10.020.

Baillon, B. 1996. “Séchage Sous Vide Micro-Ondes Combinés de Granulés Pharmaceutiques.” *These de Doctorat*.

Benkhelfellah, S. El mokretar, R. Miri, and M. Belhamel. 2005. Séchoirs solaires. Etudes comparative de la cinétique de séchage des produits agroalimentaires dans des modèle de types direct et indirect 1–7.

Bennamoun, L, and A Belhamri. 2007. “Contribution à l’étude de Faisabilité de Séchoirs Solaires Pour Les Produits Agricoles Revue Des Energies Renouvelables.” *CER*. https://www.researchgate.net/profile/Lyes_Bennamoun/publication/225292162_Contribution_a_l%27etude_de_faisabilite_de_sechoirs_solaires_pour_les_produits_agricoles/links/54a2be9f0cf256bf8bb0d6de/Contribution-a-letude-de-faisabilite-de-sechoirs-solaires-pou.

Bimbenet, J.J. 1978. “Le Séchage Dans Les Industries Agricoles et Alimentaires.” In *Génie Industriel Alimentaire*. Paris.

Bonazzi, Catherine, and Jean-Jacques Bimbenet. 2003. “Séchage Des Produits Alimentaires. Principes.” *Techniques de l’ingénieur,* no. Procédés chimie-bio-agro | Agroalimentaire Réf. f3000: 1–14.

Bounaceur, Arezki. 2008. “Interaction Lit Fluidisé de Particules Solides Rayonnement Solaire Concentré Pour La Mise Au Point d’un Procédé de Chauffage de Gaz à plus de 1000 K.” *These de Doctorat*. https://hal-imt.archives-ouvertes.fr/tel-00409692/.

Busin, L, F Mortazavi, and J.J Bimbenet. 1995. “Étude Expérimentale Du Séchage Par Atomisation de Solutions Sucrées.” *Industries Alimentaires et Agricoles* 112 (7–8).

Cavaillé, Roland, and André Charreau. 1995. “Séchage: Théorie et Calculs.” *Techniques de l’ingénieur,* 1–23.

Charpentier, Jean Claude. 1996. “Génie Des Procédés.” *Technique de’Ingénieur*.

Charreau, André, and R Cavaille. 1991. “Séchage Théorie et Pratique.” *Technique de’Ingénieur*.

Claude, Jean. 1993. “Contribution à l’étude Du Séchage En Discontinue d’acide Adipique En Lit Fluidisé.” *Thèse de Doctorat*.

“Degremont.” 2017. http://www.degremont.fr/fr/savoir-faire/eaux-municipales/traitement-des-boues/sechage-mixte-a-recuperation-d-energie-innodry-2e/.

Delvosalle, C. 1982. “Contribution a l’étude Des Transferts Thermiques de Particule à Particule et Entre Lit et Particule Dans Les Couches Fluidisées.” *Thèse de Doctorat En Science Appliquée, Faculté Polytechnique de Möns*.

Dilip, M.Parikh. 1997. “Drugs and the Pharmaceutical Sciences.” *Handbook Ofpharmaeeutieal*

Granulation Teehnology 81.

Djebli, Ahmed, Salah Hanini, Ouassila Badaoui, and Mouloud Boumahdi. 2019. "A New Approach to the Thermodynamics Study of Drying Tomatoes in Mixed Solar Dryer." *Solar Energy* 193 (November): 164–74. doi:10.1016/j.solener.2019.09.057.

Djerroud, Dalila. 2010. "Modélisation Markovienne Du Séchage Continu Par Contact Avec Agitation." *Doctoral Dissertation*, 1–181. http://ethesis.inp-toulouse.fr/archive/00001223/.

Doymaz, İbrahim, and Osman İsmail. 2010. "Drying and Rehydration Behaviors of Green Bell Peppers." *Food Science and Biotechnology* 19 (6). Springer: 1449–55.

"Energie." 2017. http://www.energieplus-lesite.be/index.php.

Epstein, N. 2000. "Liquid–solids Fluidization." *Handbook of Fluidization and Fluid–particle Systems*.

Erbay, Zafer, and Filiz Icier. 2010. "A Review of Thin Layer Drying of Foods: Theory, Modeling, and Experimental Results." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 50 (5). Taylor & Francis: 441–64.

Ertekin, Can, and M Ziya Firat. 2017. "A Comprehensive Review of Thin-Layer Drying Models Used in Agricultural Products." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57 (4): 701–17. doi:10.1080/10408398.2014.910493.

Friedman, S J, and W R Marshall. 1949. "STUDIES IN ROTARY DRYING. 2. HEAT AND MASS TRANSFER." *Chemical Engineering Progress* 45 (9). AMER INST CHEMICAL ENGINEERS 345 E 47TH ST, NEW YORK, NY 10017: 573–88.

Gauthier, Xavier. 2003. "Comparaison de Deux Techniques de Séchage En Granulation Humide." *These de Doctorat*.

Gevaudan, Alain. 1989. "Etude Du Séchage Par Contact de Milieux Granulaires Agités, Application à l'opération de Cuisson-Séchage de Manioc."

Gibilaro, L G. 2001. *Fluidization Dynamics*. Butterworth-Heinemann.

Gidaspow, Dimitri. 1994. *Multiphase Flow and Fluidization: Continuum and Kinetic Theory Descriptions*. Academic press.

Jannot, Yves. 2008. "Isothermes de Sorption : Modèles et Détermnation." *Solutions*, 1–16.

Jeantet, R, T Croguennec, P Schuck, and G Brulé. 2006. *Sciences Des Aliments. 1 Stabilisation Biologique et Physicochimique.* Edited by LAVOISIER. 1st ed. Paris.

Karaouani, Imane. 2013. "Est-Ce Qu'un Sécheur Avec Chaleur de Compression Est Adéquat Pour Votre Système?" *Magazine MCI*. http://magazinemci.com/2013/08/26/est-ce-quun-secheur-avec-chaleur-de-compression-est-adequat-pour-votre-systeme/.

Kayisoglu, Serap, and Can Ertekin. 2011. "Vacuum Drying Kinetics of Barbunya Bean (Phaseolus Vulgaris L. Elipticus Mart.)." *The Philippine Agricultural Scientist* 94 (3).

Kechroud, Nassima. 2012. "Caracterisation Du Comportement Dynamique Cc de La Phase Continue d'un Lit Fluidise Liquide – Solide Par Anemometrie Laser et Analyse Temps - Frequence."

Knepper, W.A., and Proceedings. 1962. *Rumpf. The Strength of Granules and Agglomerates "Agglomeration."* Edited by Wiley. Philadelphia.

Koller, Emilian. 2009. *Aide-Mémoire Génie Chimique*. Edited by Dunod. 3rd ed. Paris.

Lewis, W., R. Gilliland E, and W. Bauer. 1949. *Characteristics of Fluidized Particles*.

Marcel Loncin. 1961. *Livres Sur Google Play Les Opérations Unitaires Du Génie Chimique*.

McCabe, W. L., J. C. Smith, and P. Harriott. 1985. *Unit Operation of Chemical Engineering*. Paris.

"Medibalt." 2017. http://www.medibalt.info/en/products/details/15.

Mennouche, D. 2006. "Valorisation Des Prodruit Agro-Alimentaires et Des Plantes Médicinales Par Le Procédé de Séchage Solaire." *Thèse de Magistère*.

Mujumdar, A.S. 1987. *Handbook of Industrial Drying*.

Murthy, Krishna, Thrupathihalli Pandurangapp, and Balaraman Manohar. 2012. "Microwave Drying of Mango Ginger (Curcuma Amada Roxb): Prediction of Drying Kinetics by

Mathematical Modelling and Artificial Neural Network." *International Journal of Food Science & Technology* 47 (6). Wiley Online Library: 1229–36.

