REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA
Faculté de **T**echnologie
Département de Génie des Procédés et Environnement

MEMOIRE DE MASTER

Filière : Génie des procédés
Spécialité : Génie des Procédés Pharmaceutiques

MODELISATION DE LA SOLUBILTE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES DANS LES LIQUIDES IONIQUES

Présenté par :
Amel HADDACHE
Khadidja OULED OUALI

Proposé et Dirigé par :
Dr. Chérif SI-MOUSSA

Promotion 2019/2020

Remerciements

Nous *remercions tout d'abord « Allah » de nous avoir donné le courage d'entamer et de finir ce modeste travail dans des bonnes conditions.*

Notre *promoteur* ***Dr. CHERIF SI-MOUSSA*** *pour son encadrement, sa disponibilité, sa rigueur scientifique et son sens d'écoute et d'échange Merci pour votre indéfectible disponibilité, votre rigueur scientifique et la confiance que vous avez accordée au cours de l'élaboration de ce mémoire ; Merci pour vos conseils éclairés.*

Nous *remercions également les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail*

Nous *adressons aussi notre plus vive reconnaissance à tous nos enseignants du département de génies des procédés pour la formation qu'ils nous ont donné pendant nos études universitaires.*

Nous *remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce mémoire.*

Dédicace

Je dédie ce modeste travail aux êtres qui me sont les plus chers :

En premier lieu à la mémoire de mon cher père (paix à son âme) qui a tant souhaité vivre ce moment et à ma chère maman qui a tout donné pour arriver à ce moment de réussite que dieu la protège et la garde pour nous

Mes frères Omar, Abd el Ali, Mouhamed, Ramzi, Diaa et Mourad

Mes sœurs : Douaa manar, Saida, Ibtissem

Mes grands parents

Mes oncls et leurs femmme

Mes tantes et leurs maries

A tante Rachida MACHOUK

A ma binôme et sœur Amel

Une dédicace spéciale et un grand remerciment à ***Mr. SOUISSI Hédi***

pour ces éfforts et ces encouragements

A Notre encadreur ***Dr. SI MOUSSA Cherif***

Toute ma promotion de génie des procédés pharmaceutiques de Médéa

OULED OUALI KHADIDJA

Dédicace

Je dédie ce modeste travail aux êtres qui me sont les plus chers :

En premier lieu à la mémoire de mon cher père (paix à son âme) qui a tant souhaité vivre ce moment et à ma chère maman qui a tout donné pour arriver à ce moment de réussite que dieu la protège et la garde pour nous

Mes frères Zin Eddine et Nabil

Ma grande mère

A mes oncle Rabah et Hamid, qui m'ont encouragé et toujours présent à nos cottés

Mes cousines et sœurs : Khadidja, Manel et Maroua

A ma binôme et sœur Khadidja

Un dédi et un grand remerciment à ***Mr. Souissi Hédi*** *pour ces éfforts et ces encouragements*

A Notre encadreur ***Dr. SI MOUSSA Cherif***

Toute ma promotion de génie des procédés pharmaceutiques de Médéa

HADDACHE AMEL

الملخص

يحتوي هذا العمل على ثلاث فصول. الجزئين الأول والثاني عبارة عن دراسة ببليوغرافية ركزت على الذكاء الاصطناعي والسوائل الأيونية. اما الجزء الثالث فهوعبارة عن دراسة الذكاء العملي الحسابي RNA,SVM,ANFIS الذي عالج ذوبانية الأدوية و السوائل الأيونية في الأخلاط الثنائية. ألقت مراجعة الأدبيات الضوء على طرق ذكاء الحساب ثم قمنا بتطوير السوائل الأيونية من خلال تقديم الخصائص الفيزيائية الكيميائية والتطبيقات المختلفة على وجه الخصوص في قطاع الأدوية. درس الجزء العملي الذوبانية من قاعدة البيانات عن الأدوية والسوائل الأيونية والخلائط الثنائية. تم اختبار متغيرات الدخول والخروج.

وبالتالي يتم تفسير النتائج التي تم الحصول عليها وتحديد أهمية المتغيرات. تم العثور على النتائج، مع قابلية الذوبان كمتغير الإدخال لتكون مرضية .

الكلمات المفتاحية: الشبكات العصبية الاصطناعية الذوبانية، السوائل الأيونية، الأخلاط الثنائية، قاعدة البيانات، متغيرات الدخول و الخروج. RNA ,SVM ,ANFIS

Résumé

Le présent travail porte sur trois volets. Le premier et le deuxième volet sont une étude bibliographique qui s'est intéressée de l'appllication à l'intelligence artificielle et aux liquides ioniques. Le troisième volet est une étude l'intelligence computationnelle pratique qui traitè la solubilité des médicaments et des liquides ioniques dans des mélanges binaires. Une étude bibliographique a mis en lumière sur les méthodes d'intelligence computationnelle telles que les réseaux de neurones artificiels (RNA), le système adaptif d'inférence neuro-flou (ANFIS), et la machine à vecteur de support (SVM). Ensuite nous avons développé les liquides ioniques en présentant les caractéristiques physicochimiques et les diverses applications notamment dans le secteur pharmaceutique. La partie pratique étudié la solubilité à partir d'une base de données sur les médicaments, des liquides ioniques et les mélanges binaires. Les différentes variables d'entrées et de sorties ont été testées. Les résultats obtenus sont interprétés et la pertinence des variables sont déterminées. Les résultats avec la solubilité comme variable d'entrée se sont avérés satisfaisants.

Mots clés : Réseaux de neurones artificiels, RNA, ANFIS, SVM, solubilité, liquides ionique, mélanges binaires, base de données, variables d'entrées et de sortie.

Abstract

This work has three components. The first and second parts are a bibliographic study which focused on artificial intelligence and ionic liquids. The third part is a study of computational intelligence in Practice which deals with the solubility of drugs and ionic liquids in binary mixtures. A literature review has shed light on computational intelligence methods such as artificial neural networks (ARN), the adaptive neuro-fuzzyinference system (ANFIS), and the Support Vector Machine (SVM). Then we developed the ionic liquids by presenting the physicochemical characteristics and the various applications in particular in the pharmaceutical sector. The practical part studies solubility from a data base on drugs, ionic liquids and binary mixtures. The various input and output variables were tested. The results obtained are interpreted and the relevance of the variables are determined. The results with solubility as an input variable have been found to besatis factory.

Key words : Artificial neural networks, RNA, ANFIS, SVM. Solubility, ionic liquids, binary mixtures, data base, input and outputs variables.

Table des matières

Table des matières…… i

Liste des figures iv
Liste des tableaux vii
Liste des abréviations viii
Nomenclature et symboles ix
Liste des figures des documents annexes x
Liste des tableaux des documents annexes xii
Introduction générale 1

Chapitre I : Intelligence computationnelle 3
I.1 Introduction : 3
I.2 Réseaux de neurones artificiels (RNA) : 3
I.2.1 Domaines d'application des réseaux de neurones artificiels 4
I.2.2 Les neurones formels 4
I.2.3 Modélisation d'un neurone artificielle 6
I.2.4 La fonction d'activation 7
I.2.5 Avantages et inconvénients des réseaux de neurones 8
I.3 Système neuro-flou 8
I.3.1 Le modèle ANFIS (Adaptive Network Based FuzzyInference System) 8
I.3.2 Les avantages de l'ANFIS 10
I.4 Machines à vecteurs de support (Support Vector Machines) (SVM) 10
I.4.1 Principe général des SVM 11
I.4.2 Avantages et inconvénients des SVM 18
I.5 Conclusion 18
Chapitre II : Les liquides ioniques 19
II.1 Introduction 19
II.2 Généralités sur les liquides ioniques 19
II.2.1 Définition 19
II.2.2 Historique 20

II.2.3 Propriétés physico - chimiques des liquides ioniques 20
II.2.4 Propriétés électrochimiques des liquides ioniques 24
II.2.5 Conductivité 24
II.2.6 Les différentes générations 25
II.3 Utilisation des liquides ioniques dans le domaine pharmaceutique 26
II.3.1 Liquides ioniques comme solvants 26
II.3.2 Nouveaux ingrédients pharmaceutiques actifs à base de liquides ioniques 30
II.4 Liquides ioniques dans l'analyse biomédicale 34
II.5 Les applications des liquides ioniques 37
II.5.1 Domaines de l'industrie chimique 37
II.5.2 Domaine pharmaceutique 38
II.5.3 Domaine de l'écologie 38
II.5.4 Dans le domaine de la biologie et de la biotechnologie 39
II.6 Avantages des liquides ioniques 40
II.6.1 Avantages dans la formulation des médicaments 40
II.6.2 Avantages pour l'extraction en biotechnologie 42
II.6.3 Avantages des liquides ioniques aux taches spécifiques 44
II.7 Conclusion 46
Chapitre III : Modélisation de la solubilité des produits pharmaceutiques dans les liquides ioniques 47
III.1 Introduction 47
III.2 Méthodologie de l'étude 47
III.2.1 Elaboration des données 47
III.3 Résultats et interprétations 57
III.3.1 Modélisation par RNA 57
III.3.2 Modélisation par SVM 62
III.3.3 Modélisation par ANFIS 71
III.4 Domaine d'applicabilité 75
III.4.1 Comparaison des résultats des modèles optimisés 76
III.5 Conclusion 79
Conclusion générale 80

Références bibliographiques 82

Documents annexes 89

Annexe N°1 : Réseaux des neurones artificiels 89

Annexe N°2 : Système adaptif à inférence neuro-flou.....96

Liste des figures

Figure	Titre de la figure	Page
Chapitre I		
Figure I.1	Modèle d'un neurone artificiel	**5**
Figure I.2	L'architecture de l'ANFIS	**9**
Figure I.3	Hyperplan séparateur $\langle w, x \rangle + b = 0$	**12**
Figure I.4	Hyperplans canoniques et marge maximale	**13**
Chapitre II		
Figure II.1	Paires de cations et d'anions et formation des liquides ionique	**21**
Figure II.2	Variation de la température de fusion en fonction du longeur de la chaîne alkyle pour les 1-alkyl-3-méthylimidazoliums.	**22**
Figure II.3	Les différentes générations	**25**
Figure II.4	Trois façons sont disponibles pour associer des API à des ILs synthèse	**31**
Figure II.5	Préparation de cyclanthate de propanthéline comme ionique pharmaceutique à double activité liquide.	**32**
Figure II.6	Equation H/H d'Henderson-Hasselbalch	**33**
Figure II.7	Résumé graphique de l'application des liquides ioniques dans l'analyse biomédicale.	**35**
Figure II.8	Les diverses applications des LIs.	**37**
Figure II.9	Liquide ionique et biocatalyse. Ngoc Lan Mai and Yoon-Mo Koo	**39**
Figure II.10	Résumé graphique des produits pharmaceutiques et médicinaux possibles applications des liquides ioniques	**41**
Figure II.11	Application des LIs dans les diverses opérations extractions	**42**
Figure II.12	Extraction liquide-liquide et solide-liquide des acides aminés et des protéines	**43**
Figure II.13	Activation des réactions catalysées par la lipase. Utilisation de liquides ioniques pour la synthèse organique	**44**
Figure II.14	Paires d'ions représentatifs et liaisons H dans [C2MIM] [Cl],[C2MIM] , [BF4] et [C2MIM] Les domaines polaires sont affichés en rouge (anion, cation imidazolium ring), et les domaines non polaires sont affichés en vert (cation chaînes alkyle)	**45**

Liste des figures

Chapitre III		
Figure III.1	Diagramme de changement de la température calcule en fonction de la température expérimental : (a) Base globale, (b) Ensemble d'apprentissage, (c) Ensemble du test par le modèle RNA « trainbr, logsig ».	**59**
Figure III.2	L'erreur relative (%) de la température par le modèle de RNA « Trainbr, logsig ».	**60**
Figure III.3	Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle RNA « trainbr, logsig »	**60**
FigurIII.4	L'importance relative des variables par la méthode de Garson du modèle RNA « trainbr, logsig ».	**61**
FigureIII.5	L'importance relative des variables par la méthode de con weight du modèle RNA « trainbr, logsig ».	**61**
FigureIII.6	Diagramme de changement de la température calcule en fonction de la température expérimental : (a) Base globale, (b) Ensemble d'apprentissage, (c)Ensemble du test par le modèle SVM (RBF)	**64**
FigureIII.7	Diagramme de changement de la température calcule en fonction de la température expérimental : (a) Base globale, (b) Ensemble d'apprentissage, (c)Ensemble du test par le modèle SVM(Polynomial)	**65**
FigureIII.8	Diagramme de changement de la température calcule en fonction de la température expérimental : (a) Base globale, (b) Ensemble d'apprentissage, (c)Ensemble du test par le modèle SVM(Gaussian)	**66**
FigureIII.9	L'erreur relative (%) de la température par le modèle de SVM. (RBF)	**67**
FigureIII.10	L'erreur relative (%) de la température par le modèle de SVM. (Polynomial)	**67**
FigureIII.11	L'erreur relative (%) de la tension superficielle par le modèle de SVM. (Gaussian)	**67**
FigureIII.12	Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle SVM(RBF)	**68**
FigureIII.13	Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle SVM(Polynomial)	**68**

FigureIII.14	Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle SVM(Gaussian)	**68**
Figure III.15	L'importance relative des variables par la méthode de facteur de pertinence du modèle SVM (Gaussian)	**69**
Figure III.16	L'importance relative des variables par la méthode de facteur de pertinence du modèle SVM (RBF)	**70**
Figure III.17	Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimentale pour l'ensemble d'apprentissage, par le modèle ANFIS. (Gaussmf)	**73**
Figure III.18	L'erreur relative (%) de la température par le modèle ANFIS. (Gaussmf)	**73**
Figure III.19	Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle ANFIS (gaussmf)	**74**
Figure III.20	L'importance relative des variables par la méthode de facteur de pertinence du modèle ANFIS (Gaussmf)	**74**
Figure III.21	Diagnostic des données potentiellement suspectes et domaine d'applicabilité du modèle.	**76**
Figure III.22	Comparaison des ERAM% globales.	**77**
Figure III.23	Figure de distribution de l'ER des ensembles de test	**77**
Figure III.24	Figure de distribution de l'ER des ensembles train	**78**
Figure III.25	Figure de distribution de l'ER des ensembles d'apprentissage	**78**

Liste des tableaux

Tableau	Titre du tableau	Page
Chapitre I		
Tableau I.1	Transition entre le neurone biologique et neurone formel	**6**
Tableau I.2	Différentes fonctions d'activations utilisées dans les RNA	**7**
Chapitre III		
Tableau III.1	La liste des cations	**48**
Tableau III.2	La liste des anions	**48**
Tableau III.3	Source et domaines des données expérimentales des mélanges binaires étudiés.	**49**
Tableau III.4	Propriétés des médicaments	**52**
Tableau III.5	Propriétés des liquides ioniques	**53**
Tableau III.6	Critères statistiques des modèles du RNA optimals	**58**
Tableau III.7	Différentes erreurs du modèle du RNA optimals	**58**
Tableau III.8	Les paramètres optimisés du modèle SVM	**62**
Tableau III.9	Critères statistiques des modèles du SVM	**62**
Tableau III.10	Différentes erreurs du modèles SVM	**63**
Tableau III.11	Détails des paramètres d'apprentissage du système d'inférence floue (FIS)	**71**
Tableau III.12	Critères statistiques du modèle ANFIS	**72**
Tableau III.13	Différentes erreurs du modèle de l'ANFIS	**72**
Tableau III.14	Comparaison des écarts entre l'ERAM% de l'ensemble de test et de l'ensemble d'apprentissage pour les différents modèles développés.	**78**

Liste des abréviations

Abréviations	Signification
ANFIS	Système adaptif a inférence neuro-flou
API	Substances pharmaceutiques actives
CO2	Dioxyde de carbone
COSMO-RS	Conductor Screen like Model for Real Solvents
COV	Solvants organiques volatil
EAM	Erreur absolue moyenne
EQM	Erreur quadratique moyenne
ERAM	Erreur relative absolue moyenne
ER	Erreur
E / H / S	L'eau, l'huile et le surfactant
IC	Intelligence computationnelle
LI	Liquide ionique
IR	Infra rouge
NADES	Solvants eutectiques profonds naturels
PIL	Liquides ioniques polymérisés
RMN	Raisonnance magnétique nucléaire
RNA	Réseaux de neurones artificiels
RTIL	Room température ionic liquid
SVM	Support Vector Machines
TSIL	Liquides ioniques aux tâches spécifiques
SCB	Système de classification biopharmaceutique
UV	Ultra-violet

Nomenclature et symboles

Symboles	Désignation	Unité
Af	Facteur de précision	[-]
B	Biais	[-]
Bf	Facteur de biais	[-]
C	Box constraint	[-]
K	Fonction de noyau (kernel Scale)	[-]
R	Coefficient de corrélation	[-]
R2	Coefficient de détermination	[-]
X1	Solubilité des médicaments (fraction molaire)	$Mol.L^{-1}$
TFM	Température de fusion du médicament	°K
TCM	Température critique du médicament	°K
PCM	Pression critique du médicament	Bar
TCIL	Température critique du liquide ionique	°K
PCIL	Pression critique du liquide ionique	Bar
Texp	Température expérimentale (TFM, TCM, TCIL)	°K
Hatt	Diagonalle de la matrice H	[-]
H*	Levier	[-]
R-Norm	Résidu normalisé	[-]

Liste des figures des documents annexes

Figure	Titre de la figure	Page
Annexe 1		
Figure 1	Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimental : (a) Base globale, (b) Ensemble d'apprentissage, (c) Ensemble du test par le modèle RNA « trainlm, tansig ».	**91**
Figure 2	Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimental : (a) Base globale, (b) Ensemble d'apprentissage, (c) Ensemble du test par le modèle RNA « trainlm, logsig ».	**92**
Figure 3	Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimental : (a) Base globale, (b) Ensemble d'apprentissage, (c) Ensemble du test par le modèle RNA « trainbr, tansig ».	**93**
Figure 4	L'erreur relative (%) de la température par le modèle de RNA « Trainlm, tansig »	**94**
Figure 5	L'erreur relative (%) de la température par le modèle de RNA « Trainlm, logsig »	**94**
Figure 6	L'erreur relative (%) de la température par le modèle de RNA « trainbr, Tansig ».	**94**
Figure 7	Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle RNA « Trainbr, Tansig »	**95**
Figure 8	Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle RNA « Trainlm, tansig »	**95**
Figure 9	Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle RNA « trainlm, logsig »	**95**
Annexe 2		
Figure 10	Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimentale pour l'ensemble d'apprentissage, par le modèle ANFIS. (Trimf)	**97**
Figure 11	Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimentale pour l'ensemble d'apprentissage, par le modèle ANFIS. (Trapmf)	**97**
Figure 12	Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimentale pour l'ensemble d'apprentissage, par le modèle ANFIS. (Psigmf)	**98**

Liste des figures des Document annexes

Figure 13	Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimentale pour l'ensemble d'apprentissage, par le modèle ANFIS. (Pimf)	**98**
Figure 14	Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimentale pour l'ensemble d'apprentissage, par le modèle ANFIS. (Gblmf)	**98**
Figure 15	Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimentale pour l'ensemble d'apprentissage, par le modèle ANFIS. (Dsigmf)	**98**
Figure 16	L'erreur relative (%) de la température superficielle par le modèle ANFIS. (Trimf)	**99**
Figure 17	L'erreur relative (%) de la température par le modèle ANFIS. (Trapmf)	**99**
Figure 18	L'erreur relative (%) de la température par le modèle ANFIS. (Psigmf)	**99**
Figure 19	L'erreur relative (%) de la température par le modèle ANFIS. (Pimf)	**100**
Figure 20	L'erreur relative (%) de la température par le modèle ANFIS. (Gblmf)	**100**
Figure 21	L'erreur relative (%) de la température par le modèle ANFIS. (Dsigmf)	**100**
Figure 22	Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle ANFIS (trimf)	**101**
Figure 23	Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle ANFIS (Trapmf)	**101**
Figure 24	Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle ANFIS (Psigmf)	**101**
Figure 25	Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle ANFIS (Pimf).	**102**
Figure 26	Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle ANFIS (Gblmf).	**102**
Figure 27	Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle ANFIS (Dsigmf).	**102**
Figure 28	Détails des paramètres d'apprentissage du système d'inférence floue (FIS)	**103**

Liste des tableaux des documents annexes

Tableau	Titre du tableau	Page
Annexe 1		
Tableau 1	Critère statique de modèle RNA optimal	**89**
Tableau 2	Différentes erreurs par le modèle RNA optimal	**90**
Annexe 2		
Tableau 3	Critère statique de modèle ANFIS	**96**
Tableau 4	Différentes erreurs par le modèle ANFIS	**97**

Introduction générale

Introduction générale

Les composés pharmaceutiques sont des substances chimiques caractérisées par des propriétés spécifiques vis-à-vis du corps humain. La production de ces composés particuliers génère généralement quantités de résidus. Le facteur E de Sheldon, défini comme le rapport de masse des déchets au produit souhaité, atteint généralement une valeur E de 25 à 100 pour l'industrie pharmaceutique. Cette valeur est la plus élevée parmi les raffineries de pétrole et les secteurs des produits chimiques en vrac ou finis.