Nunes., R.V, and Al. 1991. "Kinetics Parameter Evaluation with Linearly Increasing Temperature Profiles: Integral Methods." *Food. Science*.

Phoungchandang, Singhanat, and Prapakorn Kongpim. 2012. "Modeling Using a New Thin-layer Drying Model and Drying Characteristics of Sweet Basil (Ocimum Baslicum Linn.) Using Tray and Heat Pump-assisted Dehumidified Drying." *Journal of Food Process Engineering* 35 (6). Wiley Online Library: 851–62.

Puiggali, JP, and JP Nadeau. 1995. *Séchage, Des Processus Physiques Aux Processus Industriels Nadeau*. Edited by Lavoisier.

Rankelli, AS, HA Lieberman, and RF Schiffman. 1996. *Drying, the Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Philadelphia.

Saravacos, George D. 1995. *Mass Transfer Properties of Foods. In Engineering Properties of Foods*.

Schnell, D. 1983. "Technique de Séchage, Traduit de l'allemand." *GMBH*.

"Seed Processing." 2017. http://seedprocessing.nl/fr/17/123/séchoirs_de_semences_.html.

Seghier, Amar, and Sliman Rouas. 2016. "Étude Du Retrait Au Cours Du Séchage Des Fruits Soutenu." *These de Master*.

Siqueira, Valdiney Cambuy, Osvaldo Resende, and Tarcísio Honório Chaves. 2013. "Mathematical Modelling of the Drying of Jatropha Fruit: An Empirical Comparison." *Revista Ciência Agronômica* 44 (2). SciELO Brasil: 278–85.

Suarez, C, P Viollaz., and J Chirife. 1980. *Kinetics of Soybean Drying. Kinetics of Soybean Drying*.

Trichaiyaporn, Sommia. 1991. "Contribution à l'étude Du Séchage En Discontinu de Sucre Cristalisé En Lit Fluidisé." *These de Doctorat*. http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=144951.

Vanecek, V, J Picka, and S Najmr. 1964. "Some Basic Information on the Dying of Granulation Npk Fertilizers." In *Handbook of Fluidization and Fluid–particle Systems*, 493–99.

Whitehead, A. 1922. "The Principle of Relativity with Applications to Physical Science." *Livre d'Alfred North Whitehead*.

CHAPITRE II

Abdallah, A, M Laidi, and S Hanini. n.d. “Novel Approach for Estimating Solubility of Solid Drugs in Supercritical Carbon Dioxide and Critical Properties Using Direct and Inverse Artificial Neural Network (ANN).” *Neural Computing and Applications*. Springer London. doi:10.1007/s00521-015-2038-1.

Azouz, L’Hachemi, Farid Dahmoune, Farouk Rezgui, and Christian G’Sell. 2016. “Full Factorial Design Optimization of Anti-Inflammatory Drug Release by PCL–PEG–PCL Microspheres.” *Materials Science and Engineering: C* 58 (January): 412–19. doi:10.1016/j.msec.2015.08.058.

Basak, Debasish, Srimanta Pal, and Dipak Chandra Patranabis. 2007. “Support Vector Regression.” *Neural Information Processing-Letters and Reviews* 11 (10): 203–24.

BeaurePaire, Pierre-Yves, and Pierrick Pourchasse. 2010. “Les Circulations Internationales En Europe de 1680 à 1780.” *Historiens et Géographes* 411: 223–60.

Bermejo, Sergio, and Joan Cabestany. 2001. “Learning with Nearest Neighbour Classifiers.” *Neural Processing Letters* 13 (2). Springer: 159–81.

Bishop, Christopher M. 1995. *Neural Networks for Pattern Recognition*. Oxford university press.

Cao, Li Juan, S Sathiya Keerthi, Chong Jin Ong, Jian Qiu Zhang, Uvaraj Periyathamby, Xiu Ju Fu, and H P Lee. 2006. “Parallel Sequential Minimal Optimization for the Training of Support Vector Machines.” *IEEE Trans. Neural Networks* 17 (4): 1039–49.

Chang, Chih-Chung, and Chih-Jen Lin. 2011. “LIBSVM: A Library for Support Vector Machines.” *ACM Transactions on Intelligent Systems and Technology (TIST)* 2 (3). Acm: 27.

Cortes, Corinna, and Vladimir Vapnik. 1995. “Support-Vector Networks.” *Machine Learning* 20 (3). Springer: 273–97. doi:10.1007/BF00994018.

Cristianini, Nello, and John Shawe-Taylor. 2000. *An Introduction to Support Vector Machines and Other Kernel-Based Learning Methods*. Cambridge university press.

Dames, Maysoun. 2005. “Gestion de Procédés Discontinus: Méthodologie de Modélisation et d’optimisation d’opérations de Dispersion Liquide-Liquide En Cuve Agitée.”

Djarah, Djalal. 2006. “Application Des Réseaux de Neurones Pour La Gestion d’un Système de Perception Pour Un Robot Mobile D’intérieur.” Université de Batna 2.

Eriksson, L, E Johansson, N Kettaneh-Wold, C Wikström, and S Wold. 2000. “Design of Experiments.” *Principles and Applications*. Stockholm: Learnways AB, 172–74.

Ertekin, Can, and M Ziya Firat. 2017. “A Comprehensive Review of Thin-Layer Drying Models Used in Agricultural Products.” *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57 (4): 701–17. doi:10.1080/10408398.2014.910493.

Farag, Aly, and Refaat M Mohamed. 2004. “Regression Using Support Vector Machines: Basic Foundations.” Citeseer.

Flake, Gary William, and Steve Lawrence. 2000. “Efficient SVM Regression Training with SMO.” In *Machine Learning*. Citeseer.

Gherghout, Y, and L Souici-Meslati. 2009. “Reconnaissance de Caractères Arabes Manuscrits Par Les Séparateurs à Vastes Marges (Svm).” In *Proceedings of the International Conference on Applied Informatics (ICAI), Bordj Bou Arreridg-Algeria*, 3:220–23.

Goupy, and Creighton. 2006. *Introduction Aux Plans d’experiences*. Edited by Donud. 3ème. Paris.

Hamel, Lutz H. 2011. *Knowledge Discovery with Support Vector Machines*. Vol. 3. John Wiley & Sons.

Hoff, Katharina J, Maike Tech, Thomas Lingner, Rolf Daniel, Burkhard Morgenstern, and Peter Meinicke. 2008. “Gene Prediction in Metagenomic Fragments: A Large Scale Machine Learning Approach.” *BMC Bioinformatics* 9 (1). BioMed Central: 217.

Holland, John H. 1975. “Adaptation in Natural and Artificial Systems.” In *Progress in*

Theoretical Biology, 4:263–93. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780125431040500123.

Hornik, Kurt. 1991. "Approximation Capabilities of Multilayer Feedforward Networks." *Neural Networks* 4 (2). Elsevier: 251–57.

Keskes, Sonia, Salah Hanini, Mohamed Hentabli, and Mammar Laidi. 2020. "Artificial Intelligence and Mathematical Modelling of the Drying Kinetics of Pharmaceutical Powders." *Kemija u Industriji* 69 (3–4). Hrvatsko društvo kemijskih inženjera i tehnologa: 137–52. doi:10.15255/KUI.2019.038.

Lewis, W., R. Gilliland E, and W. Bauer. 1949. *Characteristics of Fluidized Particles*.

Li, Ming. 2006. "Sequence and Text Classification: Features and Classifiers." University of East Anglia.

Linder, Richard. 2005. *Les Plans d'expériences: Un Outil Indispensable à l'expérimentateur*. Presses des Ponts.

Mahé, Pierre. 2003. "Rapport de Stage Noyaux Pour Graphes et Support Vector Machines Pour Le Criblage Virtuel de Molécules."

Mathworks. 2017. "Algorithme Génétique - MATLAB Simulink." *Cite*. https://fr.mathworks.com/discovery/algorithme-genetique.html.

Medouni-Adrar, Sonia, Lila Boulekbache-Makhlouf, Yves Cadot, Lamia Medouni-Haroune, Farid Dahmoune, Aida Makhoukhe, and Khodir Madani. 2015. "Optimization of the Recovery of Phenolic Compounds from Algerian Grape By-Products." *Industrial Crops and Products* 77 (December): 123–32. doi:10.1016/j.indcrop.2015.08.039.

Mohammed, Ismail Amroune, Bouktir Tarek, and Musirin. 2018. "Power System Voltage Stability Assessment Using a Hybrid Approach Combining Dragonfly Optimization Algorithm and Support Vector Regression." *Arabian Journal for Science and Engineering* 43 (6). Springer: 3023–36. doi:10.1007/s13369-017-3046-5.

Mujumdar, Arun S. 1995. *Handbook of Industrial Drying, Revised and Expanded*. Vol. 1. CRC Press.

Murtagh, Bruce A, and Michael A Saunders. 1978. "Large-Scale Linearly Constrained Optimization." *Mathematical Programming* 14 (1). Springer: 41–72.

Nascimento, Cláudio Augusto Oller, Reinaldo Giudici, and Roberto Guardani. 2000. "Neural Network Based Approach for Optimization of Industrial Chemical Processes." *Computers & Chemical Engineering* 24 (9). Elsevier: 2303–14.

Osuna, Edgar, Robert Freund, and Federico Girosi. 1997. "An Improved Training Algorithm for Support Vector Machines." In *Neural Networks for Signal Processing VII. Proceedings of the 1997 IEEE Signal Processing Society Workshop*, 276–85. IEEE.

Oussar, Yacine. 1998. "Réseaux d'ondelettes et Réseaux de Neurones Pour La Modélisation Statique et Dynamique de Processus." Université Pierre et Marie Curie-Paris VI.

Parveen, Nusrat, Sadaf Zaidi, and Mohammad Danish. 2016. "Support Vector Regression Model for Predicting the Sorption Capacity of Lead (II)." *Perspectives in Science* 8 (Ii). Elsevier GmbH: 629–31. doi:10.1016/j.pisc.2016.06.040.

Phil, weyman. 2015. "A Fait Découvrir Son Savoir-Faire." *Ouest-France*. http://www.ouest-france.fr/bretagne/dinan-22100/phil-weyman-fait-decouvrir-son-savoir-faire-1360309.

Platt, John. 1998. "Sequential Minimal Optimization: A Fast Algorithm for Training Support Vector Machines."

Puiggali, JP, and JP Nadeau. 1995. *Séchage, Des Processus Physiques Aux Processus Industriels Nadeau*. Edited by Lavoisier.

Rabier. 2007. "Modélisation Par La Méthode Des Plans d'expériences Du Comportement Dynamique d'un Module IGBT Utilisé En Traction Ferroviaire," 239 pages.

Schölkopf, Bernhard, Alexander J Smola, and Francis Bach. 2002. *Learning with Kernels: Support Vector Machines, Regularization, Optimization, and Beyond*. MIT press.

Schwenker, Friedhelm. 2001. "Solving Multi-Class Pattern Recognition Problems with Tree-Structured Support Vector Machines." In *Joint Pattern Recognition Symposium*, 283–90.

Springer.
Si-Moussa, C, S Hanini, R Derriche, M Bouhedda, and A Bouzidi. 2008. "Prediciton of High-Pressure Vapor Liquid Equilibrium of Six Binary Systems, Carbon Dioxide with Six Esters, Using an Artificial Neural Network Model." *Brazilian Journal of Chemical Engineering* 25 (1): 183–99. doi:10.1590/S0104-66322008000100019.
Stone, Mervyn. 1977. "An Asymptotic Equivalence of Choice of Model by Cross-Validation and Akaike's Criterion." *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*. JSTOR, 44–47.
Vanderbei, Robert J. 1999. "LOQO: An Interior Point Code for Quadratic Programming." *Optimization Methods and Software* 11 (1–4). Taylor & Francis: 451–84.
Ziemons, Eric. 2006. "Etude En Temps Réel Du Processus d'extraction de La Tagitinine C En Fonction Des Caractéristiques Physico-Chimiques Du CO2 Supercritique à l'aide de Fibres Optiques Couplant Un Spectrophotomètre IRTF à Un Extracteur à Fluide Supercritique." Université de Liège, Liège, Belgique.

CHAPITRE III

Abada, S. (2009). Séchage des poudres pharmaceutique. *These de Magister*.
Farges, D. (1996). Contribution à l'étude du séchage par contact sous atmosphère inerte et sous vide: étude expérimentale et théorique. *Thèse de Doctorat*. Retrieved from http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=175480

CHAPITRE IV
Contribution 1

Allemands, 2006. Profil technologique, le séchage sous vide.
Bonazzi, C., Bimbenet, J.-J., 2003. Séchage des produits alimentaires. Principes. Tech. l'ingénieur 1–14.
Cheftel, J.-C., López, F., Desnuelle, P., Cheftel, H., 1980. Introducción a la bioquímica y tecnología de los alimentos. Acribia.
Fischer, 1935. Karl Fischer titration, a selective method for determining water in food.
Siddiqui, Husain, Chaudhry, Alam, Mitra, Bhasin, 2011. Pharmacological and pharmaceutical profile of valsartan: a review 01, 12–19.
Laïdi, M., Hanini, S., 2012. Approche neuronale pour l'estimation des transferts thermiques dans un fluide frigoporteur diphasique. Rev. des Energies Renouvelables 15, 513–520.

Contribution 2

Akpinar, E.K., Dincer, I., 2005. Moisture transfer models for slabs drying. Int. Commun. Heat Mass Transf. 32, 80–93. doi:10.1016/j.icheatmasstransfer.2004.04.037
Amadou, H., 2007. Modélisation du séchage solaire sous serre des boues de stations d'épuration urbaines. Strasbourg 1.
Barbosa-Cánovas, G. V, Vega-Mercado, H., 1996. Dehydration of foods. Springer Science & Business Media.
Charreau, A., Cavaille, R., 1991. Séchage théorie et pratique. Tech. de'Ingénieur.
Corzo, O., Bracho, N., Pereira, A., Vásquez, A., 2008. Weibull distribution for modeling air drying of coroba slices. LWT - Food Sci. Technol. 41, 2023–2028. doi:10.1016/j.lwt.2008.01.002
Crank, J., 1979. The mathematics of diffusion. Oxford university press.
Dadali, G., Demirhan, E., Özbek, B., 2007. Microwave heat treatment of spinach: Drying kinetics and effective moisture diffusivity. Dry. Technol. 25, 1703–1712.
Darvishi, H., Azadbakht, M., Rezaeiasl, A., Farhang, A., 2013. Drying characteristics of sardine

fish dried with microwave heating. J. Saudi Soc. Agric. Sci. 12, 121–127. doi:10.1016/j.jssas.2012.09.002

Demir, V., Gunhan, T., Yagcioglu, A.K., 2007. Mathematical modelling of convection drying of green table olives. Biosyst. Eng. 98, 47–53. doi:10.1016/j.biosystemseng.2007.06.011

Diamante, L.M., Munro, P.A., 1993. Mathematical modelling of the thin layer solar drying of sweet potato slices. Sol. energy 51, 271–276.