Aux États-Unis d'Amérique, les solvants organiques volatils (COV), fréquemment utilisés dans les industries pharmaceutiques et les procédés chimiques, représentent jusqu'à 350 millions de tonnes de déchets dangereux et toxiques. Ces composés sont généralement dangereux pour l'environnement et, par conséquent, il est coûteux de les éliminer en toute sécurité.

Pour cette raison, une attention particulière est portée au développement de procédés pharmaceutiques dans la minimisation des déchets et à l'évaluation de son état actuel dans le contexte général de la chimie verte et de la durabilité. En particulier, l'industrie pharmaceutique cherche des solutions pour le problème de la production de déchets dans la fabrication de produits chimiques. Les solvants organiques dangereux peuvent être remplacés par des solvants verts, qui sont avantageux notamment en termes de volatilité et d'inflammabilité.

Les liquides ioniques (LIs), depuis quelques décennies, ont un envol particulier en raison de leur pression de vapeur insignifiante pour de nombreux groupes de composés. Leurs propriétés peuvent être considérées comme bénéfiques par rapport à celles représentées par les solvants pharmaceutiques courants.

Actuellement nous constatons un intérêt grandissant pour les liquides ioniques qui d'une part, satisfont ces critères et d'autre part, permettent de solubiliser un très grand nombre de composés organiques et inorganiques.

La solubilité aqueuse est l'un des défis majeurs de l'industrie pharmaceutique. L'une des méthodes les plus courantes et les plus efficaces pour améliorer la solubilité est l'ajout d'un solvant organique à la solution aqueuse.

L'objet de ce travail est l'étude de la solubilité des médicaments dans les liquides ioniques. Notre choix est justifié par le manque de travaux qui associent LIs aux médicaments. Leur usage industriel reste toute fois limitée pour des raisons financières mais aussi par un manque

de connaissances fondamentales lié à une importante diversité des liquides ioniques. En plus du coût, nous signalons que la recherche demande du temps et de la disponibilité.

D'ailleurs on ne peut pas mesurer les propriétés physiques et chimiques dans toutes les conditions pour tous les liquides ioniques. Toutes ces raisons justifient le recours aux méthodes de l'intelligence computationnelle. Dans la modélisation se sont développées des techniques qui utilisent l'intelligence informatique. Il s'agit de méthodes d'apprentissage machine qui ont prouvé leur efficacité et robustesse. C'est pour ces raisons que nous allons appliquer ces techniques de la modélisation au cours de notre étude qui traite la solubilité de produits pharmaceutiques dans les liquides ioniques.

Pour cela nous avons organisé notre mémoire de la façon suivante :

1. L'introduction générale qui a situé le contexte dans lequel s'inscrit ce travail, et qui a explicité la problématique et a fixé les objectifs du présent travail.

2. Le chapitre 1 présentera les réseaux de neurones artificiels. (RNA), le système adaptif à inférence neuro-flou (ANFIS), et les machines à vecteur de support (SVM). Leurs principaux avantages et inconvénients et leurs domaines d'application seront exposés.

3. Le chapitre 2 présentera des généralités sur les liquides ioniques et leurs caractéristiques physicochimiques. Quelques aspects de leurs utilisations dans divers domaines et notamment dans celui de l'industrie pharmaceutique seront étudiés à travers une revue de la littérature. Les principales applications et avantages seront abordés.

4. Le chapitre 3 sera consacré à l'étude de la solubilité à partir d'une base de données qui contient des médicaments, des liquides ioniques et des mélanges binaires (Médicaments +ILs). Nos données sont collectées à partir de nos recherches dans la littérature. Ensuite nous procédons à une phase d'analyse, par des méthodes d'apprentissage machine issues de l'intelligence artificielle et de la statistique. Les résultats obtenus sont interprétés et la pertinence des variables étudiées est déterminée.

5. Enfin dans une conclusion générale, nous présenterons les principaux résultats de nos trois chapitres d'étude et nous parlerons des perspectives de notre travail.

Chapitre I

Intelligence computationnelle

Chapitre I : Intelligence computationnelle

I.1 Introduction :

L'intelligence computationnelle est actuellement l'un des plus importants sujets évoluant rapidement dans la découverte des médicaments. Ce domaine scientifique est un ensemble de calculs inspirés de la nature et des approches pour résoudre les problèmes complexes du monde réel, dont la modélisation mathématique classique n'est pas efficace. Les méthodes utilisées sont proches de la manière du raisonnement de l'humain à savoir la logique floue, les réseaux neuronaux et les algorithmes génétiques.

L'intelligence computationnelle est associée à l'informatique douce, qui est caractérisée par l'utilisation de solutions inexactes pour des tâches difficiles d'un point de vue computationnel. Cela encourage l'intégration des techniques et outils du l'informatique douce, dans les applications quotidiennes et avancées. Ces outils sont utilisés indépendamment et conjointement en fonction du type du domaine d'applications.

Les méthodes utilisées sont proches de la manière du raisonnement de l'être humain. Elles utilisent les connaissances non exactes et non complètes. En effet, l'intelligence computationnelle utilise une combinaison de cinq principales techniques complémentaires :

- **La "logique floue"** qui permet à l'ordinateur de comprendre le langage naturel.
- **Le calcul évolutif** qui est basé sur le processus de sélection naturelle.
- **La théorie de l'apprentissage.**
- **Les méthodes probabilistes** qui aident à faire face aux incertitudes d'imprécision.
- **Et les réseaux de neurones artificiels** qui permettent au système d'apprendre des données.

Dans cette partie on va laisser tomber la lumière sur les méthodes d'intelligence computationnelle telles que les réseaux de neurones artificiels (RNA), le système adaptif a inférence neuro-flou (ANFIS), et la machine à vecteur de support (SVM).

I.2 Réseaux de neurones artificiels (RNA) :

L'origine des réseaux de neurones vient de l'essai de modélisation mathématique du cerveau humain, les premiers travaux datent de 1943 et sont l'œuvre de W.M. Culloch et W.Pitts. Ils supposent que l'impulsion nerveuse est le résultat d'un calcul simple effectué par

chaque neurone et que la pensée est née grâce à l'effet collectif d'un réseau de neurone interconnecté.

Les réseaux de neurones artificiels sont des réseaux fortement connectés de processeurs élémentaires fonctionnant en parallèle. Chaque processeur élémentaire calcule une sortie unique sur la base des informations qu'il reçoit. Toute structure hiérarchique de réseaux est évidemment un réseau. Ils constituent, entre eux, une alternative intéressante aux statistiques traditionnelles pour le traitement des données **[Djeriri, 2017].** En effet dans le cadre du traitement des données, les RNA constituent une méthode d'approximation de systèmes complexes, particulièrement utile lorsque ces systèmes sont difficiles à modéliser à l'aide des méthodes statistiques classiques. [**Blayo, Verleysen, 1996]**

I.2.1 Domaines d'application des réseaux de neurones artificiels

Depuis une dizaine d'années, l'utilisation des réseaux de neurones artificiels (RNA) s'est développée dans de nombreuses disciplines (sciences économiques, écologie et environnement, biologie et médecine…). Ils sont notamment appliqués pour résoudre des problèmes de classification, de prédiction, de catégorisation, d'optimisation.

Aujourd'hui les réseaux de neurones artificiels ont de nombreuses applications dans des secteurs très variés. Nous y trouvons les éléments suivants :

- Traitement d'images : reconnaissance de caractères et de signatures, compression d'images, reconnaissance de forme, cryptage, classification…etc.
- Traitement du signal : filtrage, classification, identification de source, traitement de la parole…etc.
- Contrôle : commande de processus, diagnostic, contrôle qualité, asservissement des robots, systèmes de guidage automatique des automobiles et des avions…etc.
- Défense : guidage des missiles, suivi de cible, reconnaissance du visage, radar, sonar, lidar, compression de données, suppression du bruit…etc.
- Optimisation : planification, allocation de ressource, gestion et finances…etc.
- Simulation : simulation du vol, simulation de boîte noire, prévision météorologique, recopie de modèle…etc. **[Djeriri, 2017]**

I.2.2 Les neurones formels

Un « neurone formel » (ou simplement « neurone ») est une fonction algébrique non linéaire et bornée, dont la valeur dépend des paramètres appelés coefficients ou poids.

Les variables de cette fonction sont habituellement appelées « entrées » du neurone, et la valeur de la fonction est appelée « sortie ». [**Jodouin, 1994]**

Rumelhart et al, énoncent les huit composants principaux d'un réseau de neurones suivants :

- **Un ensemble de neurones.**
- **Un état d'activation** pour chaque neurone (actif, inactif, …).
- **Une fonction de sortie** pour chaque neurone (f (S)).
- **Un modèle de connectivité** entre les neurones
- **Une règle de propagation pour** propager les valeurs d'entrée à travers le réseau vers la sortie.
- **Une règle d'activation** pour combiner les entrées d'un neurone (fonction d'activation).
- **Une règle d'apprentissage.**
- **Un environnement d'opération** (le type de données, de fonctionnement, …).

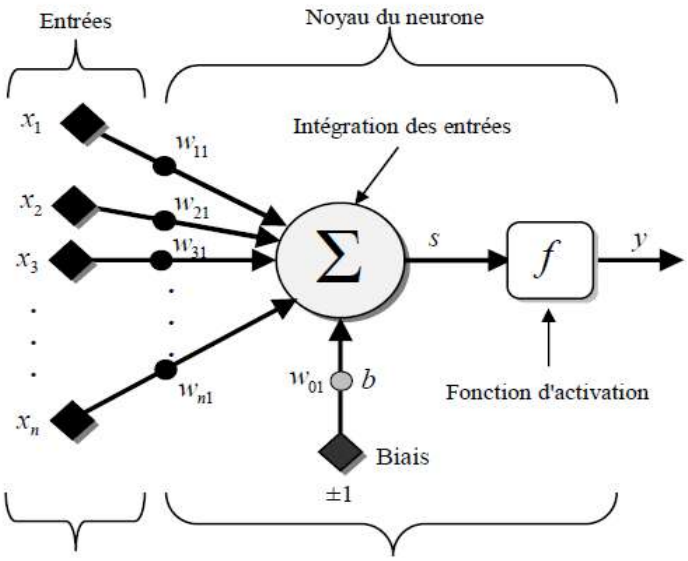


Figure I.1 : Modèle d'un neurone artificiel**. [Djeriri, 2017]**

Des observations de neurone biologique, découle le modèle du neurone artificiel proposé par W. M. Culloch et W. Pitts en 1943 **[Bourret et al., 1994] :**

- Les X_i représentent les vecteurs d'entrées, elles proviennent soit des sorties d'autres neurones, soit de stimuli sensoriels (capteur visuel, sonore…) ;
- Les W_{ij} sont les poids synaptiques du neurone j. Ils correspondent à l'efficacité synaptique dans les neurones biologiques ($W_{ij} > 0$: synapse excitatrice ;

W_{ij}< 0 ; synapse inhibitrice). Ces poids pondèrent les entrées et peuvent être modifiés par apprentissage ;

- Biais : entrée prend souvent les valeurs -1 ou +1 qui permet d'ajouter de la flexibilité au réseau en permettant de varier le seuil de déclenchement du neurone par l'ajustement des poids et du biais lors de l'apprentissage ;
- Noyau : intègre toutes les entrées et le biais et calcule la sortie du neurone selon une fonction d'activation qui est souvent non linéaire pour donner une plus grande flexibilité d'apprentissage.

I.2.3 Modélisation d'un neurone artificielle

La modélisation consiste à mettre en œuvre un système de réseau de neurones sous un aspect non pas biologique mais artificiel, cela suppose que d'après le principe biologique on aura une correspondance pour chaque élément composant le neurone biologique, donc une modélisation pour chacun d'entre eux. On pourra résumer cette modélisation par le tableau ci-après, qui nous permettra de voir clairement la transition entre le neurone biologique et le neurone artificiel. [**DREW et al., 2000**]

Neurone biologique	Neurone formel
Synapses	Poids des connexions
Axones	Signal de sortie
Dendrites	Signal d'entrée
Noyau ou Somma	Fonction d'activation

Tableau I.1 : Transition entre le neurone biologique et neurone formel **[Djeriri, 2017]**

Un neurone est essentiellement constitué d'un intégrateur qui effectue la somme pondérée de ses entrées. Le résultat de cette somme est ensuite transformé par une fonction de transfert $\boldsymbol{f}$ qui produit la sortie **y** du neurone.

En suivant les notations présentées à la section précédente, les **n** entrées du neurone correspondent au vecteur $\boldsymbol{x} = [\boldsymbol{x_1}, \boldsymbol{x_2}, \boldsymbol{x_3} \ldots\ldots \boldsymbol{x_n}]^{\boldsymbol{T}}$

Alors que $\boldsymbol{w} = [\boldsymbol{w_{11}}, \boldsymbol{w_{21}}, \boldsymbol{w_{31}} \ldots \boldsymbol{w_{n1}}]^{\boldsymbol{T}}$ représente le vecteur des poids du neurone. La sortie $\boldsymbol{s}$ de l'intégrateur est donnée par l'équation suivante : [**Djeriri, 2017]**

$$s = \sum_{i=1}^{n} w_{i1}x_i \pm b = w_{11}x_1 + w_{21}x_2 + w_{31}x_3 + \cdots + w_{n1}x_n \pm b \qquad (\text{I}.1)$$

Que l'on peut aussi écrire sous forme matricielle **:** $s = w^T x \pm b$ (I. 2)

Cette sortie correspond à une somme pondérée des poids et des entrées plus qu'on nomme le biais **b** du neurone (le seuil d'activation du neurone). Le résultat de la somme pondérée s'appelle le niveau d'activation du neurone. Lorsque le niveau d'activation atteint ou dépasse le seuil **b**, alors l'argument de ***f*** devient positif (ou nul). Si non, il est négatif

I.2.4 La fonction d'activation

La fonction de transfert est en général, une fonction non linéaire monotone croissante. Par ailleurs, les fonctions de transfert sont de qualités diverses : elles peuvent être déterministes, continues, discontinues ou aléatoires, la plupart des fonctions de transfert sont continués, offrant une infinité de valeurs possibles comprises dans l'intervalle **[0, +1]** ou **[-1, +1]**. Il existe de nombreuses formes possibles pour la fonction de transfert. Le tableau I.2 résume quelques fonctions de transfert utilisées dans le programme de calcul techniques **MATLAB®**.

En outre, du fait que la continuité et la différentiabilité des fonctions d'activation à tous les points sont les caractéristiques requises par les algorithmes d'optimisation actuels, les fonctions d'activation typiques qui accomplissent ces exigences sont la fonction linéaire, la fonction tangente hyperbolique et la fonction sigmoïde logarithmique. La fonction linéaire est plus appropriée pour les neurones de sorties alors que les fonctions sigmoïdes sont plus appropriées pour les neurones des couches cachées. **[Si-Moussa, 2010]**

Nom de la fonction	Relation entrée/sortie	Icône	Nom MATALB
Seuil	$y=0 \quad si \quad s<0$ $y=1 \quad si \quad s\geq 0$		hardlim
Seuil symétrique	$y=-1 \quad si \quad s<0$ $y=1 \quad si \quad s\geq 0$		hardlims
Linéaire	$y=s$		purelin
Linéaire saturée	$y=0 \quad si \quad s\leq 0$ $y=s \quad si \quad 0\leq s\leq 1$ $y=1 \quad si \quad s\geq 1$		satlin
Linéaire saturée symétrique	$y=-1 \quad si \quad s<-1$ $y=s \quad si \quad -1\leq s\leq 1$ $y=1 \quad si \quad s>1$		satlins
Linéaire positive	$y=0 \quad si \quad s\leq 0$ $y=s \quad si \quad s\geq 0$		poslin
Sigmoïde	$y=\frac{1}{1+exp^{-s}}$		logsig
Tangente hyperbolique	$y=\frac{e^{s}-e^{-s}}{e^{s}+e^{-s}}$		tansig
Compétitive	$y=1 \quad si \quad s \quad maximum$ $y=0 \quad autrement$		compet

Tableau I.2: Différentes fonctions d'activations utilisées dans les RNA **[Djeriri, 2017]**

I.2.5 Avantages et inconvénients des réseaux de neurones

Les principaux avantages et les inconvénients des réseaux de neurones peuvent être représentés par les critères suivants :

Avantage :

- Classifieur très précis (si bien paramétré).
- Apprentissage automatique des poids.
- Possibilité de faire le parallélisme (les éléments de chaque couche peuvent fonctionner en parallèle).
- Résistance aux pannes (si un neurone ne fonctionne plus, le réseau ne se perturbe pas).

Inconvénients :

- Détermination de l'architecture du réseau est complexe.
- Paramètres difficiles à interpréter (boite noire).
- Difficulté de paramétrage surtout pour le nombre de neurone dans la couche cachée [**Blayo, Verleysen, 1996]**

I.3 Système neuro-flou

Le système neuro-flou se reporte à la manière d'appliquer de divers techniques d'apprentissage. Ils permettent de combiner les avantages de deux techniques complémentaires. Les systèmes **flous** fournissent une bonne représentation des connaissances**.**

Intégration de réseaux de neurones au sein de ces systèmes améliore leurs performances grâce à la capacité d'apprentissage de réseaux de neurones. De nombreux types de systèmes Neuro-flous ont étés définit et développée ces dernières années, parmi ces systèmes nous présentons le système adaptif a inférence neuro-flou (ANFIS). **[Djokhrab, 2015]**

I.3.1 Le modèle ANFIS (Adaptive Network Based FuzzyInference System)

ANFIS est un système qui consiste à utiliser un réseau neuronal de type MLP à 5 couches. Chaque couche correspond à la réalisation d'une étape d'un système à inférence floue de type Takagi-Sugeno. Pour la simplicité de la présentation, nous supposons que le système d'inférence flou a deux entrées x et y, et f comme une sortie. Nous supposons que la base des règles contient deux règles floues de type Takagi-Sugeno.

Règle1 : SI x est A_1 et y est B_1 ALORS $f_1 = p_1 x + q_1 y + r_1$

Règle2 : SI x est A_2 et y est B_2 ALORS $f_2 = p_2 x + q_2 y + r_2$

L'architecture de l'ANFIS présentée dans la figure ci-après présente cinq couches. [**Djokhrab, 2015**]

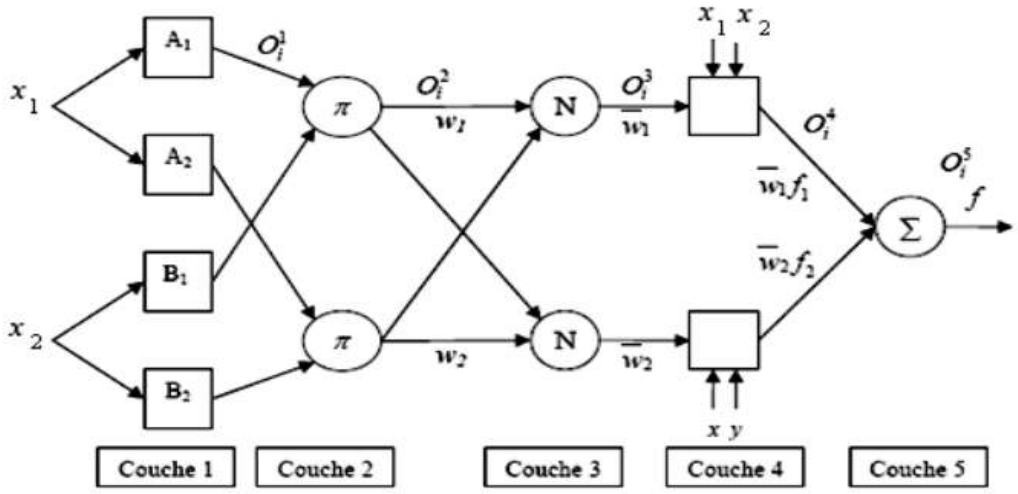


Figure I.2 : L'architecture de l'ANFIS **[Djokhrab, 2015]**

La première couche d'une architecture de type ANFIS comporte autant de neurones qu'il y'a de sous-ensembles flous dans le système d'inférence représenté. Chaque neurone calcule le degré de vérité d'un sous ensemble flou particulier par sa fonction de transfert.

La seule restriction sur le choix de cette fonction concerne sa dérivabilité. En retrouve dans la littérature, l'utilisation, de fonctions gaussiennes et les paramètres modifiables sont le centre et la pente de la gaussienne (variance).

$$f_i^1 = \mu_{Ai}(x) \qquad (I.3)$$

Tel que ***x*** est l'entrée au neurone ***i***, et ***Ai*** est un sous ensemble floue correspondant au variable ***x.*** En d'autres termes, $\boldsymbol{f_i^1}$ est la fonction d'appartenance du ***Ai*** et il indique le degré auquel donné ***x*** satisfait le quantifier ***Ai***. Nous choisissons $\boldsymbol{\mu_{Ai}(x)}$ pour être en forme de (Gaussien, triangle, trapézoïdal) avec le maximum égal à **1** et le minimum égal à **0**, tel que les fonctions généralisées de ces formes sont :

$$\text{Triangle} : \mu(x) = \left(min\left(\frac{x-a}{b-a}, \frac{c-x}{c-b}\right), 0\right) \qquad (I.4)$$

$$\text{Trapézoïdale} : \mu(x) = \left(min\left(\frac{x-a}{b-a}, 1, \frac{d-x}{d-c}\right), 0\right) \qquad (I.5)$$

$$\text{Gaussienne} : \mu(x) = exp\ exp\left(-\frac{(x-c)^2}{\sigma^2}\right) \qquad (I.6)$$

Où {a, b, c, σ} est l'ensemble des paramètres de fonction d'appartenance. Pendant que les valeurs de ces paramètres changent, les fonctions en forme précédente changent en conséquence, de ce fait présenter de diverses formes de fonction d'appartenance sur la variable linguistique ***Ai***.

La deuxième couche cachée : sert à calculer le degré d'activation des prémisses. Les neurones de là ces couches représentent chacun la prémisse d'une règle. Les fonctions d'activation utilisées pour ces neurones dépendant des opérateurs présents dans les règles (ET ou OÙ).

A fonction d'activation des neurones **i** de la première couche :

$$W_k = \mu_{Ai}(x) \times \mu_{Bj}(y) \qquad (I.7)$$

Ou ***k*** : représente le nombre de règle ;

i : représente le nombre de partition de ***x*** ;

j : le nombre de partition de ***y***.

La troisième couche cachée : Normalise de degré d'activation des règles (la normalisation des poids). Chaque neurone dans cette couche est un neurone de cercle noté ***N***. le i^{emme} neurone calcule le rap--port entre i^{emme} poids de règles et la somme de tous les poids des règles.

$$\overline{W_k} = \frac{W_k}{\sum W_i} \qquad (I.8)$$

La quatrième couche cachée : sert à déterminer les paramètres de conséquent (p, q, r). La fonction de chaque neurone dans cette couche est la suivante.

$$f_k^4 = \underline{W_k} \times f_k = \underline{W_k} \times (p_k x + q_k y + r_k) \qquad (I.9)$$

Où W_k est la sortie de la troisième couche.

La couche de sortie : contient un seul neurone (de cercle noté S) dans cette couche qui calcule la sortie globale comme addition de tous les signaux entrants : [**Djokhrab, 2015**]

$$f^5 = \sum_k \overline{W_k} \times f_k^4 \qquad (I.10)$$

I.3.2 Les avantages de l'ANFIS

Nous énumérons les principaux avantages suivants :

- Exploitation de la connaissance disponible, grâce à la base de règles.
- Réduction de la taille de la base de règles
- Réduction de la complexité de l'apprentissage.
- Efficacité immédiate dès le début de l'apprentissage et possibilité d'éviter des comportements initiaux erratiques. [**Djokhrab, 2015**].

I.4 Machines à vecteurs de support (Support Vector Machines) (SVM)

Parmi les méthodes à noyaux, inspirées de la théorie statistique de l'apprentissage de **Vladimir Vapnik**, les SVM constituent la forme la plus connue, est une méthode de

classification binaire par apprentissage supervisé, elle repose sur l'existence **d'un classificateur linéaire** dans un espace approprié. Puisque c'est un problème de classification à deux classes, elle est basée sur l'utilisation de fonction dites noyau (kernel) qui permettent une séparation optimale des données.

I.4.1 Principe général des SVM

Cette technique est une méthode de classification à deux classes qui tente de séparer les exemples positifs des exemples négatifs dans l'ensemble des exemples. La méthode cherche alors l'hyperplan qui sépare les exemples positifs des exemples négatifs, en garantissant que la marge entre le plus proche des positifs et des négatifs soit maximale. Cela garantit une généralisation du principe car de nouveaux exemples pourront ne pas être trop similaires à ceux utilisés pour trouver l'hyperplan mais être situés d'un côté ou l'autre de la frontière. L'intérêt de cette méthode est la sélection de vecteurs supports qui représentent les vecteurs discriminant grâce auxquels est déterminé l'hyperplan.

Les exemples utilisés lors de la recherche de l'hyperplan ne sont alors plus utiles et seuls ces vecteurs supports sont utilisés pour classer un nouveau cas, ce qui peut être considéré comme un avantage pour cette méthode. **[CHERIF, 2011]**

I.4.1.1 Classifieur linéaire

Un classifieur est dit linéaire lorsqu'il est possible d'exprimer sa fonction de décision par une fonction linéaire en $\boldsymbol{x}$. On peut exprimer une telle fonction par :

$$h(x) = \langle w, x \rangle + b = \sum_{i=1}^{n} w_i x_i + b \qquad (\text{I. } 11)$$

Où $\boldsymbol{w}(\boldsymbol{\epsilon R^n})$ est le vecteur de poids et le biais, alors que $\boldsymbol{x}$ est la variable du problème. X est l'espace d'entrée et qui correspond à $\boldsymbol{R^n}$, où $\boldsymbol{n}$ est le nombre de composantes des vecteurs contenant les données. Notons que l'opérateur $\langle \boldsymbol{w}, \boldsymbol{x} \rangle$ désigne le produit scalaire usuel dans $\boldsymbol{w}\ et\ \boldsymbol{b}$ sont les paramètres à estimer de la fonction de décision $\boldsymbol{h(x)}$**.**

Pour décider à quelle catégorie un exemple estimé $\boldsymbol{x'}$ appartient, il suffit de prendre le signe de la fonction de décision : $\boldsymbol{y = sign(h(x'))}$. La fonction $\boldsymbol{sign}()$ est appelée classifieur géométriquement (figureI.3), cela revient à considérer un hyperplan qui est le lieu des points $\boldsymbol{x}$ satisfaisant$\langle w, x \rangle + b = 0$. En orientant l'hyperplan, la règle de décision correspond à observer de quel côté de lhyperplan se trouve l'exemple $\boldsymbol{x'}$. On voit que le vecteur $\boldsymbol{w}$ définit la pente de l'hyperplan (x est perpendiculaire à l'hyperplan). Le terme $\boldsymbol{b}$ à lui permet de translater l'hyperplan parallèlement à lui-même**. [Cherif, 2011]**

L'objectif de la discrimination linéaire est de trouver la bonne fonction de décision $\boldsymbol{h(x)}$ .La classe de tous les hyperplans qui en découle sera notée $\boldsymbol{H}$.

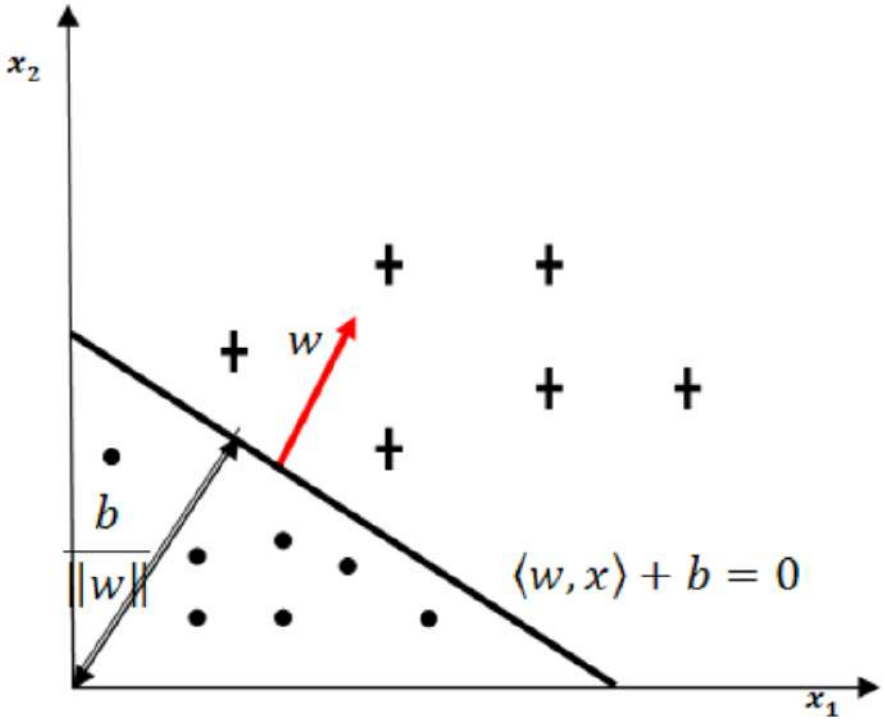


Figure I. 3 : Hyperplan séparateur $\langle w, x\rangle + b = 0$ **[Cherif, 2011]**

I.4.1.1.1 Séparateur à marge optimale

La marge est la distance entre la frontière de séparation et les échantillons les plus proches. Dans les SVM, la frontière de séparation est choisie comme celle qui la maximise.

La marge géométrique représente la distance euclidienne prise perpendiculairement entre l'hyperplan et l'exemple $\boldsymbol{x_i}$. En prenant un point quelconque $\boldsymbol{x_p}$ se trouvant sur l'hyperplan, elle peut s'exprimer par :

$$\frac{w}{\|w\|}.\left(x_i - x_p\right) \qquad (I.12)$$

L'hyperplan à marge maximale est le modèle le plus utilisé dans les machines à vecteurs supports. L'estimation des paramètres $(\boldsymbol{w}^*, \boldsymbol{b}^*)$ de l'hyperplan qui maximise la marge se fait en résolvant le problème d'optimisation suivant :

$$(w^*, b^*) = argmax_{(w,b)}\{min_i\left(y_i(wx_i + b)\right), \|w\| = 1\} \qquad (I.13)$$

Dire que les deux classes de l'échantillon d'apprentissage S sont linéairement séparables est équivalent à dire qu'il existe des paramètres $(\boldsymbol{w}^*, \boldsymbol{b}^*)$ tels que l'on a pour tout $i(= 1,2, \dots, n)$:

$$w^* \cdot x_i + b > +1, \qquad y_i = +1 \qquad (I.14)$$

$$w^* \cdot x_i + b < -1, \qquad y_i = -1 \qquad (I.15)$$

Une formulation condensée est donnée par

$$y_i(w^* \cdot x_i + b) \geq 0 \quad ; \forall i = 1,2, \dots, n \qquad (I.16)$$

Les points vérifiant l'égalité de (I.14), appartiennent à l'hyperplan $\boldsymbol{H_1(w^* \cdot x_i + b_1 = +1)}$ dont la normale w est de distance $\frac{|\mathbf{1}-\boldsymbol{b}|}{\|\boldsymbol{w}\|}$ par rapport à l'origine. Similairement, les points vérifiant l'égalité de (I.15), appartiennent à l'hyperplan $\boldsymbol{H_2(w^* \cdot x_i + b = -1)}$, dont la normale est$\boldsymbol{w}$, tandis que sa distance par rapport à l'origine est $\boldsymbol{|-1-b|/\|w\|}$. Notons que $\boldsymbol{H_1 et\ H_2}$ sont parallèles et qu'aucune donnée d'apprentissage ne se trouve entre eux. Les distances entre ces hyperplans et l'hyperplan séparateur sont donc $\boldsymbol{d^+ = d^- = 1/\|w\|}$ ce qui donne une marge égale à $\boldsymbol{2\|w\|}$ **.[Nemmour, 2010]**

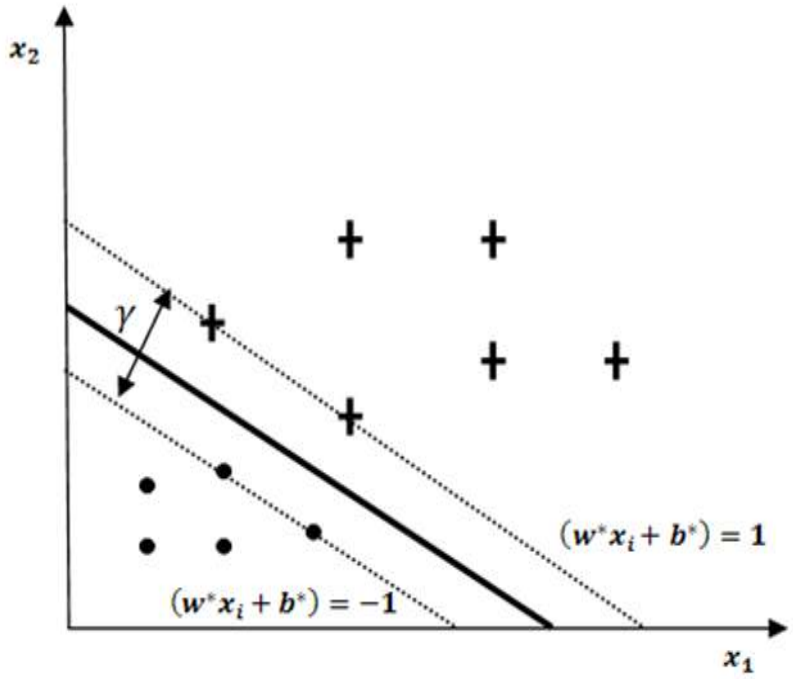


Figure I.4: hyperplans canoniques et marge maximale **[Cherif, 2011]**

I.4.1.1.2 Minimisation quadratique sous contraintes

Maintenant que nous avons défini les notions de marges et d'hyperplans canoniques, nous pouvons formuler un problème d'optimisation mathématique tel que sa solution nous fournisse l'hyperplan optimal qui permet de maximiser la marge :

$$minimiser \frac{1}{2}\|w\|^2 \qquad (I.17)$$

$$tel\ que: y_i(\langle w, x_i \rangle + b) \geq 1 \qquad (I.18)$$

Il s'agit d'un problème quadratique convexe sous contraintes linéaires de forme primal dont la fonction objective est à minimiser. Cette fonction objective est le carré de l'inverse de la double marge. L'unique contrainte stipule que les exemples doivent être bien classés et qu'ils ne dépassent pas les hyperplans canoniques.

Dans cette formulation, les variables à fixer sont les composantes $\boldsymbol{w_i}$ et $\boldsymbol{b}$. Le vecteur $\boldsymbol{w}$ possède un nombre de composantes égal à la dimension de l'espace d'entrée. Généralement dans ce type de cas on résout la forme duale du problème. Nous devons former ce que l'on appelle « le Lagrangien ». Il s'agit de faire rentrer les contraintes dans la fonction objective et de pondérer chacune d'entre elles par une variable duale :

$$L(w,b,\alpha) = \frac{1}{2}\|w\|^2 - \sum_{i=1}^{n} \alpha_i \left(y_i(\langle w, x_i\rangle + b) - 1\right) \qquad (\text{I.19})$$

Les variables duales $\boldsymbol{\alpha_i}$ intervenant dans le Lagrangien sont appelées « multiplicateurs de Lagrange ». Notons que $\boldsymbol{L}$ doit être minimisé par rapport aux variables primales $\boldsymbol{w_i}$ et $\boldsymbol{b}$ et maximisé par rapport aux variables duales $\boldsymbol{\alpha_i}$.

Le point selle (minimal par rapport à une variable, maximal par rapport à l'autre) doit donc satisfaire les conditions nécessaires de stationnarité qui correspondent aux conditions Karush Kuhn et Tucker (KKT), nous trouvons :

$$\frac{\partial L(w,b,\alpha)}{\partial b} = 0 \qquad (I.20)$$

$$\frac{\partial L(w,b,\alpha)}{\partial b} = 0 \qquad (I.21)$$

Ce qui nous permet d'obtenir :

$$w = \sum_{i=1}^{n} \alpha_i y_i x_i \,(\text{I.22})$$

$$\sum_{i=1}^{n} \alpha_i y_i = 1 \qquad (\text{I.23})$$

Remarquons qu'avec cette formulation, on peut calculer $\boldsymbol{w}$ en fixant seulement $\boldsymbol{n}$ paramètres. L'idée va donc être de formuler un problème dual dans lequel est remplacé par sa nouvelle formulation. De cette façon, le nombre de paramètres à fixer est relatif au nombre d'exemples de l'échantillon d'apprentissage et non plus à la dimension de l'espace d'entrée. **[Cherif, 2011]**

Pour se faire, nous substituons (I.22) et (I.23) dans le Lagrangien $\boldsymbol{L}$, nous obtenons le problème dual équivalent suivant :

$$maximiser_{\alpha} W(\alpha) = \sum_{i=1}^{n} \alpha_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^{n} y_i y_j \alpha_i \alpha_j \langle x_i x_j \rangle \qquad (\text{I.24})$$

$$tel\ que \sum_{i=1}^{n} \alpha_i y_i \qquad (\text{I.25})$$

$$\alpha_i \geq 0 \qquad (I.26)$$

Ce dernier problème peut être résolu en utilisant des méthodes standards de programmation quadratique. Une fois la solution optimale $\alpha^* = (\alpha_1^*, \alpha_2^*, .., \alpha_n^*)$ du problème (I.24) obtenue, le vecteur de poids de l'hyperplan à marge maximale recherché s'écrit :

$$w^* = \sum_{i=1}^{n} \alpha_i^* y_i x_i \qquad (\text{I.27})$$

Comme le paramètre ne figure pas dans le problème dual, sa valeur optimale $\boldsymbol{b}^*$ peut-être dérivée à partir des contraintes primales, soit donc :

$$b^* = -\frac{max_{yi=-1}(\langle w^*, x_i \rangle) + min_{yi=1}(\langle w^*, x_i \rangle)}{2} \qquad (I.28)$$

Une fois les paramètres $\boldsymbol{\alpha}^*$et $\boldsymbol{b}^*$calculés, la règle de classification d'une nouvelle observation basée sur l'hyperplan à marge maximale est donnée par :

$$h(x) = sign\left(\sum_{i=1}^{n} y_i \alpha_i^* \langle x_i, x \rangle + b^*\right) \qquad (\text{I.29})$$

Notons qu'un grand nombre de termes de cette somme est nul. En effet, seuls les $\boldsymbol{\alpha_i^*}$ correspondants aux exemples se trouvant sur les hyperplans canoniques (sur la contrainte) sont non nuls. Ces exemples sont appelés Supports Vecteurs (SV). On peut les voir comme les représentants de leurs catégories car si l'échantillon d'apprentissage n'était constitué que des SV, l'hyperplan optimal que l'on trouverait serait identique. **[Cherif, 2011]**

I.4.1.2 SVM non-linéaires

Le paragraphe précédent décrit le principe des SVM dans le cas où les données sont linéairement séparables. Cependant, dans la plupart des problèmes réels, ce n'est pas toujours le cas et il est donc nécessaire de contourner ce problème (difficile de séparer n'importe quel jeu de données par un simple hyperplan). Si par exemple les données des deux classes se chevauchent sévèrement, aucun hyperplan séparateur ne sera satisfaisant. **[Cherif, 2011]**

Dans ce but et selon, l'idée est de projeter les points d'apprentissage $\boldsymbol{x_i}$ dans un espace $\boldsymbol{T}$ de dimension $\boldsymbol{q}$, plus élevée que $\boldsymbol{n}$ grâce à une fonction non-linéaire $\boldsymbol{\phi}$.