Diamante, L.M., Munro, P.A., 1991. Mathematical modelling of hot air drying of sweet potato slices. Int. J. food Sci. Technol. 26, 99–109.

Henderson, S.M., 1974. Progress in developing the thin layer drying equation. Trans. ASAE 17, 1167–1172.

Hendorson, S M, Pabis, S., 1961. Grain Drying Theory (I) Temperature Effect on Drying Coefficient. J. Agric. Eng. Res. 6, 169–174.

Hii, C.L., Law, C.L., Cloke, M., 2009. Modeling using a new thin layer drying model and product quality of cocoa. J. Food Eng. 90, 191–198. doi:10.1016/j.jfoodeng.2008.06.022

Hutchinson, D., Otten, L., 2007. Thin-layer air drying of soybeans and white beans. Int. J. Food Sci. Technol. 18, 507–522. doi:10.1111/j.1365-2621.1983.tb00292.x

Karathanos, V.T., 1999. Determination of water content of dried fruits by drying kinetics. J. Food Eng. 39, 337–344.

Kassem, A.S., 1998. Comparative studies on thin layer drying models for wheat, u: 13th international congress on agricultural engineering. str. 2–6.

Keey, R.B., 1972. Chapitr12 – Engineering, u: Drying. str. 303–339. doi:10.1016/B978-0-08-016903-3.50022-5

Laïdi, M., Hanini, S., 2012. Approche neuronale pour l'estimation des transferts thermiques dans un fluide frigoporteur diphasique. Rev. des Energies Renouvelables 15, 513–520.

Maritza, A.-M., Sabah, M., Anaberta, C.-M., Montejano-Gaitán, J.G., Allaf, K., 2012. Comparative Study of Various Drying Processes at Physical and Chemical Properties of Strawberries (Fragariavarcamarosa). Procedia Eng. 42, 267–282. doi:10.1016/j.proeng.2012.07.418

Midilli, A., Kucuk, H., Yapar, Z., 2002. A new model for single-layer drying. Dry. Technol. 20, 1503–1513.

Mujumdar, A.., 1987. Handbook of Industrial Drying.

Mulet, A., 1994. Drying modelling and water diffusivity in carrots and potatoes. J. Food Eng. 22, 329–348. doi:10.1016/0260-8774(94)90038-8

Murthy, K., Pandurangapp, T., Manohar, B., 2012. Microwave drying of mango ginger (Curcuma amada Roxb): prediction of drying kinetics by mathematical modelling and artificial neural network. Int. J. Food Sci. Technol. 47, 1229–1236.

Naguyen, T. ha, 2015. Etude expérimentale et modélisation du procéde de séchage des végétaux. Bretagne Sud.

Overhults, D.G., White, G.M., Hamilton, H.E., Ross, I.J., 1973. Drying soybeans with heated air. Trans. ASAE 16, 112–113.

Özdemir, M., Onur Devres, Y., 1999. The thin layer drying characteristics of hazelnuts during roasting. J. Food Eng. 42, 225–233. doi:10.1016/S0260-8774(99)00126-0

Page, G.E., 1949. Factors Influencing the Maximum Rates of Air Drying Shelled Corn in Thin layers.

Parry, J.L., 1985. Mathematical modelling and computer simulation of heat and mass transfer in agricultural grain drying: A review. J. Agric. Eng. Res. 32, 1–29. doi:10.1016/0021-8634(85)90116-7

Parti, M., 1993. Selection of Mathematical Models for Drying Grain in Thin-Layers. J. Agric. Eng. Res. 54, 339–352. doi:10.1006/jaer.1993.1026

Parti, M., 1990. A theoretical model for thin-layer grain drying. Dry. Technol.

Srikiatden, J., Roberts, J.S., 2006. Measuring moisture diffusivity of potato and carrot (core and cortex) during convective hot air and isothermal drying. J. Food Eng. 74, 143–152.

doi:10.1016/j.jfoodeng.2005.02.026
Verma, L.R., Bucklin, R.A., Endan, J.B., Wratten, F.T., 1985. Effects of drying air parameters on rice drying models. Trans. ASAE 28, 296–301.
Wang, C.Y., Singh, R.P., 1978. A single layer drying equation for rough rice. ASAE paper.
Yagcioglu, A., Degirmencioglu, A., Cagatay, F., 1999. Drying characteristic of laurel leaves under different conditions, u: Proceedings of the 7th international congress on agricultural mechanization and energy. Faculty of Agriculture, Cukurova University, Adana, Turkey, str. 565–569.

ANNEXE

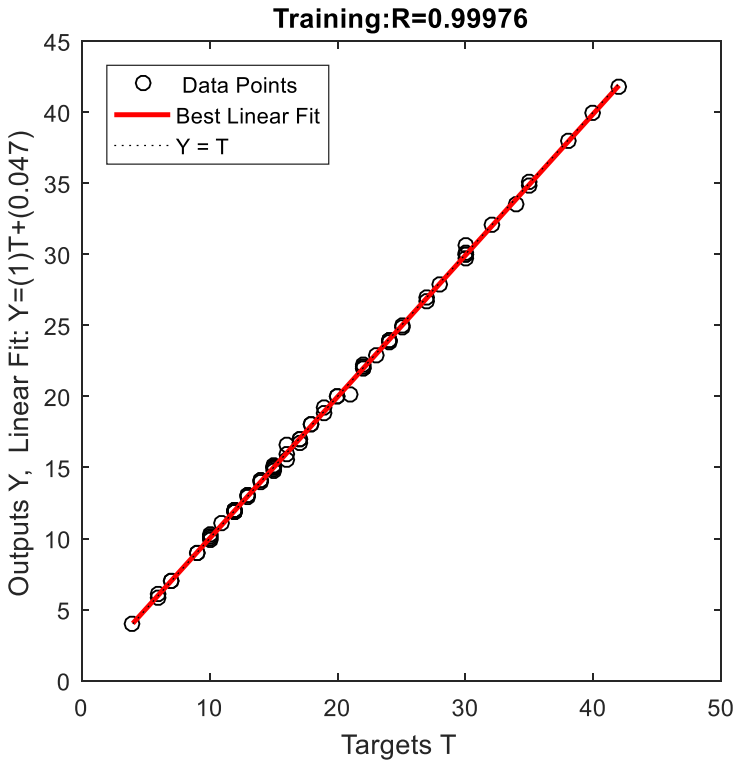


Figure A.1.1 Courbe de régression linéaire du temps $_{cal}$ avec temps $_{exp}$ pour la phase d'apprentissage.

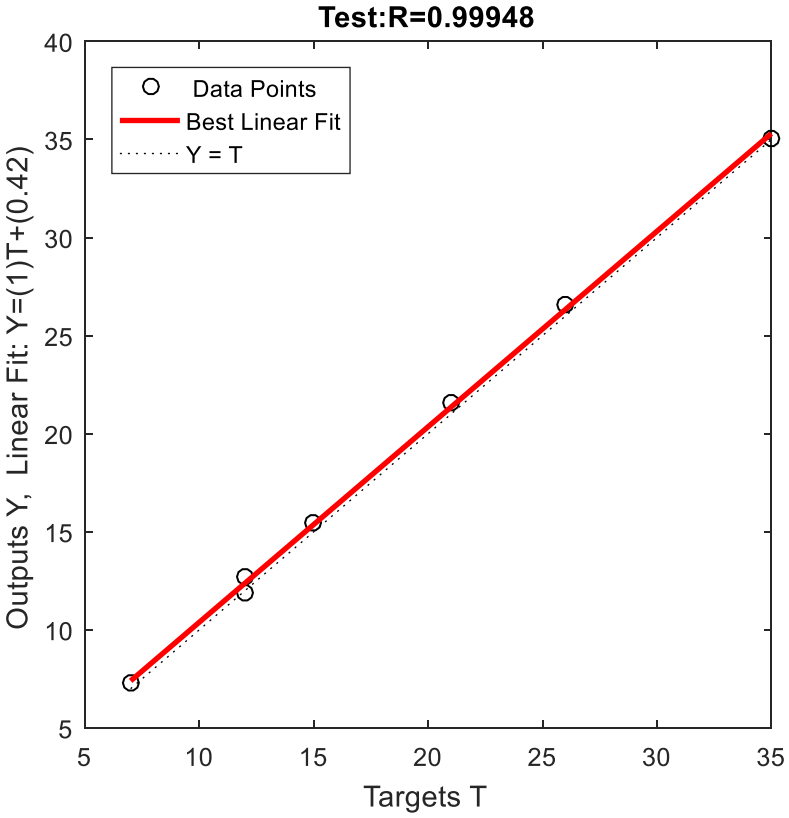


Figure A.1.3 Courbe de régression linéaire du temps $_{cal}$ avec temps $_{exp}$ pour la phase de test.