Qu'on appelle fonction noyau, choisie a priori et d'appliquer la même méthode d'optimisation de la marge dans l'espace ***T*** et aussi il est appelé espace des caractéristiques ou aussi espace transformé.

Tout ce qu'il nous reste à faire c'est de résoudre le problème (I.24) dans l'espace ***T***, en remplaçant $\langle x_i, x_j \rangle$ par $\langle \phi(x_i), \phi(x_j) \rangle$. L'hyperplan séparateur obtenu dans l'espace ***T*** est appelé hyperplan optimal généralisé. Le produit scalaire $\langle \phi(x_i), \phi(x_j) \rangle$ peut se calculer facilement à l'aide d'une fonction symétrique ***K***, dite noyau, définie par :

$$K(x_i, x_j) = \langle \phi(x_i), \phi(x_j) \rangle \qquad (I.30)$$

Le noyau $K(x_i, x_j)$ est une fonction de deux variables, symétrique et positive. Dans ce cas, la frontière de décision devient :

$$h(x) = sign\left(\sum_{i=1}^{n} y_i \alpha_i^* K(x_i, x_j) + b^*\right) \qquad (I.31)$$

Dans la pratique on choisit un noyau ***K*** qui satisfait les conditions de Mercer afin de garantir la décomposition (I.30). Une famille de ces fonctions noyaux qui sont très appropriées aux besoins des SVM peut être définie, en voici les plus utilisés :

- **Noyau polynomial d'ordre** :

$$K(x_i, x_j) = (\langle x_i, x_j \rangle + 1)^d \qquad (I.32)$$

La dimension de l'espace transformé induit par un noyau polynomial est de l'ordre $\frac{(p+d)!}{p!d!}$, où **p** est la dimension de l'espace de départ.

- **Noyau linéaire :**

$$K(x_i, x_j) = x_i, x_j \qquad (I.33)$$

- **Noyau gaussien de largeur de bande :**

$$K(x_i, x_j) = exp\left(-\frac{\|x_i - x_j\|^2}{2\sigma}\right) \qquad (I.34)$$

Le paramètre **σ** permet de régler la largeur de la gaussienne. En prenant un **σ** grand, la similarité d'un exemple par rapport à ceux qui l'entourent sera assez élevée, alors qu'on prenant un **σ** tendant vers **0**. **[Cherif, 2011]**

Relaxation des contraintes

Quand le domaine du problème d'optimisation est vide et il n'admet donc pas de solution, dans ce cas les données sont non linéairement séparables. Pour tenter de résoudre ce problème, on relâche les contraintes (I.17) dans le but d'autoriser quel qu'erreurs de classification.

Cette généralisation de l'hyperplan à marge maximale à proposer par Cortes et al, en introduisant les variables d'écart à la marge $(\xi_i)_{1\leq i\leq n}$. **[Cherif, 2011]**

L'hyperplan optimal est celui qui satisfait les conditions suivantes :

- La distance entre les vecteurs bien classés et l'hyperplan optimal doit être maximale.
- La distance entre les vecteurs mal classés et l'hyperplan optimal doit être minimale.

Le problème (I.16) devient alors :

$$Minimiser\ \frac{1}{2}\|W\|^2 + C\sum_{i=1}^{n}\xi_i \qquad (I.35)$$

$$\text{tel que :}\ y_i\big((\langle w, x_i\rangle + b)\big) \geq 1 - \xi_i \qquad i = 1,2,\dots.,n \qquad (I.36)$$

$$\xi_i \geq 0 \quad i = 1,2,\dots,n \qquad (I.37)$$

Autrement dit, on cherche à maximiser la marge en s'autorisant pour chaque contrainte une erreur positive $\boldsymbol{\xi_i}$, le plus petit possible. Le paramètre supplémentaire $\boldsymbol{C}$ est appelé paramètre de pénalisation du relâchement. $\boldsymbol{C}$ est une constante positive fixée à l'avance qui permet de contrôler l'importance de l'erreur que l'on s'autorise par rapport à la taille de la marge. Plus $\boldsymbol{C}$ est important, moins d'erreurs sont autorisées. **[Cherif, 2011]**

I.4.1.3 SVM pour le cas multi classes

La plupart des problèmes ne se contentent pas de deux classes de données. Il existe plusieurs méthodes pour faire la classification multi classes. Citons les plus utilisées :

La première méthode, celle que nous utilisons dans notre application, est une méthode dite Un-contre-Un. Au lieu d'apprendre **N** fonctions de décisions, ici chaque classe est discriminée d'une autre.

La deuxième méthode est appelée Un-Contre-Tous. C'est une approche étendant la notion de marge aux cas multi classes. Cette formulation intéressante permet de poser un problème d'optimisation unique. Le problème fait intervenir **N** fonctions de décision. **[Cherif, 2011]**

I.4.2 Avantages et inconvénients des SVM

Avantages

- Les SVM possèdent des fondements mathématiques solides.
- Les exemples de test sont comparés juste avec les supports vecteurs et non pas avec tous les exemples d'apprentissage.
- Décision rapide. La classification d'un nouvel exemple consiste à voir le signe de la fonction de décision **f(x)**.

Inconvénients

- Classification binaire d'où la nécessité d'utiliser l'approche un-contre-un.
- Grande quantité d'exemples en entrées implique un calcul matriciel important.
- Temps de calcul élevé lors d'une régularisation des paramètres de la fonction noyau.

I.5 Conclusion

Il existe donc une quantité importante de méthodes d'apprentissage de l'intelligence artificielle. Nous avons donné une vision générale sur trois méthodes (RNA, SVM, ANFIS) que nous allons utiliser dans notre étude. Ces systèmes d'Intelligence Computationnelle sont très performants et largement utilisés pour étudier plusieurs critères et propriétés de produits chimiques et pharmaceutiques.

Nous retiendrons les trois méthodes (RNA, SVM, ANFIS) pour des applications ultérieures sur la solubilité des médicaments dans les liquides ioniques.

Chapitre II

Les liquides ioniques

Chapitre II : Les liquides ioniques

II.1 Introduction

Récemment, les liquides ioniques (LIs) à température ambiante ont retenu beaucoup l'attention en raison de leurs remarquables propriétés telles que leur grande stabilité thermique, leur bonne conductivité électrique, leur viscosité raisonnable, leur large domaine liquide, leur faible tension de vapeur, leur haute conductivité thermique. Ces propriétés font d'eux un milieu réactionnel très intéressant pour la chimie verte, ainsi qu'un nouveau milieu de réaction vert dans la synthèse organique **[Koel, 2005].**

Les liquides ioniques (LIs) sont capables de dissoudre un grand nombre de composés organiques ou inorganiques, ils présentent des effets de solvants particuliers par rapport aux solvants organiques classiques, ces derniers présentent parfois une source significative de pollution, c'est la raison pour laquelle les liquides ioniques sont apparus comme une nouvelle classe de solvants alternatifs aux SOV (solvants organiques volatils) dans le contexte de la « chimie verte » et du développement durable.

II.2 Généralités sur les liquides ioniques

II.2.1 Définition

Les liquides ioniques (LIs) ou « Ionic Liquid » en anglais (ILs), sont des molécules chimiques, composées uniquement d'espèces ioniques qui possèdent un point de fusion inférieure à 100°C, arbitrairement fixée en référence à la température d'ébullition de l'eau, mais un grand nombre d'entre eux sont liquides à température ambiante. Appelés RTIL's

(« Room Température Ionic Liquid »), ces solvants sont formés par l'association de cations organiques et d'anions organiques ou inorganiques ; avec des variations presque infinies de structures aussi bien au niveau des anions que des cations. Les liquides ioniques possèdent une tension de vapeur très faible voire non mesurable, ils ont une stabilité thermique élevée et ils sont faciles à synthétiser. Ce sont des sels organiques fondus qui ont la particularité d'avoir une tension de vapeur nulle. Ils constituent une nouvelle classe de solvants non volatiles et ininflammables qui présentent des propriétés originales.

Actuellement un grand intérêt se manifeste pour les liquides ioniques utilisés comme nouveaux solvants non volatils dans différents domaines de la recherche comme la synthèse

organique, la catalyse, les techniques de séparations, les matériaux, l'électrochimie et la biotechnologie **[Koel, 2005].**

II.2.2 Historique

Le premier liquide ionique, le nitrate d'éthylammonium, fut synthétisé par Walden et al en 1914 **[Wier, Hurley, 1951]**. Durant la première guerre mondiale, en cherchant de nouveaux explosifs. En effet, le premier LI fut le nitrate d'éthylammonium [EtNH3] + [NO3] dont la température de fusion est de 12 °C **[Walden, 1914].** L'expression "liquides ioniques" se rapporte à des composés qui ont des températures de fusion proches ou au-dessous de la température ambiante et qui sont uniquement constitués d'ions.

A cette époque, les scientifiques ont porté peu d'intérêt à cette découverte et ce n'est que quarante ans plus tard que le premier brevet faisant apparaître les LIs fut déposé.

En effet, Hurley et al ont mis au point la première synthèse de LIs à base d'anions Choloraluminate permettant l'électro dépôt à basse température de l'aluminium **[Wasserscheid et al., 2008]**. Les chloroaluminates constituent la première génération de LIs.

Il a fallu attendre les années 1970 pour voir les premières utilisations des liquides ioniques, aux Etats-Unis pour les besoins en électrochimie. Durant les années 1970 et 1980, ces LIs ont été utilisés principalement dans ce domaine. Ce fut une importante avancée, cependant les liquides basés sur des chloroaluminates, qu'ils soient constitués de cations pyridinium ou de cations imidazolium, sont très sensibles à l'eau et s'hydrolysent. Cependant, les liquides ioniques de "première génération" sont moins représentés dans la littérature du fait du nombre limité de réactions à cause des problèmes liés à la purification et à la stabilité. Des recherches ont conduit à la synthèse de liquides ioniques de "seconde génération" contenant par exemple les anions tetrafluoroborate ($BF4^{-)}$ et hexafluorophosphate ($PF6^{-}$) et le cation $C2C1IM^{+}$. Les premiers travaux effectués par Wilkes et Zaworotko **[Wilkes, Zaworotko, 1992]** portant sur la stabilité de ces sels sont apparus dans la littérature en 1992. C'est à partir de ces derniers travaux que l'intérêt porté aux liquides ioniques a pris son essor. Leur tension de vapeur reste extrêmement faible comparée à l'ensemble des solvants organiques. Les liquides ioniques ont ouvert de nouvelles voies dans le domaine de la synthèse organique [**Li Chen et al., 2014**].

II.2.3 Propriétés physico - chimiques des liquides ioniques

Les liquides ioniques présentent de nombreuses propriétés physico-chimiques intéressantes et uniques qui font d'eux une classe de composés très convoitée pour de nombreuses applications. Ils se sont récemment ajoutés à la gamme des composés potentiellement

utilisables en tant que solvants de réaction et présentent un grand intérêt du fait de leurs propriétés physico-chimiques particulières. Les caractéristiques structurelles du cation et de l'anion déterminent les propriétés physicochimiques des liquides ioniques.

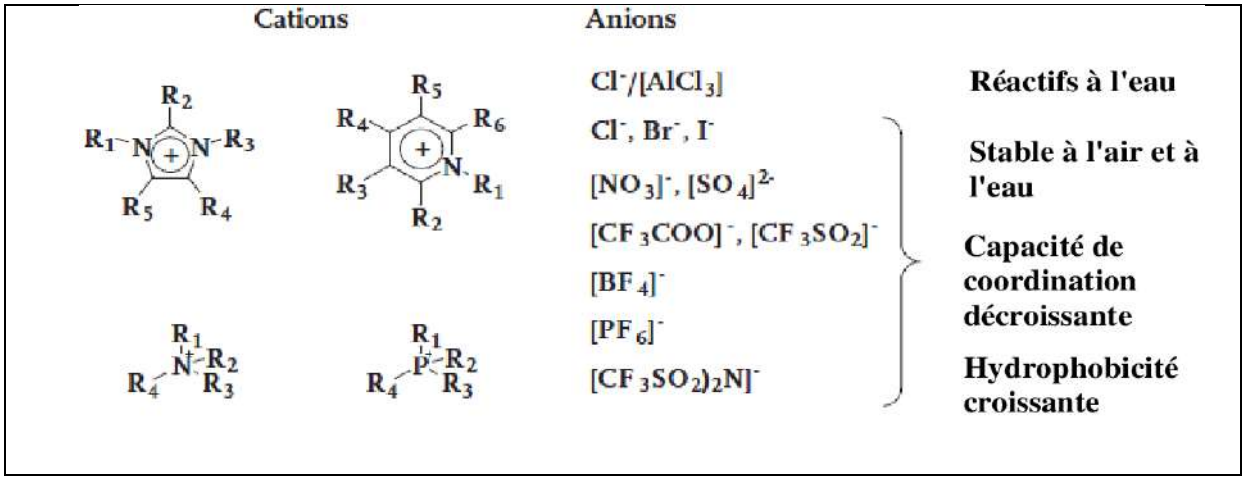


Figure II.1 : Paires de cations et d'anions et formation de liquides ioniques. **[Gutel, 2002].**

Cette figure qui représente des paires de cations et d'anions courantes utilisées dans la formation de liquides ioniques illustre la progression générale des changements des propriétés du LI avec le type d'anion. **[Gutel, 2002].**

De plus, les propriétés physiques et chimiques des LIs sont modifiables par variation des combinaisons anion/cation et les LI sont souvent considérés comme des solvants modifiables. Cette caractéristique permet d'ajuster les propriétés physico-chimiques des LIs en fonction des besoins.

II.2.3.1 Stabilité thermique et point de fusion

Il est généralement admis que les liquides ioniques ont des points de fusion relativement bas, idéalement en dessous de la température ambiante les stabilités thermiques des liquides ioniques sont relativement élevées. En effet, il est possible de les chauffer, pour la plupart, jusqu'à 200-250°C sans observer de dégradation du liquide ionique.

Les liquides ioniques sont caractérisés par des températures de fusion relativement basses inferieur a la température d'ébullition de l'eau, et des températures de décomposition élevées (350-400°C). Les principaux facteurs qui influencent le point de fusion des liquides ioniques sont : la distribution de charge sur les ions, la possibilité de liaisons hydrogène, la symétrie des ions et les interactions de Van der Waals.

La température de fusion augmente avec la masse molaire et avec la longueur de chaîne.

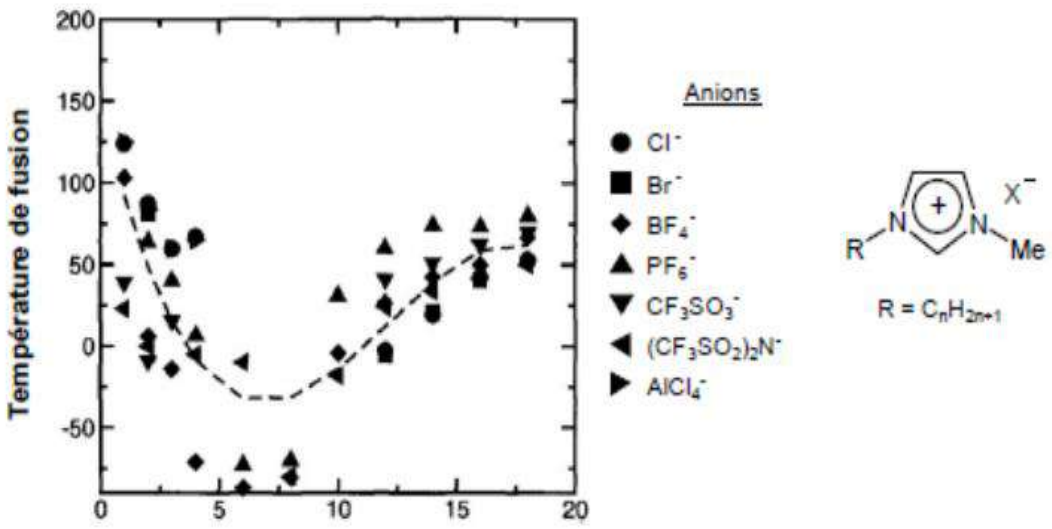


Figure II.2 : Variation de la température de fusion en fonction de la longeur de chaîne alkyle pour les 1-alkyl-3-méthylimidazoliums **[Gutel, 2002].**

II.2.3.2 Viscosité et densité

II.2.3.2.1 Viscosité

En général, Les liquides ioniques sont des liquides incolores avec une grande viscosité, une à dix fois supérieures aux solvants organiques usuels, qui diminuent avec la température. Cette viscosité s'explique par leur capacité à former des liaisons hydrogène et à la force des interactions de Van Der Waals [**Gayet, 2008**]. Ainsi, l'augmentation de la longueur de la chaîne carbonée d'un substituant alkyl induit une augmentation de la viscosité due à l'augmentation des interactions intermoléculaires attractives de Van Der Waals.

En tant que groupe, les liquides ioniques sont plus visqueux que la plupart des solvants moléculaires courants. Leurs viscosités à température ambiante varient entre un minimum d'environ 10 cP et des valeurs supérieures à 500 cP. À des fins de comparaison, les viscosités de l'eau, de l'éthylène le glycol et le glycérol à température ambiante sont respectivement de 0,890, 16,1 et 934 cP **[Lide, 2007].**

II.2.3.2.2 Densité

Les LIs sont généralement plus denses que l'eau avec des densités comprises entre 1 et 1.6 $g.cm^{-3}$. Elles diminuent presque linéairement avec la longueur de la chaîne alkyle du cation.

De plus, il est à noter que l'augmentation de la teneur en eau provoque une diminution de la densité. **[Wasserscheid, Welton, 2008]** La densité (notée ρ) d'un liquide ionique est mesurée dans la majorité des cas par gravimétrie. Les liquides ioniques possèdent un pouvoir

solvatant très remarquable, qui leur permet de solubiliser un grand nombre de composés organiques, inorganiques et également organométalliques. Ils sont liquides dans une large gamme de température, ces propriétés intéressantes permettent de les envisager comme solvants de réaction.

Les liquides ioniques sont similaires aux solvants dipolaires, aprotiques et aux alcools à chaîne courte dans leurs caractéristiques de solvants. Les LIs deviennent plus lipophiles avec l'augmentation de la substitution alkyle, entraînant une solubilité accrue des hydrocarbures et des matières organiques non polaires. **[Gutel, 2002]**

II.2.3.2.3 Solubilité et miscibilité dans l'eau

Le caractère hydrophobe ou hydrophile d'un liquide ionique est un paramètre important pour les processus de solvatation. Pour les liquides ioniques dérivés d'alkylimidazoliums, leur solubilité est principalement dirigée par la nature de l'anion et par la longueur de la chaîne alkyle greffée. Les LIs hydrophiles sont totalement miscibles avec l'eau. Par contre les LIs hydrophobes sont partiellement miscibles avec l'eau. En changeant la nature des ions présents dans un IL, il est possible de changer les propriétés résultantes du LI. Par exemple, la miscibilité avec l'eau peut varier d'une miscibilité complète à une immiscibilité presque totale, en changeant l'anion de, par exemple, Cl^- en $[PF6]^-$ **[John et al., 1999**].

II.2.3.2.4 Solubilité et miscibilité dans les solvants organiques

La majorité des liquides ioniques sont entièrement ou partiellement miscibles avec des solvants organiques polaires. La nature de l'anion peut augmenter ou diminuer la miscibilité du liquide ionique dans les solvants apolaires tels que les alcanes, le dioxane, le toluène ou l'éther [**John et al., 1999**].

II.2.3.3 Toxicité et dangerosité

Jusqu'à aujourd'hui la toxicité des LIs est mal connue. Des études ont été entreprises pour évaluer quelques propriétés toxicologiques des liquides ioniques **[Li Chen et al., 2014], [Thuy Pham et al., 2010].**

La toxicité des liquides ioniques augmente avec leur caractère non biodégradable. Pour les liquides ioniques de type alkylimidazolium, il a été démontré que la toxicité de ces composés croît avec l'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle. D'une manière générale, l'introduction d'une chaîne polaire réduit leur toxicité tout en augmentant leur biodégradabilité. Pour les composés aromatiques, la biodégradabilité diminue avec le nombre

d'atomes d'azote présent dans le cycle. Dans ces conditions, les cations pyridiniums sont d'avantages biodégradables que les cations imidazoliums.

L'anion a un effet moindre sur la toxicité du liquide ionique avec toutefois une exception dans le cas des anions NTf2- qui possèdent un impact toxicologique significatif sur l'environnement.

De nos jours, on a pu constater récemment le développement de nouveaux LIs dit "bio/éco-compatibles", plus en accord avec les contraintes environnementales. On retrouve notamment des exemples de LIs à base d'acides aminés, des terpènes, des sucres [**Ferraz et al., 2011]** ou encore des aldéhydes aromatiques naturels [**Montalbán et al., 2016**].

II.2.4 Propriétés électrochimiques des liquides ioniques

II.2.5 Conductivité

Les liquides ioniques présentent une grande conductivité ionique, généralement de l'ordre de 10^{-1}.S.m^{-1}. Elle est fortement modifiée en présence d'impuretés ou d'eau, d'une façon générale, une augmentation de la taille du cation induit une diminution de la conductivité, probablement due à une mobilité plus faible pour les cations les plus gros.

Les LIs se sont avérés être d'excellentes alternatives aux solutions d'électrolytes cnventionnelles dans les batteries d'ions métalliques. La possibilité d'optimiser les propriétés de conductivité, stabilité thermique et chimique des LIs a été largement exploitée pour concevoir des solutions d'électrolytes adaptées à différents dispositifs de batteries [**Dobrynin, Rubinstein, 2005]**

II.2.5.1 Stabilité électrochimique

Les liquides ioniques possèdent des fenêtres électrochimiques variant de 3 à 6 V. La stabilité électrochimique dépend de la nature de l'anion associé et de la longueur de la chaîne alkyle du cation organique.

L'un des principaux domaines d'application potentielle des polymères des LIs est celui des polyélectrolytes. Les polyélectrolytes sont définis comme des polymères portant des groupes ionisables chargés positivement ou négativement.

Ces propriétés ont été exploitées dans le domaine des piles à combustibles mais aussi en tant que milieux pour le dépôt électrolytique de métaux. Par exemple, le dépôt électrolytique de l'aluminium est réalisable dans les LIs [**Blunier, Miraoui, 2009**].

II.2.6 Les différentes générations

En conclusion de cette revue des propriétés physico-chimiques des liquides ioniques nous notons qu'il y a trois générations de liquides ioniques en fonction de leurs structures chimiques et de leurs propriétés (Figure II.3).

La première génération était sensible à l'eau et à l'air. Il s'agit souvent de combinaisons des cations dialkylimidazolium et alkylpyridinium avec des anions halogénures métalliques. Ces liquides ioniques ont attiré l'attention en raison de leurs propriétés physiques. La deuxième génération est stable à l'air et à l'eau. Les cations les plus courants comprennent le dialkylimidazolium, l'alkylpyridinium, l'ammonium et le phosphonium, tandis que les halogénures les plus courants sont représentés par les anions tétrafluoroborate et hexafluorophosphate. Ces LIs ont suscité l'intérêt des physiciens et des chimistes. La troisième génération des LIs sont des ions biodégradables et naturels, tels que la choline et les acides aminés. Ils sont intéressants non seulement pour des sujets chimiques, mais aussi pour des études en biologie et en écologie **[Soukup-Hein et al., 2009] [Hough, Smiglak, 2009].** Les différentes générations sont présentes dans la figure suivante.

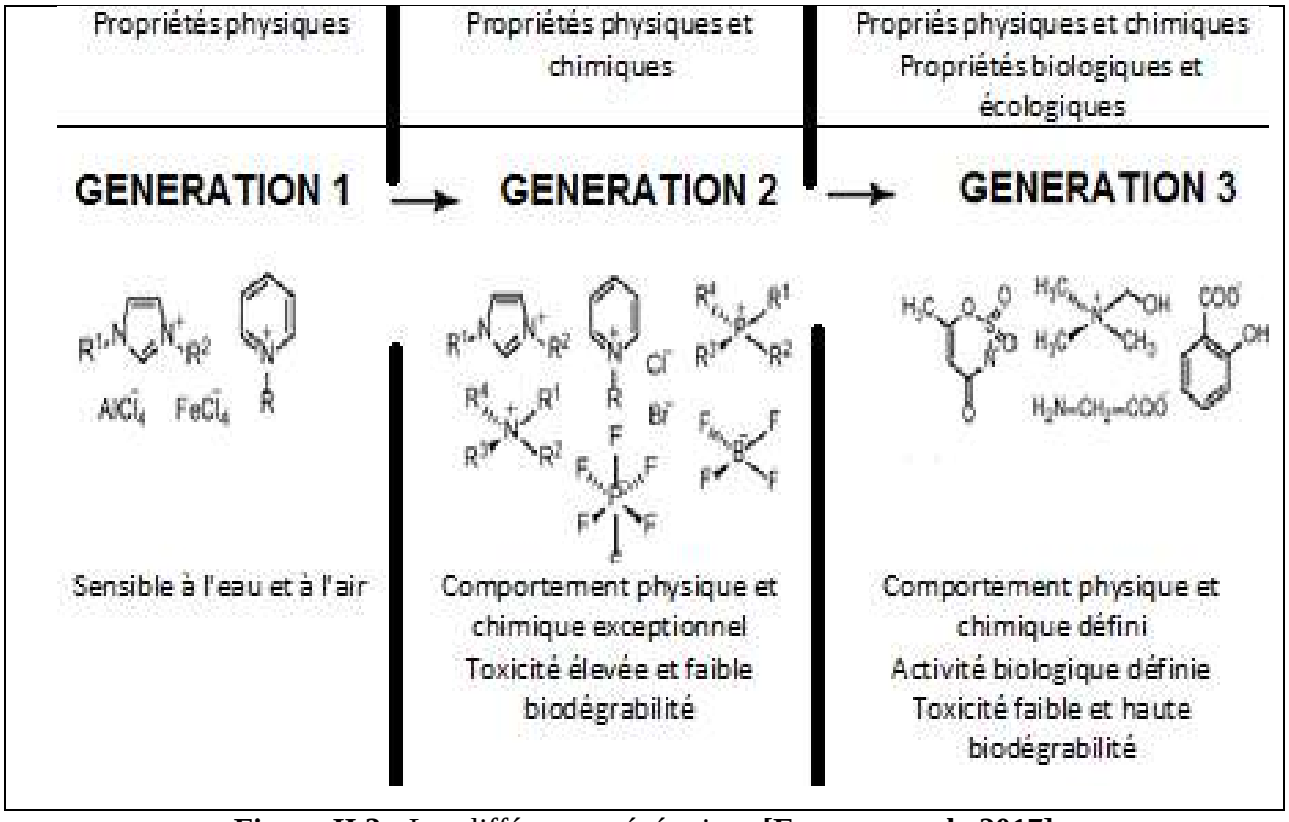


Figure II.3 : Les différentes générations **[Egorova et al., 2017]**

Il est maintenant évident que de nombreux LIs présentent une activité biologique significative, similaire ou même supérieur aux solvants organiques ordinaires. Nous allons

étudiés dans le chapitre suivant certains aspects de leurs applications dans le domaine pharmaceutique.

II.3 Utilisation des liquides ioniques dans le domaine pharmaceutique

Le principal objectif de ce chapitre est le développement des utilisations des liquides ioniques dans le domaine de l'industrie pharmaceutique. Nous abordons dans ce sous chapitre les avantages des LIs et nous décrivons quelques aspects de la recherche et des applications biomédicales.

II.3.1 Liquides ioniques comme solvants

En plus de l'eau, des solvants dits "verts", alternatifs à ceux rencontrés "classiquement" en synthèse organique, ont été proposés tels que le CO_2 supercritique (sc-CO_2), les liquides issus de la biomasse ou les liquides ioniques. Ces derniers sont de plus en plus utilisés que les solvants organiques traditionnels et constituent un domaine de recherche très actif.

Ils forment en fait une nouvelle classe de solvants à part entière qui offrent d'intéressantes opportunités comme milieu réactionnel pour une chimie plus propre.

II.3.1.1 Synthèse des médicaments pharmaceutiques utilisant des liquides ioniques comme solvants alternatifs.

II.3.1.1.1 Alternatives vertes aux solvants organiques

Les LIs sont généralement considérés comme des alternatives vertes aux solvants volatils organiques traditionnels en raison de leurs propriétés physicochimiques uniques. À la fin des années 1980, Sheldon a proposé l'introduction du facteur E (environnemental), défini comme le rapport massique déchet/produit désiré, pour évaluer l'impact environnemental de la production des déchets **[Sheldon, 2007].** Ce paramètre a attiré l'attention de l'industrie chimique, et de l'industrie pharmaceutique dans le monde entier.

Ces industries commencent à étudier la minimisation des déchets. Les solvants organiques dangereux devraient être remplacés par d'autres produits qui offrent une volatilité et une inflammabilité plus faibles. Dans ce contexte, les LIs sont particulièrement utiles car ils présentent, dans la plupart des cas, une pression de vapeur négligeable. De plus, le choix rigoureux des cations et les anions peut fournir des interactions spéciales avec des groupes spécifiques du soluté. Ces interactions sont essentielles dans la solubilisation de molécules complexes.

II.3.1.1.2 Solvants alternatifs en chimie pharmaceutiques

La synthèse industrielle de composés pharmaceutiques implique fréquemment l'utilisation de solvants organiques qui sont responsables de la contamination organique du produit final et, à plusieurs reprises, contiennent des impuretés résiduelles. Les LIs ont été explorés en tant que milieux de réaction alternatifs et durables pour plusieurs transformations organiques, y compris les milieux pour la préparation de médicaments pharmaceutiques. Les réactions dans les LIs sont souvent plus rapides et plus faciles à réaliser que celles qui se passent dans des solvants organiques. Les LIs peuvent être avantageusement utilisés comme solvants alternatifs pour la préparation de différents médicaments pharmaceutiques. Le remplacement des solvants organiques toxiques par les LIs peut souvent offrir de meilleures conditions de réaction, accélérant certaines réactions plus problématiques en facilitant la purification et l'isolement du produit souhaité. **[Hough, Rogers,2007].**

Des travaux sur la cristallisation d'une molécule « LASSBio-294 » à efficacité cardiotonique sont trés significatifs **[Resende d'Azevedo, 2014].** La solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques de cette molécule nouvellement synthétisées est faible. Des liquides ioniques (LIs) dérivés du cation imidazolium ont été utilisés comme solvant alternatif. Cette utilisation a ouvert de nouvelles perspectives de recristallisation pour cette molécule. Dans un premier temps, la solubilité a été mesurée dans l'eau et dans des mélanges eau/LIs. Dans l'eau pure la solubilité est très faible (5 ppm). En revanche, dans le mélange eau/ LIs, elle est supérieure à 200 mg/g.

II.3.1.1.3 Les liquides ioniques polymérisés (PIL)

Les LIs sont employés comme solvants pour greffage à partir de biopolymères. Les liquides ioniques polymérisés (PIL) sont un nouveau membre de la famille des polymères ioniques et présentent un intérêt à la fois fondamental et pratique. Les polymères ioniques classiques ont une ionicité partielle, tandis que les PIL sont entièrement ioniques. Cependant, l'applicabilité des PIL va au-delà des applications conventionnelles des polymères ioniques, car ils ont ouvert de nombreuses nouvelles opportunités dans le domaine les matières premières de l'industrie pharmaceutique.

En raison de leur capacité à dissoudre la cellulose et d'autres biopolymères, les LIs ont bénéficié récemment d'une utilisation extensive dans la synthèse de copolymères greffés à base de cellulose [**Hufendiek et al., 2014**] de chitosane, d'isolats de protéines de soja et de xylane [**Deng et al., 2014**]. La technologie LIs a permis une synthèse facile de dérivés de

cellulose connus, tels qu'acétate de cellulose [**Jogunola al., 2016**]. Les acétates de cellulose sont blancs, amorphes, non-toxiques et sans odeur. Les derivés de la cellulose sont utilisés dans la fabrication des comprimés comme liant, adjuvant de lubrification et délitant, les celluloses microcristallines provoquent l'éclatement des comprimés en gonflant au contact de l'eau, ceci d'autant mieux que leur structure fibreuse facilite la pénétration de l'eau à l'intérieur du comprimé. La poudre de cellulose est également employée comme dispersant et stabilisant dans les émulsions et les suspensions ainsi que comme absorbant. C'est le produit le plus utilisé pour faire des enrobages gastrorésistants et entérosolubles, c'est-à-dire chaque fois que l'on veut que le délitement du comprimé ne se fasse qu'au niveau de l'intestin.

II.3.1.1.4 Une nouvelle classe de solvants : les NaDES

Après l'apparition des liquides ioniques (LIs) et des solvants eutectiques profonds (DES), les solvants eutectiques profonds naturels (NADES) sont apparus comme un nouveau type de solvants vraiment verts avec de nombreux excellents avantages pour l'environnement. Ils ont en particulier un pouvoir solubilisant remarquable et une conception exceptionnelle. [**Zhang et al., 2012**].

Ces nouveaux solvants « eutectiques profonds » sont considérés comme une nouvelle classe de liquides ioniques. La technologie NaDES est une rupture technologique et sera assurément source de nombreux actifs cosmétiques. Ils permettent l'obtention d'extraits actifs nouveaux, insolubles dans l'eau ou dans des solvants conventionnels comme l'amidon et les flavonoïdes. Ils sont inspirés de la façon dont les métabolites sont solubilisés dans la cellule végétale, par des combinaisons eutectiques de sucres et de composés azotés. [**Sut et al., 2017**].

II.3.1.2 Liquides ioniques dans l'administration des médicaments

La solubilité et la perméabilité sont des déterminants clés pour la biodisponibilité d'une substance médicamenteuse. La dissolution d'une substance active pharmaceutique dans le tractus gastro-intestinal est une condition préalable à son absorption. Les molécules de médicament dissoutes doivent ensuite être absorbées dans circulation sanguine. Ceci nécessite la perméation de molécules médicamenteuses dans diverses biomembranes. En tant que solvants verts et adaptables, les LIs ont montré un potentiel interessant pour l'administration de médicaments en améliorant à la fois la solubilité et la perméabilité substances médicamenteuses. En plus les formulations des petits médicaments de synthèse à base des LIs

sont prometteuses pour la livraison de médicaments macromoléculaire qui augmentant considérablement leur perméabilité. [**Wang, et al., 2014**].

Pendant les dernières années, de nombreux travaux sont apparus sur synthése de LIs non toxiques à partir de cations organiques compatibles. [**Hough et al., 2007**].

En pharmacie, le liquide ionique est utilisé pour dissoudre le médicament et améliorer la solubilité du mélange dans l'eau. [**Hough, Rogers, 2007**]

II.3.1.3 Solutions aux problèmes de polymorphisme des médicaments pharmaceutiques

Le développement de sels de composés actifs ciblés est une approche appropriée et bien connue pour surmonter les phénomènes de polymorphisme, en dépit de cela, les cristaux, les formes amorphes et les produits pharmaceutiques à base de polymère ont été testés pour surmonter les problèmes classiques, tels que la transformation polymorphe spontanée de la forme cristalline des médicaments. Ce phénomène pourrait conduire à des problèmes importants pour les concepteurs de médicaments.

Les substances pharmaceutiques sont souvent obtenues sous forme cristalline, ce qui entraîne une complication : le polymorphisme. [**Ferraz et al., 2011**]

En effet, de nombreuses molécules présentent de faibles solubilités en milieu aqueux, ainsi que d'éventuels aspects de polymorphisme à l'état solide, rendant l'administration malaisée et impliquant une lourde recherche en vue de mettre au point leur préparation, leur présentation et leur conservation sous forme de médicaments (comprimés, gélules, capsules, sachets,). La forme solide qui n'est stable au cours du temps, peut générer des impuretés suite à une dégradation chimique. [**Hilfiker, 2006**]

Ainsi, un produit chimique cristallin peut exister sous la forme de plusieurs polymorphes ou pseudo-polymorphes ayant des propriétés déférentes, par exemple, les caractéristiques mécaniques, la stabilité, le point de fusion, la solubilité et la biodisponibilité. De plus, les polymorphes pharmaceutiques peuvent subir des échanges imprévisibles et leur formation est difficile à contrôler. Cependant, les liquides ioniques sont des sels liquides. Transformer un médicament en sel est un moyen courant pour augmenter sa solubilité. Par conséquent, transformer un médicament en liquide ionique est une méthode évidente pour améliorer sa biodisponibilité et pour éviter le problème du polymorphisme [**Waterman et al., 2002**].

II.3.2 Nouveaux ingrédients pharmaceutiques actifs à base de liquides ioniques

II.3.2.1 Synthèse des sels pharmaceutiques à partir Liquides Ioniques (API-IL)

Il y a plusieurs années, les sels liquides ioniques d'ingrédients pharmaceutiques actifs ont été proposés pour devenir une alternative aux sels cristallins courants. [**Hough ; Rogers, 2007**]

Les API ainsi que des excipients associés utilisés dans les formulations de médicaments sont généralement des cristaux solides. Il a été suggéré que l'utilisation d'ingrédients pharmaceutiques actifs sous une forme liquide ionique permettrait d'affiner leurs propriétés physicochimiques ou biologiques, telles que la lipophilicité ou la toxicité.

Cependant la conversion des API solides en API-IL par appariement avec des contre-ions permettrait d'éviter les problèmes du polymorphisme de la forme sèche. De plus, la sélection de contre-ions permettrait un réglage des propriétés physico-chimiques et biologiques des ingrédients pharmaceutiques actifs (API). Leur solubilité, dissolution, perméabilité et biodisponibilité seront améliorées [**Siodmiak et al., 2012**].

Trois façons sont disponibles pour associer des API -ILs :

1° - Pour un API ionique, les LIs peuvent être directement synthétisés avec un contre-ion via une liaison ionique.