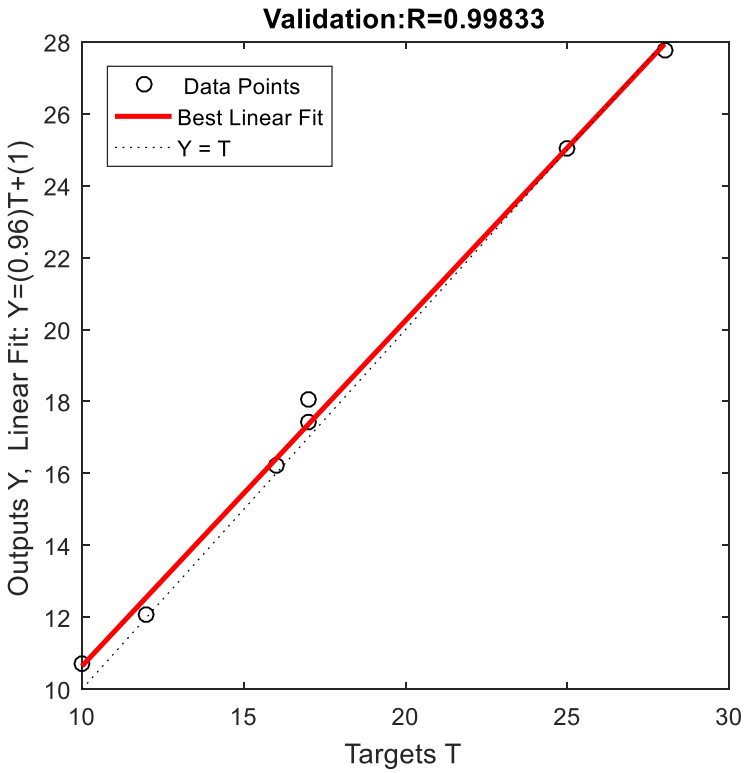


Figure A.1.2 Courbe de régression linéaire du temps $_{cal}$ avec temps $_{exp}$ pour la phase validation

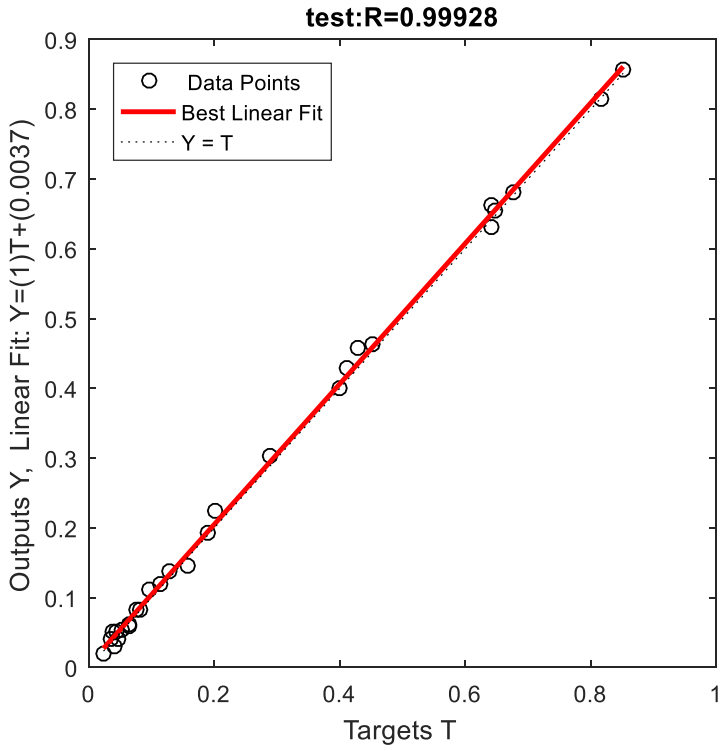


Figure A.1.4 Courbe de régression linéaire du $M_{R\ cal}$ avec $M_{R\ exp}$ pour la phase de test.

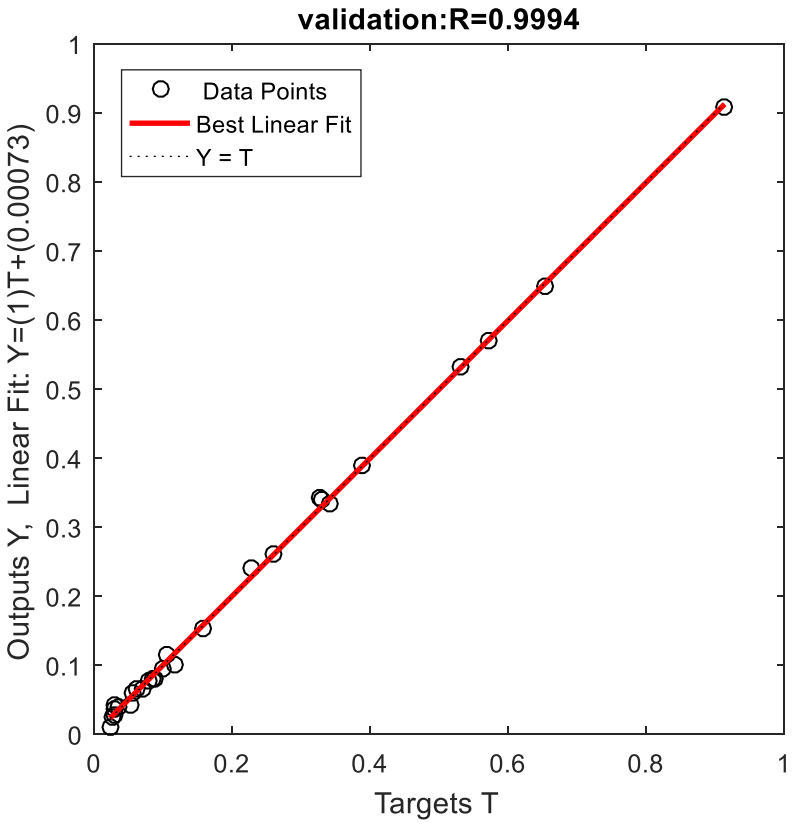


Figure A.1.5 Courbe de régression linéaire du $M_{R\ cal}$ avec $M_{R\ exp}$ pour la phase de validation.