2°-Pour un API neutre, un promédicament ionique doit être synthétisé par liaison covalente avec des groupes ionisables ;

3° - Le troisième possibilité combine ces deux approches pour produire une double activité

- API-IL. Jusqu'à présent, des dizaines d'API-ILs ont été synthétisés, bien que la plupart proviennent d'API ionisables. Ces trois façons sont illustrées dans la figure suivante [**Egorovaet al., 2017**] :

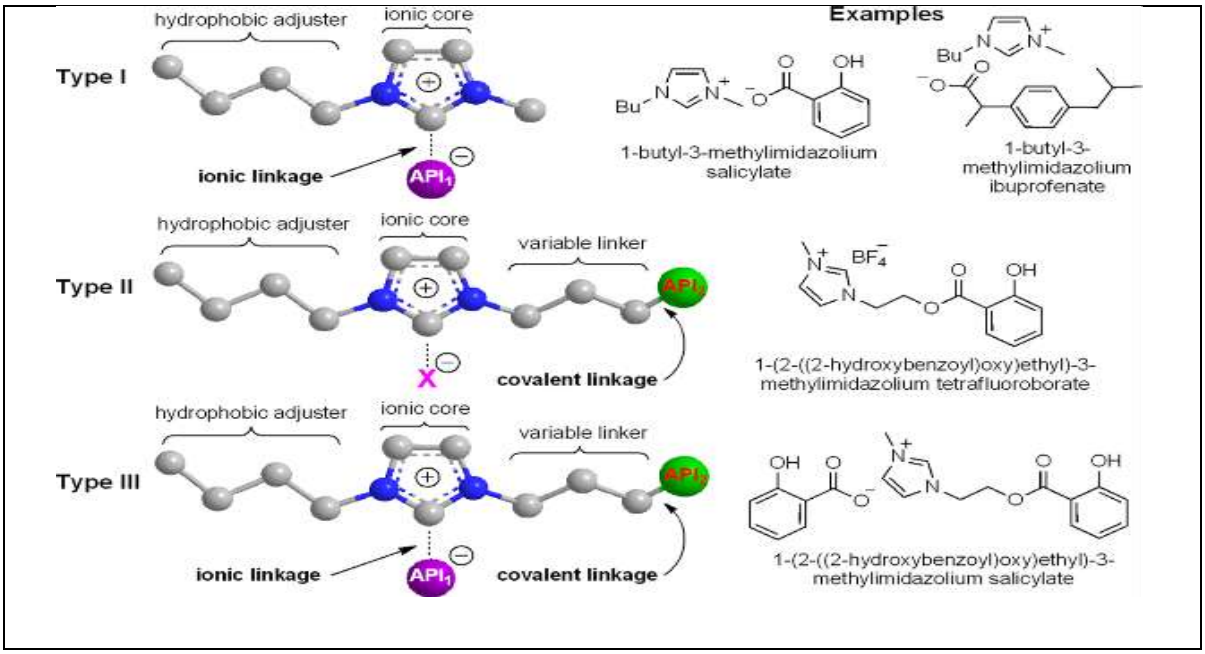


Fig. II.4 : Trois disponibles pour associer des API à des ILs
[**Egorova et al., 2017]**

Les associations API-ILs ont été appelés «la troisième évolution » des liquides ioniques. [**Hough, 2007].** En effet, les propriétés physicochimiques ou biopharmaceutiques d'un médicament peuvent être surmontées en associant une molécule médicamenteuse basique ou acide à un contre-ion pour créer un sel médicamenteux. Ces sels peuvent offrir plusieurs avantages par rapport aux formulations neutres originales correspondantes en termes de propriétés physiques, telles que le point de fusion, la cristallinité, l'hygroscopicité et la vitesse de dissolution, ainsi que des propriétés pharmaceutiques, telles que la biodisponibilité, la perméabilité et la délivrance de médicaments. Les formes salines de médicaments ont un effet important sur la qualité, la sécurité et les performances des médicaments. Les contre-ions sélectionnés peuvent influencer de manière significative la pharmacocinétique d'un médicament candidat, en particulier son processus d'absorption ou de transfert membranaire. En conséquence, le processus de suivi de ses effets pharmacodynamiques et toxicologiques peut subir une modification ou une modulation. Ce fait peut aider de manière significative les chimistes et les formulateurs pour le développement des médicaments. En effet les autorités de réglementation pharmaceutiques ont envisagé de nouveaux sels pour l'enregistrement des médicaments [**Davis, 1998].**

Ainsi, par exemple la forme sèche de bromure de propanthéline d'un API vendu comme anti-muscarinique, peut être transformée en une forme liquide en produisant le sel de cyclamate (Figure II.5) par métathèse avec du cyclamate de sodium (un édulcorant artificiel

couramment disponible). En tant qu'API conçu pour se dissoudre rapidement dans les fluides gastriques, ce sel liquide offre clairement une forme d'action plus rapide des espèces actives.

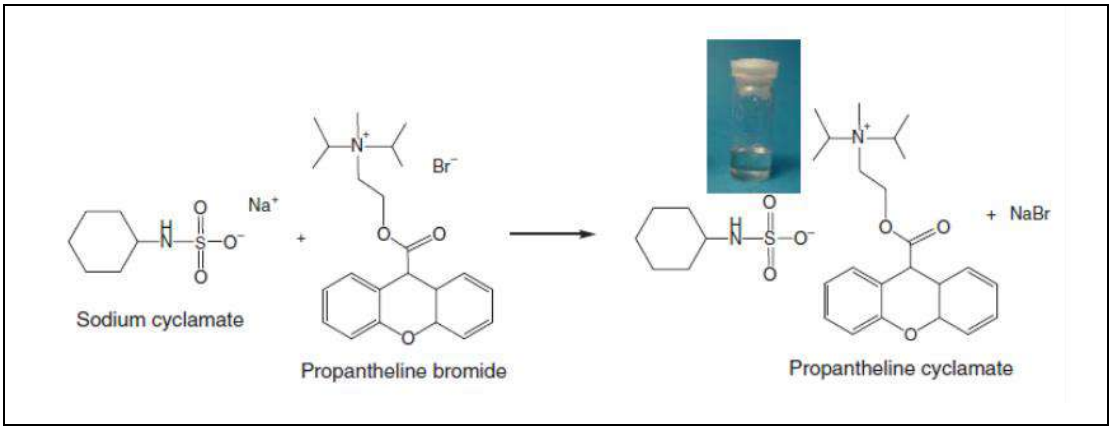


Figure II.5: Préparation de cyclanthate de propanthéline comme ionique pharmaceutique à double activité liquide. **[Dean et al., 2009]**

L'utilisation des liquides ioniques comme supports solubles pour la synthèse d'oligosaccharides est une très bonne alternative aux méthodes existantes. Ce nouveau procédé qui implique de greffer un liquide ionique sur un produit actif, permet d'obtenir des molécules avec de très bons rendements sans aucune purification. **[Bouchardy., 2016]**

Nous notons que les oligosaccharides sont des glucides qui contribuent au bon fonctionnement intestinal, et à la santé de l'organisme.

II.3.2.2 Sels pharmaceutiques protéiques

II.3.2.2.1 Rôle de l'ionisation

Une autre stratégie intéressante est associée au proton direct ou à la défragmentation des médicaments qui possédent des groupes fonctionnels spécifiques, tels que les acides primaires et secondaires ou les amines carboxyle et sulfoniques. De nombreux API importants ne sont pas des ions permanents mais plutôt des protéines qui peuvent former des sels couramment utilisés dans des conditions de pKa appropriées. Il y a une discussion sur la définitionde ces sels protéiques. En fait, les médicaments à faible ionisation présentent des avantages importants par rapport aux médicaments entièrement ionisés, en particulier leur capacité à traverser les membranes plus efficacement. En général, les médicaments présentent, soit un caractère acide faible ou un caractère base faible, ils seront donc susceptibles de s'ioniser en fonction du PH du milieu, et de leur PKa, selon l'équation H/H d'Henderson-Hasselbalch représentée dans la figure suivante [**Brivet, 1999] :**

$$\text{Acide faible} \rightarrow PH = PKa + \log \frac{[forme\ ionisée]}{[forme\ non\ ionisée]}$$

$$\text{Base faible} \rightarrow PH = PKa + \log \frac{[forme\ non\ ionisée]}{[forme\ ionisée]}$$

Figure II 6 : Equation H/H d'Henderson-Hasselbalch [**Brivet, 1999]**

En milieu acide, dans l'estomac un acide faible sera faiblement ionisé. C'est état de faible ou de non ionisation va lui permettre une bonne résorption au niveau gastrique. A l'inverse, en milieu basique faible, les médicaments seront ionisés en milieu gastrique et peu ionisés en milieu intestinal, ce qui favorisera la résorption dans l'intestin.

II.3.2.2.2 Stabilité thermique supplémentaire de la protéine

Le dihydrogénophosphate de choline, [Ch] [dhp], mélangé à 20% en poids d'eau (connu sous le nom de [Ch] [dhp] hydraté) est l'un des célèbres mélanges dans ce domaine. Fujita et al. [**Fujita et al., 2007]** ont montré que le cytochrome-c pouvait être assez soluble dans ce LI, formant une solution rouge foncé à température ambiante. Dans de telles solutions inhabituelles, le Cytochrome-c conserve les bandes d'amides infrarouges caractéristiques de sa structure secondaire, ainsi que ses caractéristiques de dichroïsme circulaire qui indiquent sa structure tertiaire. Fujita et al montrent également la transition endothermique habituelle associée au chauffage dans les études d'analyse thermique.

A la transition, le gain d'entropie de l'abandon de cette structure fait basculer la thermodynamique de l'ensemble de la solution au profit de l'état désordonné ou amorphe, et une endothermie importante peut être observée. C'est le même phénomène que le blanchiment d'un œuf dans de l'eau bouillante. En solution aqueuse, cette transition est normalement observée entre 50 et 80 C° ; dans le milieu [Ch] [dhp] hydraté, la transition est toujours observée, mais à une température beaucoup plus élevée, généralement aussi élevée que 120–130 C°. Cela implique une stabilité thermique supplémentaire de la protéine en solution dans ce mélange. Un autre aspect de la stabilité a été également révélé par Fujita et ces collaborateurs. Des tests de stabilité approfondis, dans le milieu LI, ont montré que le Cytochrome-c pouvait rester actif pendant plusieurs années.

Ceci est probablement le résultat d'une combinaison des effets agissant sur le ralentissement des processus qui provoquent la dégradation des protéines. Dans une solution aqueuse le Cytochrome-c est moins conservé **[Fujita et al., 2007].**

II.3.2.3 La microémulsion liquide ionique

La microémulsion liquide ionique (LI) est une solution thermodynamiquement stable, isotrope, optiquement transparente composée de composants hydrophiles, lipophiles et amphiphiles. L'un de ces composants doit être un LI**. [Xue Qin et al., 2015]**

Compte tenu de leurs propriétés, les LIs se trouvent dans la formation de microémulsions et peuvent être présents dans toutes les phases du système. Les LIs dans l'huile (IL / O), les LIs dans l'eau (IL / W), peuvent être formés et élargissent ainsi considérablement le catalogue des excipients pour les microémulsions. Les microémulsions de LI (par exemple IL / W et W / IL) sont similaires aux microémulsions conventionnelles, sauf que l'huile est remplacée le liquide ionique. Les LIs forment des microémulsions non aqueuses, leurs polarités permettent au matériau d'être connecté à l'eau. Par conséquent les problèmes d'instabilité liés à l'eau sont atténués. Contrairement aux émulsions conventionnelles, les émulsions non aqueuses à partir de LIs ont une stabilité thermique qui varie de 30°C à 150°. Les températures supérieures à 120°C facilitent la stérilisation en autoclave.

Selon les caractéristiques de leur structure chimique, le liquide ionique peut remplacer l'eau, l'huile et le surfactant dans des microémulsions E / H / S typiques. Les travaux de **[Xue Qin, Anet Jun Shen, (2015)]**, se concentrent sur les équilibres de phase de microémulsion de LIs et les phénomènes critiques. Ils s'intressent à leurs propriétés des supports de médicaments et étudient leurs utilisations dans les réactions chimiques. La morphologie, la propriété et la microstructure de ces microémulsions ainsi que les applications sont décrites. La formation des LIs biocompatibles est suggérée par la combinaison des propriétés "vertes" des LIs avec leurs propriétés physicochimiques. Ces LIs biocompatibles seront employés comme solvants pharmaceutiques, des médias alternatifs pour les réactions et des solvants fonctionnels pour la synthèse, l'extraction et la séparation des nanoparticules.

II.4 Liquides ioniques dans l'analyse biomédicale

En raison de leurs propriétés uniques et flexibles, les liquides ioniques trouvent leur application dans de nombreux domaines, y compris ceux liés à l'analyse chimique. Les LIs sont utilisés en électrophorèse **[Koel, 2005],** extraction **[Pooleet al., 2010],** en chromatographie en phase gazeuse et liquide, en UV-visible, IR, Raman, en spectroscopie à fluorescence [**Sun, Armstrong, 2010]**, RMN [**Tietze, 2012**] et en spectrométrie de masse [**Bankmannet al., 2005**] ainsi que dans divers systèmes de capteurs. [**Tholey et al., 2006**]. Nous récapitulons dans la figure ci-après les différentes applications.

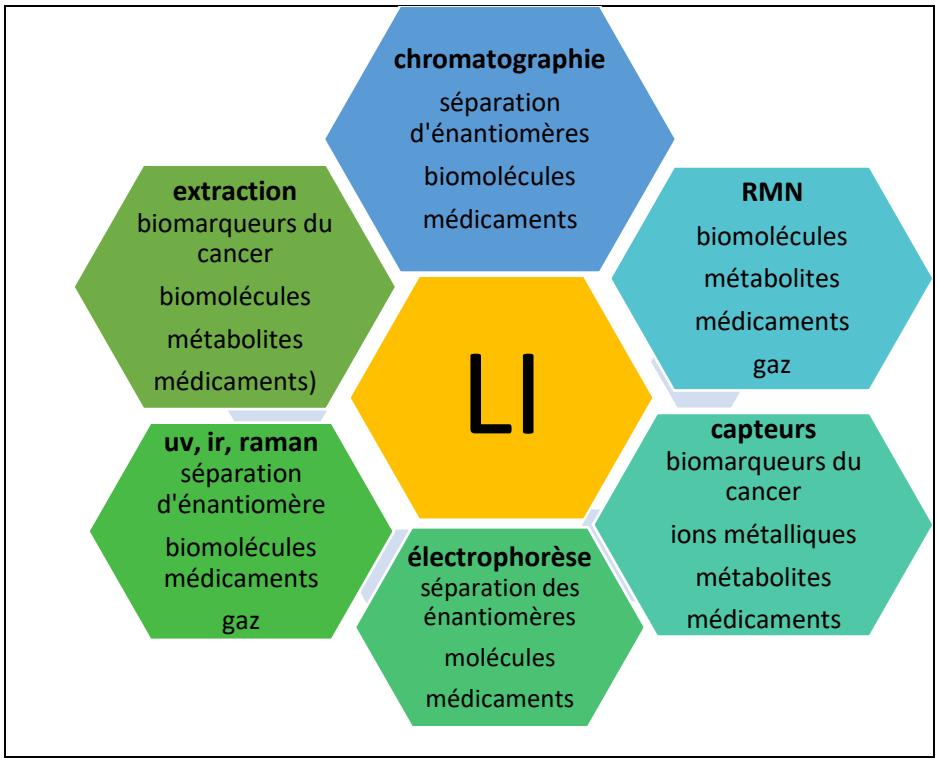


Figure II.7 : Résumé graphique de l'application de liquides ioniques dans analyse biomédicale**. [Egorova et al., 2017]**

Dans ce sous chapitre, nous ne présenterons que quelques exemples représentatifs d'une application réussie des LIs dans la détection de substances naturelles et pharmaceutiques. Dans l'une des premières applications des LIs, un capillaire recouvert d'imidazolium (LI) a été utilisé pour la détermination du médicament "Sildénafil" et de son métabolite dans le sérum humain par électrophorèse couplée à la spectrométrie de masse à piège ionique. Le revêtement du LI a amélioré la résolution [**Qin et al.,2002**]. L'utilisation d'un LI à base d'imidazolium comme additifs de phase mobile dans la chromatographie liquide en phase inverse a amélioré la séparation des médicaments. [**Fernández-Navarroet al., 2011**]. De plus, l'emploi de LIs chiraux comme additifs électrolytiques pendant l'électrophorèse a permis de séparer les énantiomères de divers ingrédients pharmaceutiques actifs. [**Mavroudi et al., 2015**]

De même, une β-dextrine fonctionnalisée par un LI a été utilisée avec succès comme sélecteur chiral en électrophorèse capillaire. [**Yu et al., 2013**]

D'autres études montrent qu'une grande variété de produits pharmaceutiques sont présents dans les effluents d'eaux usées et sont un sujet de grande préoccupation pour la santé publique. Bien que les usines de traitement des eaux usées utilisent des technologies avancées pour l'élimination des polluants / contaminants, aucun de ces processus n'a été spécifiquement

conçu pour les substances pharmaceutiques actives. Le développement de techniques analytiques sophistiquées, en particulier de très petites limites de détection sélective des analytes, permet l'étude de produits chimiques divers, tels que les API. L'intérêt pour les LIs en analyse biomédicales a augmenté très rapidement et les ILs ont été utilisés comme solvants pour l'extraction, comme additifs en phase mobile et comme modificateurs des phases sorbantes ou stationnaires.

Les liquides ioniques s'avèrent aussi nécessaires pour l'élimination des métaux lourds. Les métaux lourds dans les eaux usées peuvent entraîner des risques à long terme pour les humains et l'écosystème [**Wendleret al., 2013**]. L'utilisation d'adsorbants à base de biopolymères, comme méthode d'élimination des ions métalliques toxiques, sont d'une grande importance en raison de leurs propriétés non toxiques et biodégradables. Différents produits à base d'hydrogel de collagène, et microsphères magnétiques de cellulose ont été préparés avec des ILs et utilisés pour l'adsorption d'ions de métaux lourds [**Peng et al., 2013]**. Le mélange de la cellulose avec du collagène a amélioré la capacité d'adsorption du Cu (II). La synthèse organique et la catalyse sont certainement les deux domaines en expansion dans l'utilisation des liquides ioniques. Il existe de nombreuses applications des liquides ioniques dans ces domaines [**Dobrynin, Rubinstein, 2005].** D'un point de vue chimique, le principal potentiel des liquides ioniques est d'augmenter le rendement et la cinétique de la réaction et d'améliorer la chimio- et la régiosélectivité par rapport aux solvants organiques. Une petite quantité de liquides ioniques peut assurer une absorption efficace de l'énergie micro-ondes et une bonne distribution de chaleur. Les réactions peuvent se dérouler plus rapidement que dans les solvants organiques conventionnels. D'un point de vue pratique et économique, la grande variété de liquides ioniques permet d'améliorer les réactions selon les propriétés propres à chaque liquide. De plus, il est possible de séparer plus facilement le produit de la réaction et le catalyseur utilisé, permettant ainsi un possible recyclage des liquides ioniques. [**Blunier, Miraoui, 2009**]

La nature nano hétérogène des ILs ont été évélée et confirmée par des études spectrales [**Lopes, Padua, 2006.**]. Les ILs à tâches spécifiques les liquides ioniques fonctionnent mieux que les solvants / réactifs traditionnels. Ils ont des propriétés spécifiques qui trouvent des applications particulières en pharmacie, en cosmétique et en biotechologie. Ces molécules restent également indispensables en chimie verte et en écologie parce qu'ils permettent de faire réagir des ions (peu solubles dans les milieux organiques peu polaires, très solubles dans l'eau) et de grosses molécules organiques insolubles dans l'eau.

II.5 Les applications des liquides ioniques

De nos jours, les liquides ioniques trouvent des applications dans de nombreux domaines. Les LIs sont devenus largement utilisés dans des domaines allant de l'industrie chimique à l'alimentaire.

La figure ci-après récapitule les différentes applications.