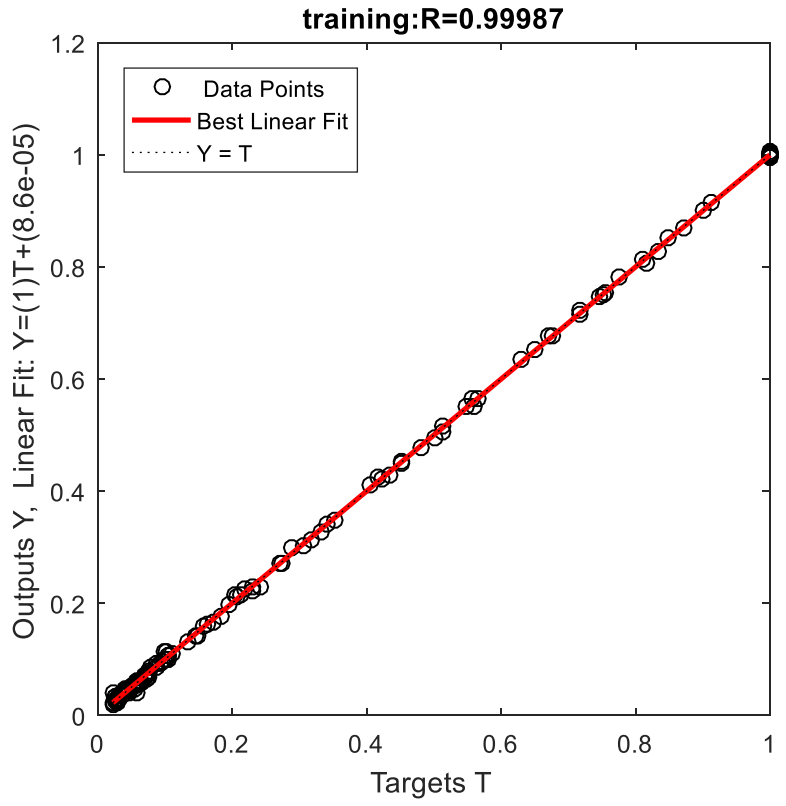


Figure A.1.6 Courbe de régression linéaire du $M_{R\ cal}$ avec $M_{R\ exp}$ pour la phase d'apprentissage.

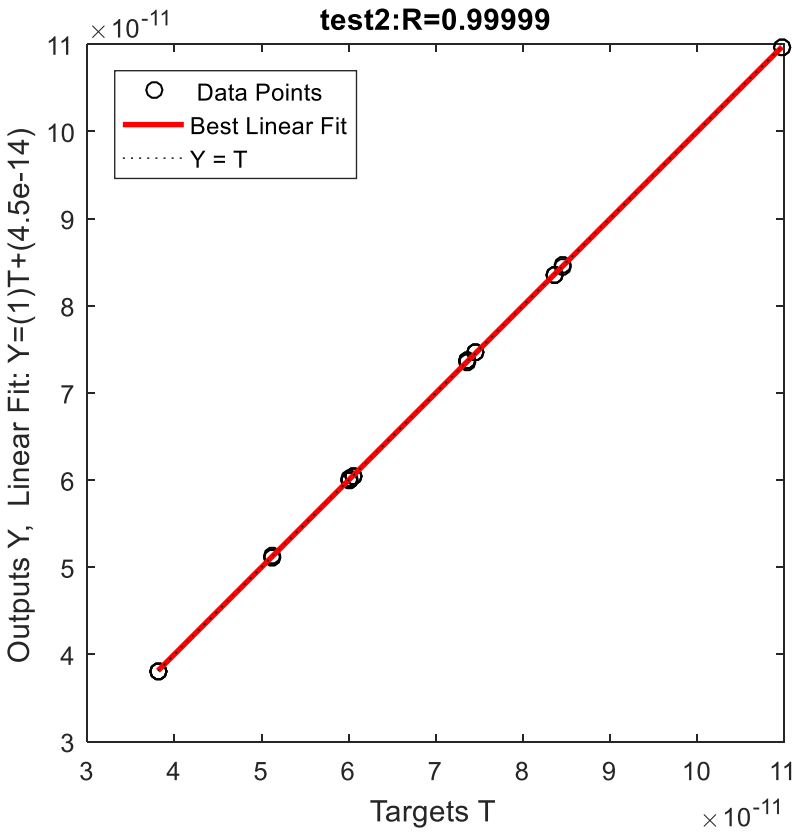


Figure A.1.7 Courbe de régression linéaire du $D_{eff\ cal}$ avec $D_{eff\ exp}$ pour la phase de test.

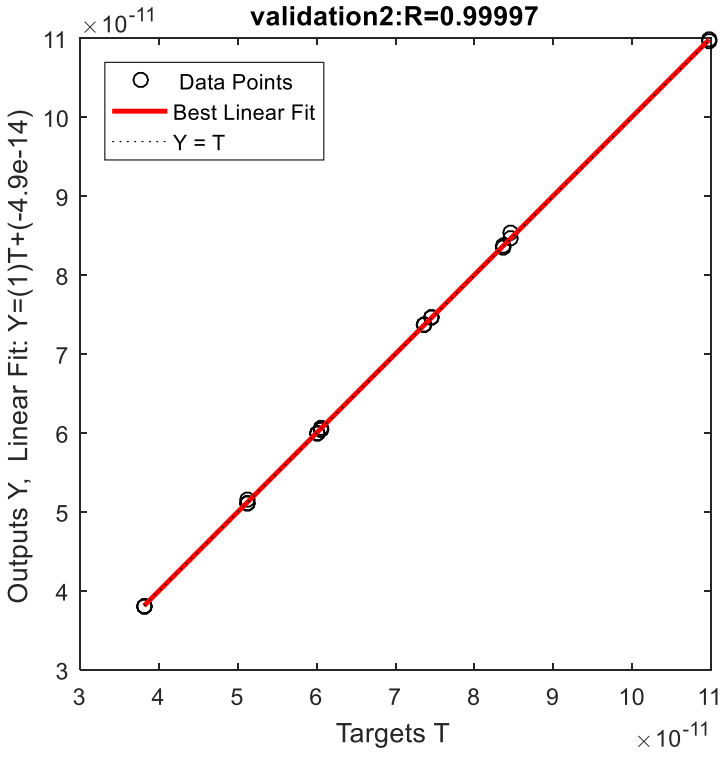


Figure A.1.9 Courbe de régression linéaire du $D_{eff\ cal}$ avec $D_{eff\ exp}$ pour la phase de validation.

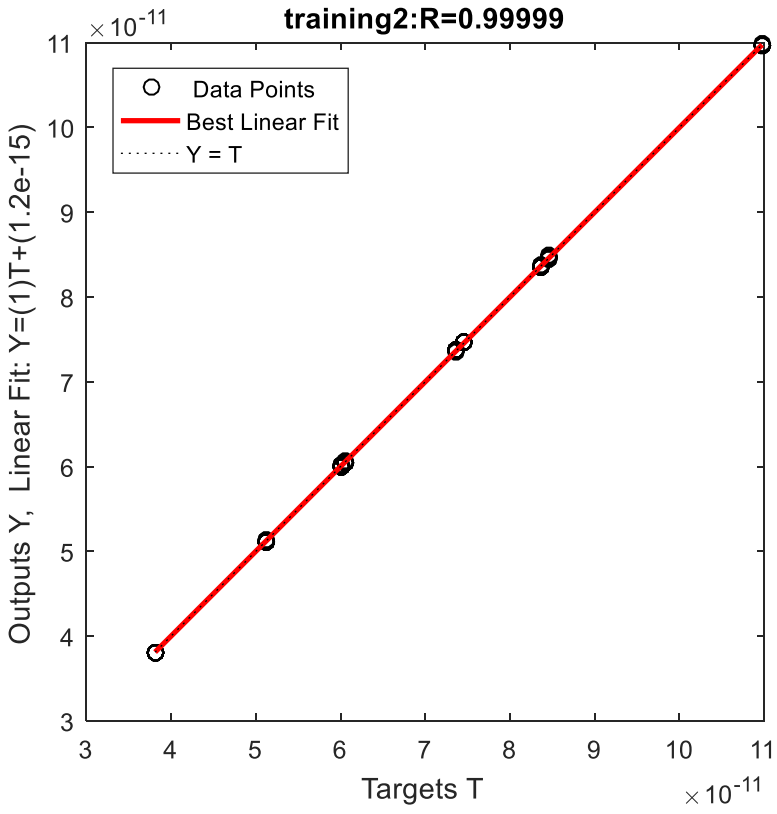


Figure A.1.10 Courbe de régression linéaire du $D_{eff\,cal}$ avec $D_{eff\,exp}$ pour la phase d'apprentissage.

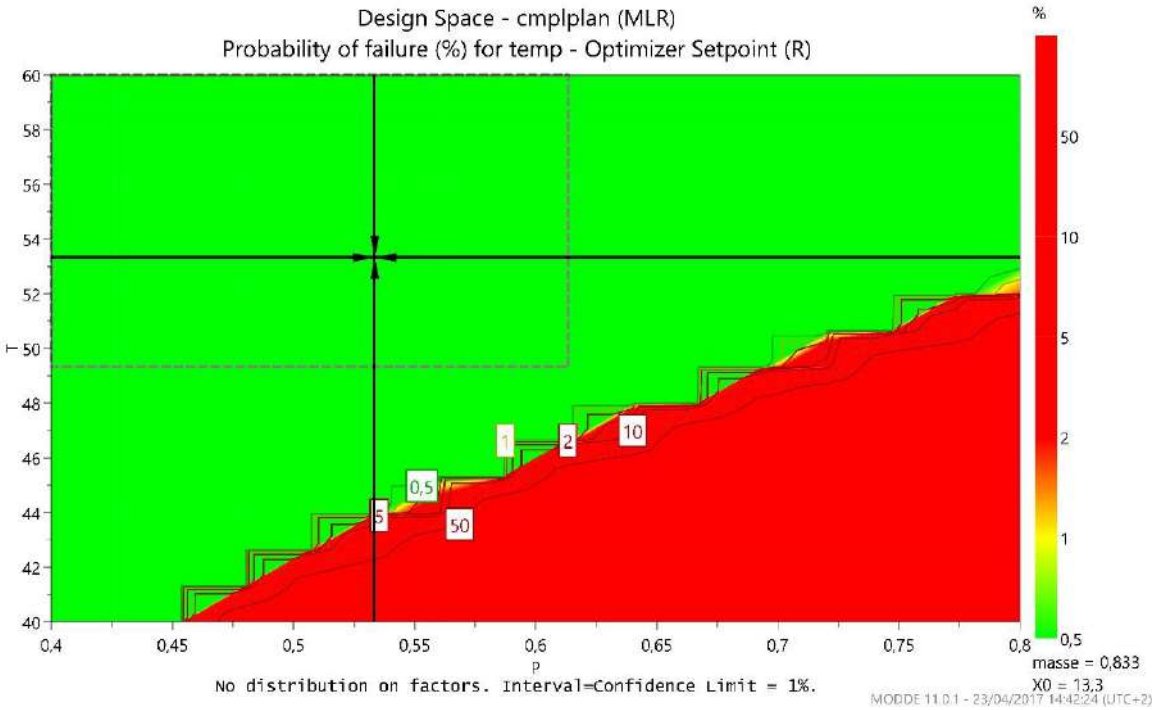


Figure A.1.11 Contour probabilité

Tableau A.1

Design space hypercube				
Factor	Setpoint	Role	Hypercube low edge	Hypercube high edge
masse	0,833333	Free	0,5	1,1
X0	13,3333	Free	10	16
P	0,533333	Free	0,4	0,613333
T	53,3333	Free	49,3333	60

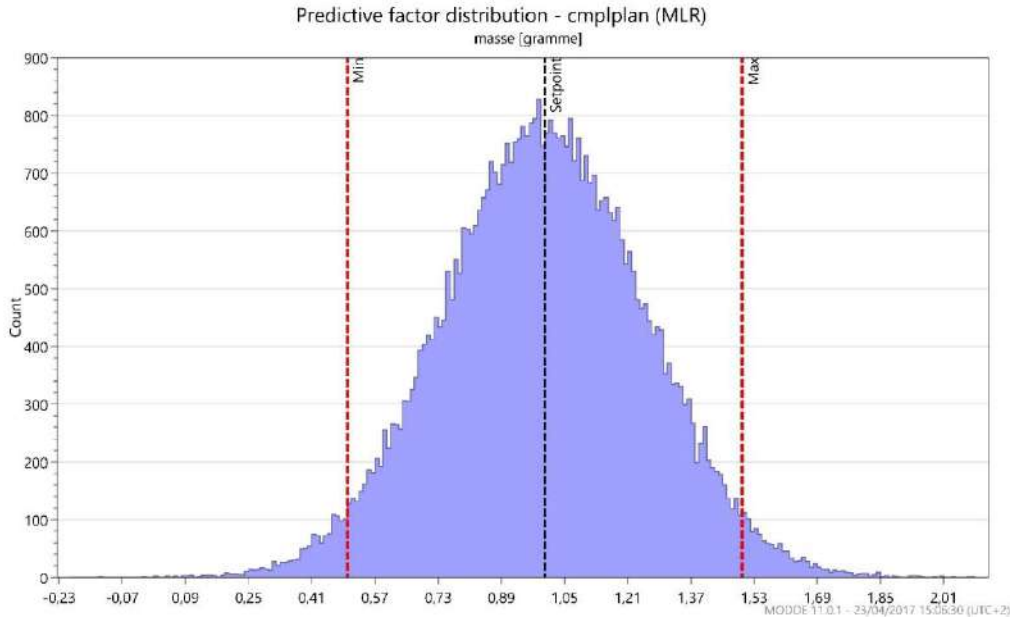


Figure A.1.12 Domaine de la masse initiale dans le modèle.

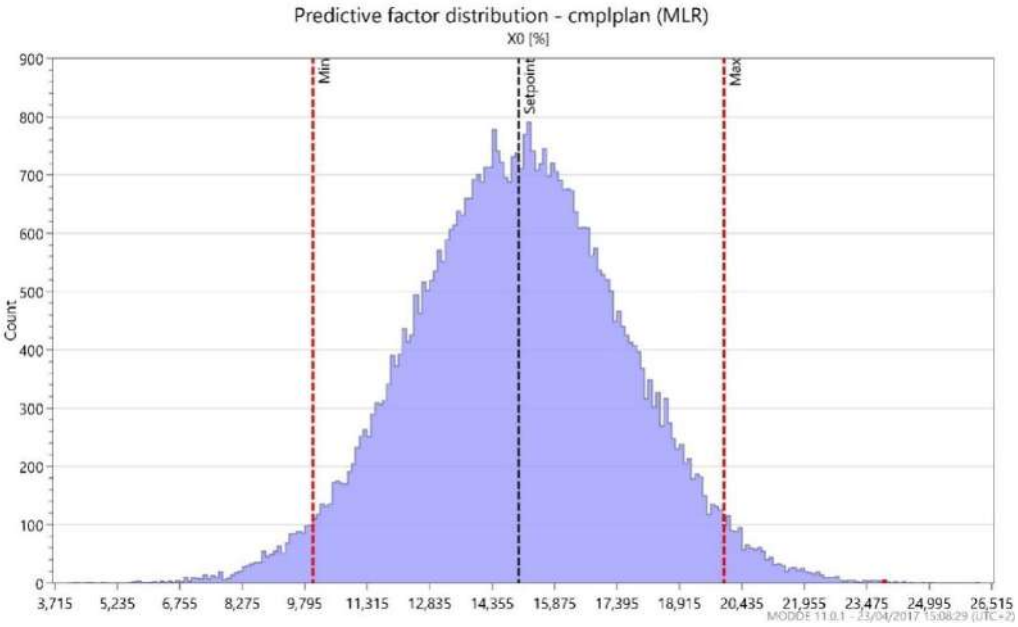


Figure A.1.13 Domaine de la teneur en eau initiale dans le modèle.