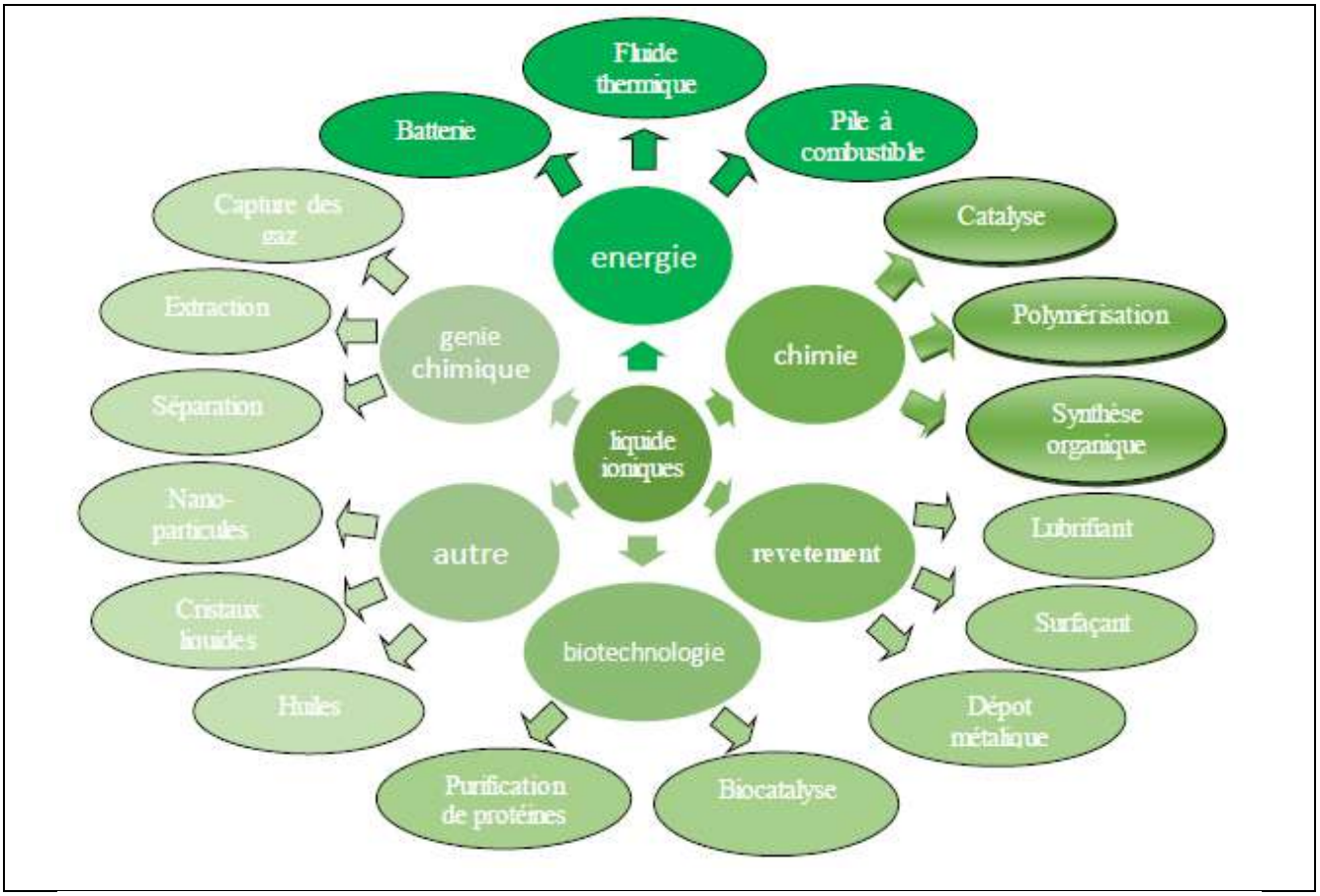


Figure II.8: Les différentes applications des LIs. **[Revelli, 2010].**

II.5.1 Domaines de l'industrie chimique

Les liquides ioniques possèdent une pression de vapeur nulle aux conditions ambiantes et sont donc non-volatils et permettent d'éviter les problèmes de sécurité et de pollution liés à l'évaporation du solvant. On met à profit le non volatilité des liquides ioniques dans de nombreux processus chimiques, car elle garantit notamment une non-exposition des opérateurs aux vapeurs des solvants.

Ils sont employés comme solvants [**Kenneth et al., 2000]** et catalyseurs [**Olivier-Bourbigou et al., 2010]** pour la synthèse, et comme électrolytes [**Maciej et al., 2006]** dans les batteries pour le stockage de l'énergie et la conversion. Ils sont également utilisés dans de

nombreux procédés industriels comme la compression de gaz [**Tempel et al., 2007]** et le recyclage de la cellulose [**Hiroyuki Ohno et al., 2009]**.

Nous retenons des applications des liquide ioniques et leurs rôles comme solvants dans des catalyses variées, dans le domaine d'électrochimie comme un électrolyte dans les batteries, comme solvant dans les procédés de polymérisation, et comme matériaux pour dissoudre les pulpes de banane gelées aussi dans la technologie des bioénergies et les biocatalyses, ils sont aussi attractifs pour des processus gazeux (capture de gaz CO2).

II.5.2 Domaine pharmaceutique

Les liquides ioniques, en tant que composants adjuvants dans la distribution des médicaments, ont également des applications dans l'administration transdermique de médicaments et dans la neutralisation de pathogènes [**Egorova et al., 2014**].

Une propriété très utile présentée par certains API–ILs est révélée par des études de transport membranaire [**Diana et al., 2019**]. Ceux-ci ont montré que, dans un certain nombre de cas étudiés, le liquide ionique peut se déplacer à travers une membrane sous forme de paire d'ions neutres, leur liaison étant renforcée par les interactions spécifiques telles que les liaisons H entre les ions.

Les ions simples ne sont pas facilement transportés en raison de la nature hydrophobe de la structure interne des membranes bicouches. D'autre part, les analogues de sels inorganiques des API comme les sels de sodium, sont transportés beaucoup moins rapidement en raison de la tendance plus faible de ces sels à produire des paires d'ions en solution. Étant donné que le transport membranaire est un aspect important de la biodisponibilité des médicaments, cette approche à la conception de formulations API offre une stratégie importante au chimiste médicinal.

II.5.3 Domaine de l'écologie

Les capacités de solvant frappantes des liquides ioniques sont largement connues et sont exploitées dans l'extraction et la dissolution des biomolécules. Les LIs peuvent améliorer la solubilité des composés hydrophobes dans l'eau en raison de la formation d'agrégats entre les LIs et les biomolécules. **[Garcia et al., 2010]**

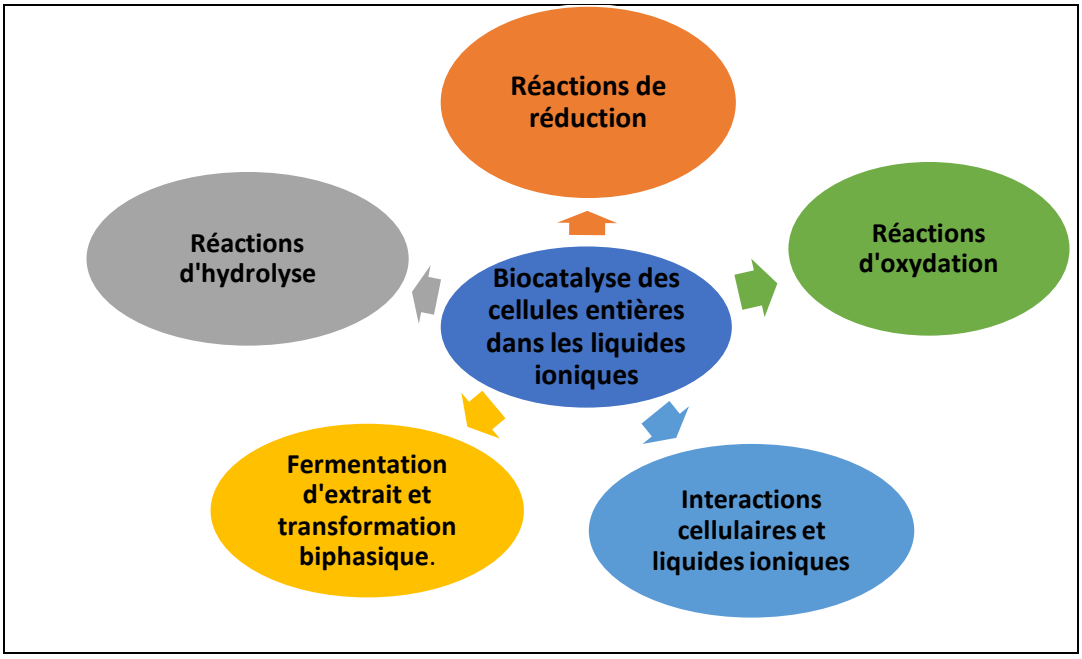
II.5.4 Dans le domaine de la biologie et de la biotechnologie

II.5.4.1 L'utilisation de cellules entières comme biocatalyseur

L'utilisation de cellules entières comme biocatalyseur présente plusieurs avantages, notamment la facilité de préparation du catalyseur et le fait d'éviter l'ajout de cofacteurs, ce qui les rend très compétitifs par rapport aux enzymes purifiées. Les applications des LIs dans la biocatalyse des cellules entières présentent un grand potentiel pour les applications industrielles. Les LIs hydrophobes sont souvent utilisés comme réservoirs substrat / produit pour contourner les problèmes de faible solubilité du substrat dans les milieux aqueux et d'inhibition substrat / produit vers les catalyseurs à cellules entières. Un certain nombre d'études ont montré que la biocatalyse des cellules entières dans les LIs améliore la conversion et la stéréo sélectivité.

La conception de LIs avec de meilleures caractéristiques de performance, telles que la biocompatibilité, la stabilité opérationnelle et la biodégradabilité, est nécessaire pour améliorer le processus biocatalytique ainsi que la faisabilité économique lorsqu'ils sont appliqués à une échelle de production industrielle. De plus, la recherche ou le développement de nouvelles souches microbiennes tolérantes aux LIs peut stimuler les applications de la biocatalyse des cellules entières dans les LIs.

Les applications des LIs dans la biocatalyse des cellules entières sont résumées dans la figure ci-après :



FigureII.9 : Liquide ionique et biocatalyse. **[Ngoc Lan Mai, Yoon-Mo Koo, (2018)].**

La composition et le type de structure sont les facteurs clés affectant les propriétés physico-chimiques des LIs, ainsi que les performances biologiques. De plus, les propriétés des LIs varient avec les modifications des structures. Comparés aux solvants organiques conventionnels, les LIs sont des alternatives bénéfiques et indispensables aux solvants organiques. Les propriétés des LIs ont été décrites dans un certain nombre de publications [**Lee et al., 2010**].

II.5.4.2 . Stabilisation des biomolécules dans les milieux LIs

Les applications biotechnologiques des LIs se sont développées autour de l'observation de Fujita et de ses collègues [**Fujita et al., 2007**]. Ces auteurs ont remarqué que les protéines peuvent être plus solubles dans les LIs qu'en solutions. Les protéines peuvent montrer une stabilité remarquable dans les LIs. Il est important de noter que dans presque tous les cas, les LIs utilisés sont hydratés, c'est-à-dire qu'ils contiennent une quantité importante d'eau, généralement beaucoup moins de 50% en volume ou en masse. Cependant l'eau peut constituer une fraction molaire significative du mélange.

II.6 Avantages des liquides ioniques

Actuellement les avantages des liquides ioniques permettent d'envisager de nouvelles perspectives et directions intéressantes. Nous allons présenter dans ce sous chapitre les principaux avantages et leurs incidences théoriques et pratiques.

Comme nous l'avons vu dans les sections précédentes, les LIs sont des produits chimiques avec un potentiel de réglage étonnant : le nombre de combinaisons possibles des LIs est d'environ 1018, et ce n'est pas la limite. [**Smiglaket al., 2014**]. Ainsi, on peut créer un LI avec pratiquement toutes les propriétés, notamment une bonne solubilité dans l'eau, une meilleure absorption, une vitesse de dissolution souhaitée et même une capacité de ciblage. Ces propriétés constituent des avantages utilisés dans plusieurs domaines.

II.6.1 Avantages dans la formulation des médicaments

Compte tenu des nombreuses propriétés uniques des liquides ioniques, il n'est pas surprenant qu'ils aient retenu l'attention de la recherche biomédicale non seulement en tant que milieu catalytique pratique pour la synthèse des médicaments, mais également en tant que composants potentiels des formulations de médicaments. A ce jour, plusieurs revues notables ont souligné les avantages de l'utilisation de liquides ioniques en chimie médicale. [**Dean et al., 2009**] [**Smiglak et al., 2014**]

Ils sont précieux dans le développement des médicaments parce qu'ils améliorent la biodisponibilité des substances actives.

La solubilité reflète la capacité d'une espèce chimique à se dissoudre dans un solvant donné plus on peut dissoudre une quantité importante d'une substance dans un liquide et plus sa solubilité est grande. L'efficacité d'un médicament dépend fortement de sa biodisponibilité, qui, dans le cas de l'organisme humain, est directement liée à la perméabilité et à la solubilité du médicament. Il convient de noter que la dissolution et la solubilité sont des propriétés différentes d'un médicament : la solubilité reflète la capacité d'un composé à se dissoudre dans un solvant donné, tandis que la dissolution caractérisée par la vitesse est un processus en soi.

La figure ci-après résume les différents avantages pharmaceutiques.

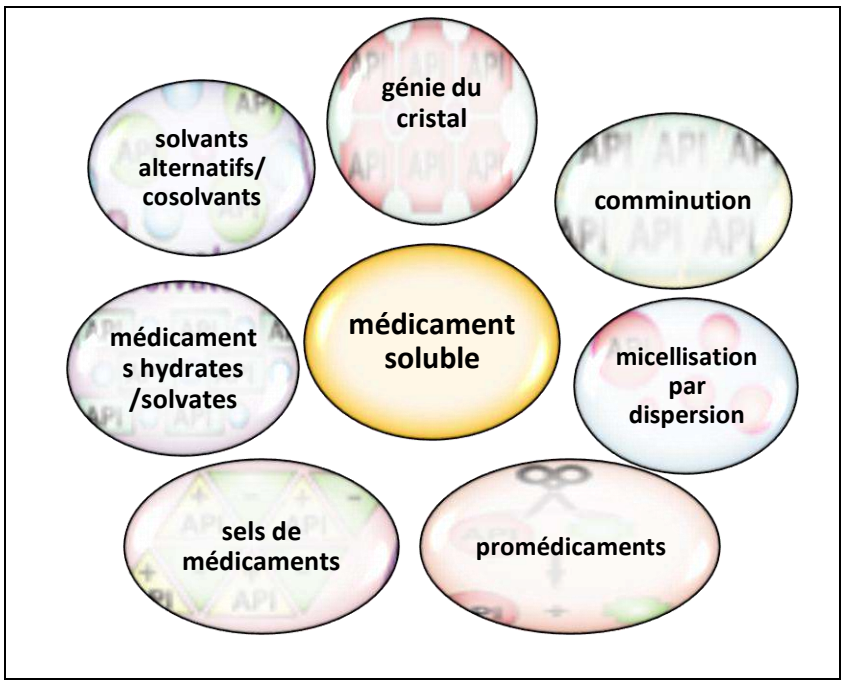


Figure II.10 : Résumé graphique des applications pharmaceutiques et médicales possibles des liquides ioniques **[Egorova et al., 2017]**

Environ la moitié des médicaments modernes sont des sels. Le développement de « sels liquides » actifs est une bonne opportunité pour atténuer les problèmes du polymorphisme **[Egorova et al., 2017].**

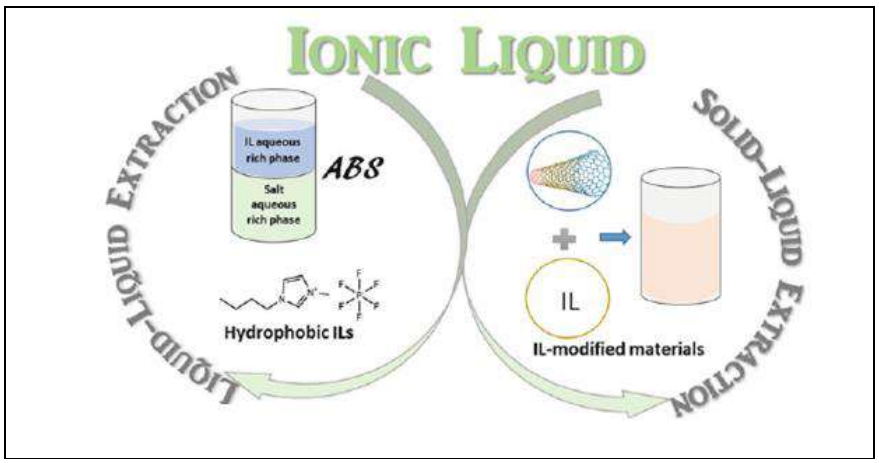
II.6.2 Avantages pour l'extraction en biotechnologie

II.6.2.1 La bioséparation

Nous signalons aussi leur utilisation dans les processus de bioséparation qui représentent une partie pertinente de la biotechnologie moderne, en particulier en ce qui concerne le développement de méthodes efficaces et biocompatibles pour la séparation et la purification de composés biologiquement actifs à valeur ajoutée.

Les liquides ioniques sont des bons solvants pour les sels et sont miscibles dans d'autres solvants. Dans le domaine de l'extraction, des liquides ioniques (LIs) ont été proposés, soit dans des extractions liquide-liquide, dans les quelles des LIs sont immiscibles à l'eau ou dans des systèmes biphasiques aqueux (ABS). Les LIs peuvent être utilisés dans des extractions solide-liquide, dans les quelles ils sont liés par covalence pour créer des phases LIs supportées (SILP).

La figure ci-après illustre l'application des LIs dans diverses opérations d'extractions.



FigureII.11 : Application des LI dans les divers opérations extractions

[Belchior et al., 2019].

L'observation de cette figure atteste les progrès récents réalisés grâce à l'utilisation des LIs dans les extractions liquide-liquide, en utilisant des LIs hydrophobes, les ABS, et les extractions solide-liquide basées sur l'utilisation de matériaux modifiés par les LIs.

Les systèmes biphasiques aqueux (ABS) ont été étudié pour la séparation d'une large gamme de substances biologiquement actives, telles que les acides aminés, les protéines, les enzymes, les anticorps, et les acides nucléiques [**Bornscheuer et al., 2006**].

La plupart des polymères utilisés comme composants de formation de phase dans les ABS traditionnels ont un effet stabilisant sur la structure tertiaire des protéines [**Faber, 1992**]. Cet effet contribue à l'amélioration des performances de ces systèmes.

Afin de montrer l'intérêt des systèmes biphasiques aqueux (ABS) formés par des LIs, nous citons le cas des acides aminés, des protéines, des enzymes et des produits biopharmaceutiques. Ces types extractions sont illustrées dans la figure suivante :

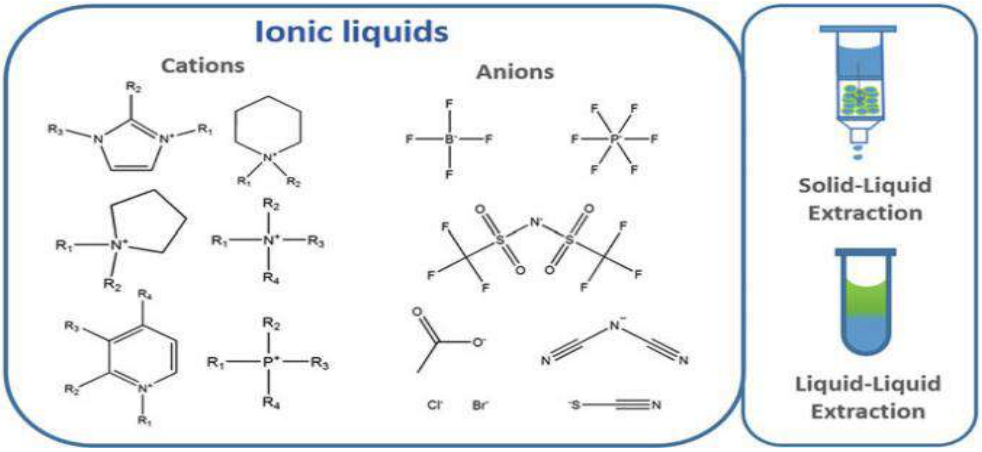


Figure II.12 : Extraction liquide-liquide et solide-liquide **[Belchior et al., 2019].**

II.6.2.2 Milieu de réaction pour les Biocatalyseurs

La sélectivité, la vitesse des réactions et le rendement sont souvent meilleurs dans les liquides ioniques. Les liquides ioniques (LIs) ont de très bonnes propriétés pour participer dans des réactions chimiques. En effet, l'utilisation de la biocatalyse à cellules entières dans des systèmes contenant du liquide ionique (LI) a attiré une attention croissante ces dernières années. Par rapport aux bioréactions catalysées par des enzymes isolées, le principal avantage de l'utilisation de cellules entières dans des processus biocatalytiques en présence des LIs est que les cellules fournissent un environnement plus favorable pour l'action des enzymes. [**Azevedo et al., 1999**]

À ce jour, les applications de la biocatalyse des cellules entières dans les systèmes contenant des LIs se sont concentrées sur la production de composés précieux, principalement par des réactions de réduction, d'oxydation, d'hydrolyse et de transestérification. Le schéma de ce mécanisme est présenté dans la figure ci après :

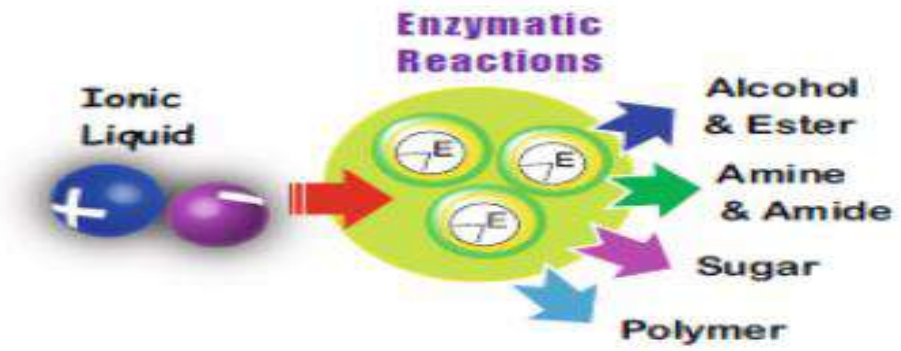


Figure II.13 : Activation des réactions catalysées par la lipase. Utilisation de liquides ioniques pour la synthèse organique **[ToshiyukiItoh, 2018]**

Les mécanismes d'interaction entre les LIs et les biocatalyseurs dans la cellule entière offre la possibilité d'intégrer efficacement les LIs à la biotransformation.