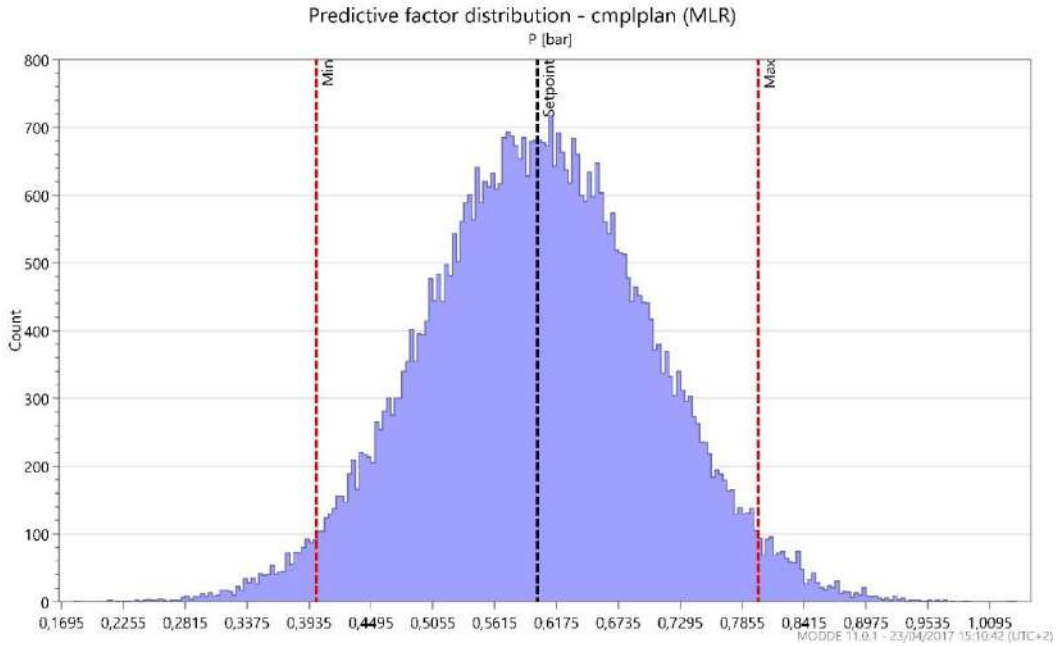


Figure A.1.14 Domaine de la pression dans le modèle.

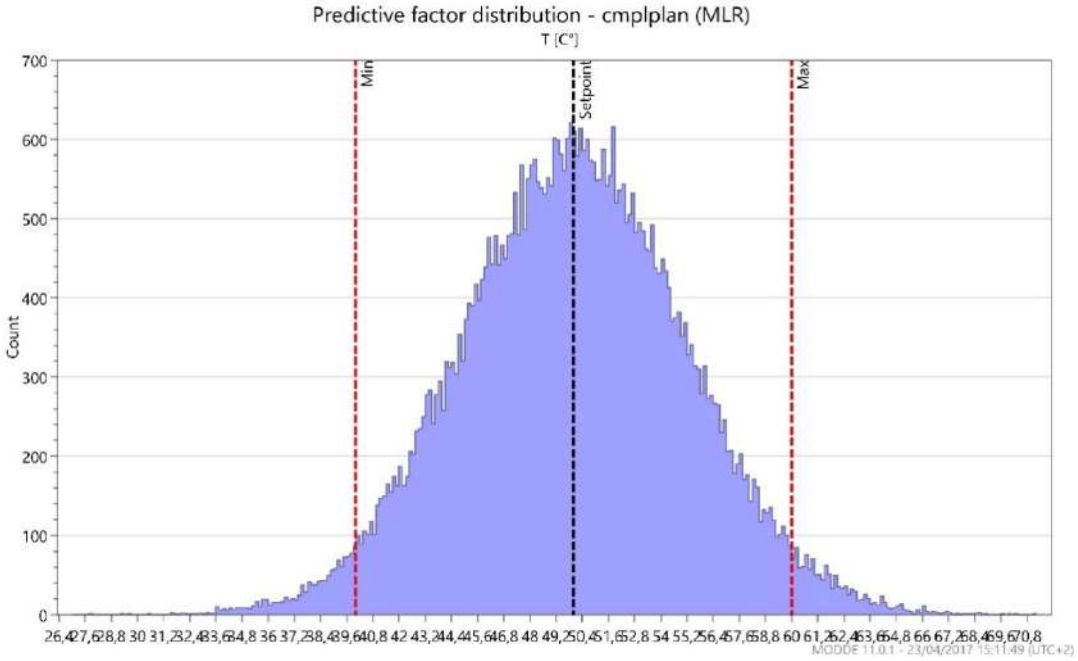


Figure A.1.15 Domaine de la température dans le modèle.

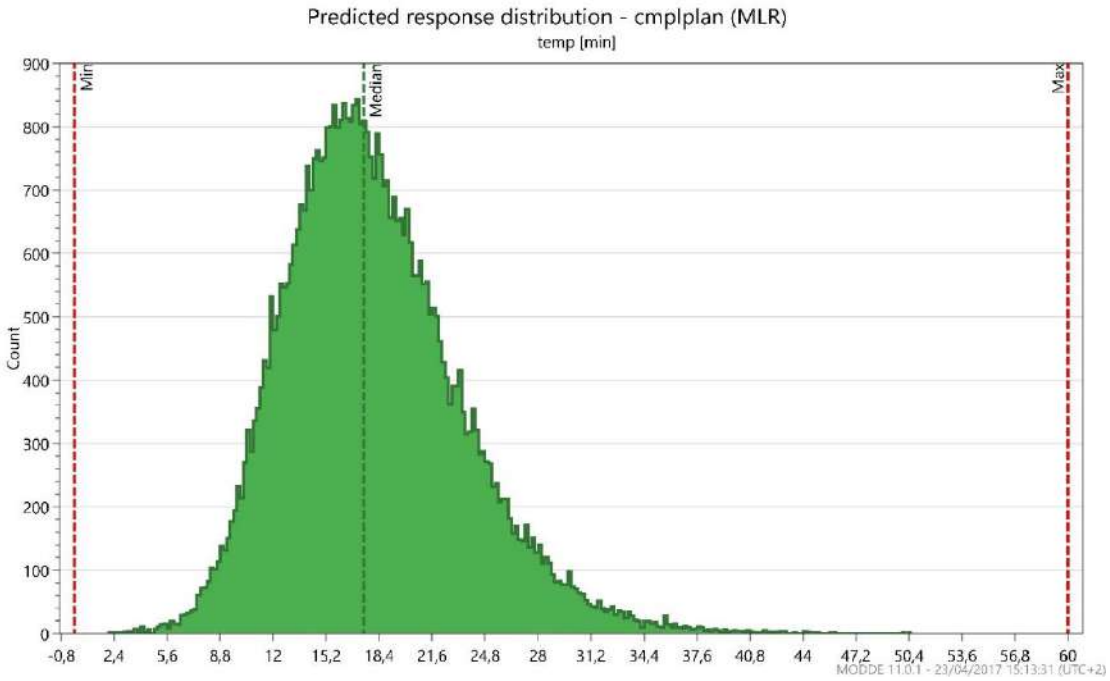


Figure A.1.16 Domaine de la réponse dans le modèle.