On peut optimiser les caractéristiques des liquides ioniques pour une application donnée avec la modification de la nature du couple anion/cation de ces mêmes liquides ioniques.

Les liquides ioniques sont des bons solvants pour les sels et sont immiscible dans d'autres solvants. Ils possèdent une pression de vapeur nulle aux conditions ambiantes et sont donc très interessant pour comme biocatalyseurs [**Wong, 1994**].

Le produit organique de la réaction peut être extrait des liquides ioniques dans lesquels sont présent les catalyseurs. Ces derniers peuvent être ainsi séparés des produits et réutilisés. Le procédé de réutilisation du catalyseur et du solvant reste bénéfique pour l'environnement.

Nous signalons aussi que les liquides ioniques peuvent être fonctionnalisés par l'ajout d'un groupement qui peut augmenter le caractère recyclable d'un liquide ionique.

II.6.3 Avantages des liquides ioniques aux taches spécifiques

Les liquides ioniques aux tâches spécifiques (TSIL) sont considérés comme des propriétés avantageuses des LIs. Les TSIL qui possèdent à la fois un groupe hydrophile et un groupe hydrophobe représentent un avantage intéressant. En effet les amphiphiles sont de très bons co-solvants. Par conséquent ils permettant de mélanger dans la même solution des molécules hydrophiles et des molécules hydrophobes pour les faire réagir ensemble.

Les modélisations TSILs regroupent la modélisation de la dynamique moléculaire classique (DMS où les forces dérivent d'un potentiel interatomique fixé empiriquement) et la La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT où les particules en interaction est décrite par les équations du mouvement de la dynamique newtonienne) [**Korchagina, 2016**].

Les TSIL peuvent être considérés milieux nanohétérogènes. Les ions en phase liquide tendent pour s'auto-assembler et former des nanostructures amphiphiles à longue durée de vie. Ils sont illustrés dans la figure II.14 ci après :

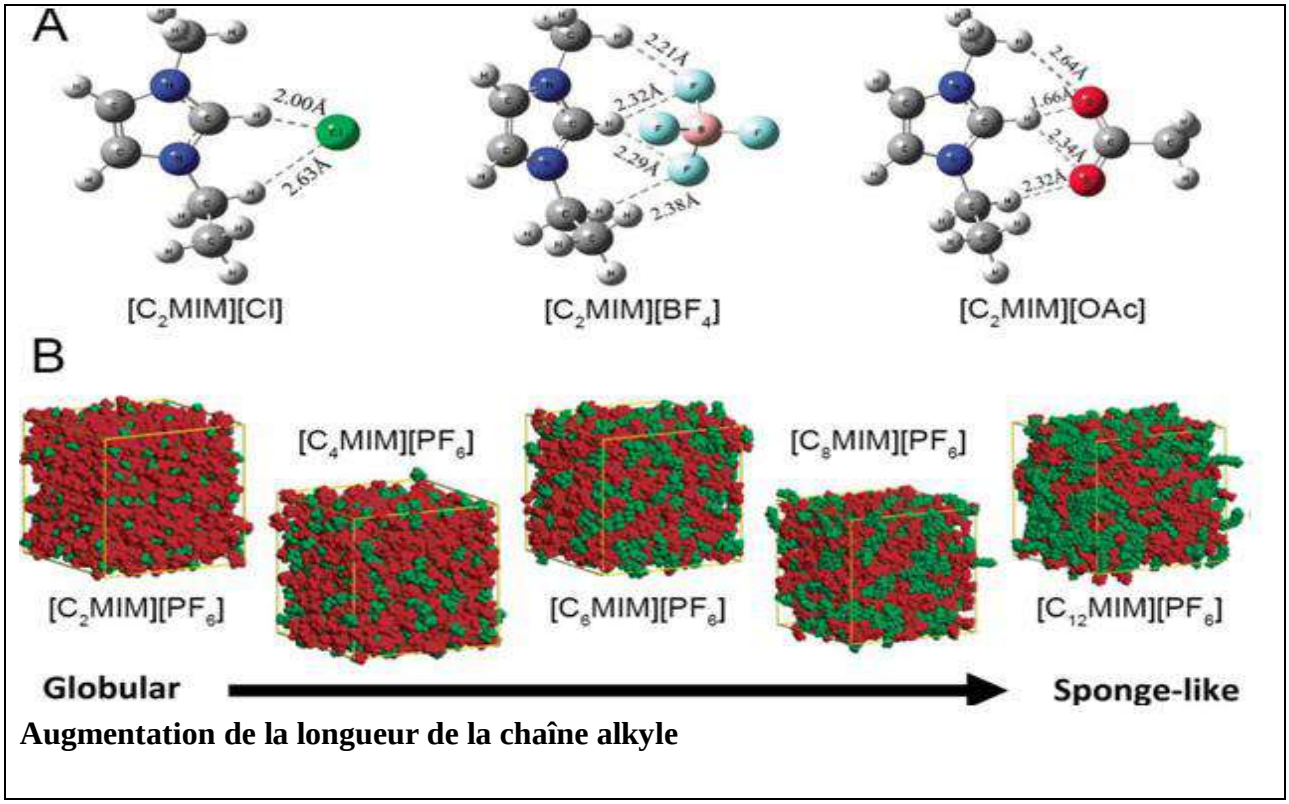


Figure II.14 : Paires d'ions représentatifs et liaisons H dans [C2MIM] [Cl], [C2MIM] [BF4] et [C2MIM] **[Egorova et al., 2017]**

La lecture de cette figure nous permet d'observer que les domaines polaires sont affichés en rouge (anion, cation imidazolium ring), et que les domaines non polaires sont affichés en vert (cation chaînes alkyle).

La nature nano-hétérogène des LIs ont été évélée et confirmée par des études spectrales [**Lopes, Padua, 2006**]. Les LIs à tâches spécifiques et les liquides ioniques fonctionnent mieux que les solvants / réactifs traditionnels. Ils ont des propriétés spécifiques qui trouvent des applications particulières en pharmacie, en cosmétique et en biotechologie. Ces molécules restent également indispensables en chimie verte et en écologie parce qu'ils permettent de faire réagir des ions peu solubles dans les milieux organiques peu polaires.

II.7 Conclusion

L'utilisation des liquides ioniques s'est notablement accrue depuis une dizaine d'années. Cet engouement de la communauté scientifique pour ces composés s'explique par leur potentiel en "chimie verte", principalement dû à leur faible tension de vapeur. Beaucoup d'exemples rapportés dans la littérature nous ont montré l'utilité des LIs en biologie, notamment dans l'industrie pharmaceutique. Depuis quelques années, les recherches se concentrent sur les solubilités des médicaments dans les liquides ioniques.

Dans cette étude, trois catégories des méthodes d'apprentissage de l'intelligence (RNA, ANFIS, SVM) ont été utilisées pour estimer la solubilité de médicaments dans différents liquides ioniques.

Chapitre III

Modélisation de la solubilité des produits pharmaceutiques dans les liquides ioniques

Chapitre III : Modélisation de la solubilité des produits pharmaceutiques dans les liquides ioniques

III.1 Introduction

La solubilité est un sujet important en sciences pharmaceutiques. Avant qu'un médicament ne soit disponible pour ses récepteurs, il doit être dissous dans les liquides biologiques entourant les récepteurs, par conséquent la solubilité est l'une des propriétés physicochimiques (PCP) les plus importantes des médicaments, il est donc évident que des méthodes simples ne peuvent pas représenter la solubilité des substances constitués de divers groupes fonctionnels, tel que les médicaments. La solubilité est également un facteur clé pour la conception des médicaments pour les formes orales, parentérales et ophtalmiques.

Il existe différentes méthodes de solubilisation pour augmenter la solubilité des médicaments peu solubles, y compris l'ajout de cosolvants autorisés, d'agents de surface, de composés complexants, la modification du pH de la solution pour les solutés avec des groupes fonctionnels acides / basiques ou la formation de sel, la préparation de promédicaments solubles, et, plus récemment, en utilisant des liquides ioniques. [**Leslie et al., 2017]**. Ces dernières méthodes pourraient résoudre les problèmes de solubilité de la plupart des médicaments / médicaments candidats.

Dans ce troisième chapitre de notre étude nous allons aborder la modélisation de la solubilité de quelques produits pharmaceutiques dans les liquides ioniques.

Le présent travail présente l'application des techniques de modélisation décrites dans le premier chapitre. Nous allons présenter la base des données élaborée, ainsi que les résultats de modélisation par les méthodes de RNA, ANFIS, SVM.

III.2 Méthodologie de l'étude

III.2.1 Elaboration des données

Les données sur les liquides ioniques, les médicaments et leurs mélanges binaires sont élaborées à partir des données de la littérature scientifiques. Dans l'ensemble, les modèles proposés de 49 mélanges binaires (médicaments + liquides ioniques) sont capables de corréler avec précision 801 points de données expérimentales recueillies dans la littérature.

Les données expérimentales de la solubilité de mélanges binaires sont publiées à différentes températures et compositions du mélange. Les cations et les anions dans cette étude sont mentionné respectivement dans les tableaux III.1 et III.2.

Tableau III.1 : La liste des cations

N°	Nom du cation	Abréviation	Famille
1	1-Butyl-3-methylimidazolium	[C4mim]	Imidazolium
2	1-Ethyl-3-methylimidazolium	[C2mim]	
3	1-Hexyl-3-methylimidazolium	[C6mim]	
4	1-Decyl-3-methylimidazolium	[C10mim]	
5	1-methyl-3-octylimidazolium	[C8mim]	
6	(Benzyl)dimethylalkylammonium	[Ba]	Ammonium
7	Didecyldimethylammonium	[DDA]	
8	Ethyl(2-hydroxyethyl) dimethylammonium	[C2]	
9	Trihexyl tetradecyl phosphonium	[P666(14)]	Phosphonium

Tableau III.2 : La liste des anions

N°	Nom du cation	Abréviation
1	Chloride	[Cl]
2	Bis [(trifluoromethyl) sulfonyl] amide	[NTf2]
3	Nitrate	[NO3]
4	Trifluoro methane sulfonate	[OTf]
5	Tetrafluoro borate	[BF4]
6	Hexafluoro phosphate	[PF6]

III.2.1.1 Choix des variables d'entrée et de sortie

Notre objectif principal est de proposer des modèles basés un nombre réduit d'entrées facilement accessibles. En effet, lors des essais préliminaires, des résultats impertinents nous ont révélé que **la solubilité ne peut pas être sélectionnée comme une variable de sortie. La variable de sortie retenue pour cette étude est la température des mélange binaires (médicament +liquides ioniques)** .Les variables d'entrée retenues sont : (la fraction molaire assimilé à la solubilité des médicaments, la température de fusion de médicament (TFM), la température critique (TCM), la pression critique (PCM), et la température critique des liquides ioniques (TCIL)et la pression critique des liquides ioniques (PCIL)). Il convient aussi de signaler que lors des essais **préliminaires la solubilité en tant que variable d'entrée s'est avéré le facteur le plus significatif, elle a grande influence sur la variable de sortie "température des mélange binaires (médicament +liquides ioniques)**, les sources, les domaines de température

et les compostions des mélanges binaires considérés dans cette étude sont obtenue à partir des données de la littérature sont résumés dans le tableau **III.3** ci-après.

Tableau III.3 : Source et domaines des données expérimentales des mélanges binaires étudiés.

N°	LI	Médicaments	T (K)	X	Référence
1	[C4mim] [NTf2]	4-Hydroxycoumarin	[270,22-488,30]	[0,0000-1,0000]	**[Dos Santos et al., 2013]**
2	[C4mim] [NTf2]	N-acétyle-l-cystéine	[270,22-381,99]	[0,0000-1,0000]	**[Dos Santos et al.,2013]**
3	[C4mim] [NTf2]	Commarin	[270,22-341,68]	[0,0000-1,0000]	**[Dos Santos et al.,2013]**
4	[C4mim] [NTf2]	Pyrazine carboxamide	[270,22-461,42]	[0,0000-1,0000]	**[Lourenço et al., 2012]**
5	[C4mim] [NTf2]	Isoniazide	[270,22-445,84]	[0,0000-1,0000]	**[Forte et al.,2012]**
6	[C4mim] [OTf]	Pyrazine carboxamide	[300,48-461,42]	[0,0249-1,0000]	**[Faria et al.,2015]**
7	[C4mim] [OTf]	Isoniazide	[301,45-445,84]	[0,0213-1,0000]	**[Faria et al., 2015]**
8	[C4mim] [OTf]	4-Hydroxycoumarin	[290.10-488,3]	[0,0000-1,0000]	**[Dos Santos et al.,2013]**
9	[C4mim] [OTf]	N-acetyl-l-cystéine	[290.10-381,99]	[0,0000-1,0000]	**[Dos Santos et al.,2013]**
10	[C4mim] [OTf]	Commarin	[290.10-341,68]	[0,0000-1,0000]	**[Dos Santos et al.,2013]**
11	[C4mim] [BF4]	Isoniazide	[293,68-445,84]	[0,0409-1,0000]	**[Fariaet al., 2016]**
12	[C4mim] [BF4]	Pyrazine carboxamide	[283,74-461,42]	[0,0410-1,0000]	**[Faria et al., 2016]**
13	[C4mim] [PF6]	Pyrazine carboxamide	[279,89-461,42]	[0,0263-1,0000]	**[Fariaet al., 2016]**
14	[C4mim] [PF6]	Isoniazide	[290,37-445,84]	[0,0245-1,0000]	**[Faria et al., 2016]**
15	[C10mim] [NTf2]	Pyrazine carboxamide	[244,15-461.42]	[0,0000-1,0000]	**[Forte et al., 2012]**
16	[C10mim] [NTf2]	Isoniazide	[244,15-445,84]	[0,0000-1,0000]	**[Forte et al., 2012]**
17	[C10mim] [OTf]	Pyrazine carboxamide	[290,4-61,42]	[0,0076-1,0000]	**[Faria et al., 2016]**

18	[C10mim] [OTf]	Isoniazide	[314,17-445,84]	[0,0062-1,0000]	**[Faria et al., 2016]**
19	[C2mim] [NTf2]	Pyrazine carboxamide	[256.91-461.42]	[0,0000-1,0000]	**[Forte et al., 2012]**
20	[C2mim] [NTf2]	Isoniazide	[256.91-445.84]	[0,0000-1,0000]	**[Dos Santos et al., 2013]**
21	[C2mim] [OTf]	4-Hydroxycoumarin	[262.23-488,30]	[0,0000-1,0000]	**[Dos Santos et al., 2013]**
22	[C2mim] [OTf]	N-acetyl-l-cystéine	[262.23-381,99]	[0,0000-1,0000]	**[Dos Santos et al., 2013]**
23	[C2mim] [OTf]	Commarin	[262.23-341,68]	[0,0000-1,0000]	**[Dos Santos et al.,2013]**
24	[C6mim] [NTf2]	Pyrazine carboxamide	[272.13-461.42]	[0,0000-1,0000]	**[Lourenço et al., 2012]**

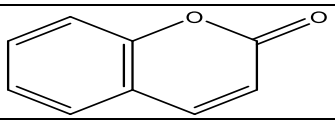
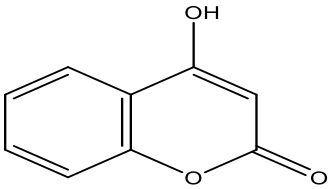
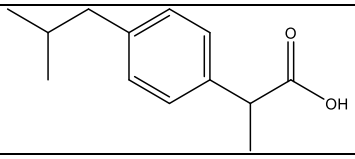
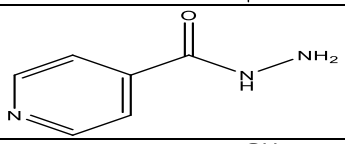
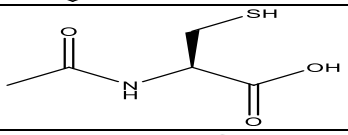
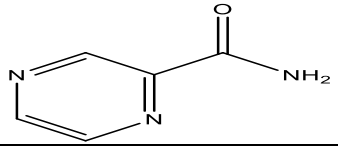
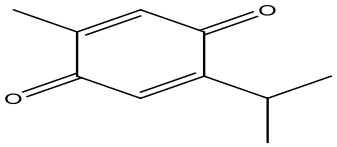
Suite de tableau III.3

N°	LI	Médicaments	T (K)	X	Référence
25	[C6mim] [NTf2]	Isoniazide	[272.13- 445.84]	[0,0000-1,0000]	**[Dos Santos et al., 2013]**
26	[C8mim] [NTf2]	Pyrazine carboxamide	[275.37-461.42]	[0,0000-1,0000]	**[Lourenço et al., 2012]**
27	[C8mim] [NTf2]	Isoniazide	[251.42-445.84]	[0,0000-1,0000]	**[Forte et al.,2012]**
28	[C8mim] [OTf]	Pyrazine carboxamide	[295,76- 461,42]	[0,0235-1,0000]	**[Faria et al.,2016]**
29	[C8mim] [OTf]	Isoniazide	[297,84- 445,84]	[0,0223-1,0000]	**[Faria et al.,2016]**
30	[BA][NO3]	Pyrazine carboxamide	[310,7-461,42]	[0,0000-1,0000]	**[Melo et al., 2013]**
31	[BA][NO3]	Isoniazide	[310.70-445.84]	[0,0000-1,0000]	**[Melo et al. ,2013]**
32	[DDA][NO3]	Pyrazine carboxamide	[304.80-461.42]	[0,0000-1,0000]	**[Melo et al. ,2013]**
33	[DDA][NO3]	Isoniazide	[304.80-445.84]	[0,0000-1,0000]	**[Melo et al., 2013]**
34	[C2] [NTF2]	Pyrazine carboxamide	[279.15-461.42]	[0,0000-1,0000]	**[Melo et al., 2013]**
35	[C2] [NTF2]	Isoniazide	[279.15-445.84]	[0,0000-1,0000]	**[Melo et al., 2013]**
36	[P6,6,6,14] [NTf2]	N-acetyl-L-cystéine	[348,55-381,99]	[0,0013-1,0000]	[**Faria et al.,2015**]

37	[P6,6,6,14] [NTf2]	Isoniazid	[298,37-445,84]	[0,0651-1,0000]	[**Faria et al., 2015**]
38	[P6,6,6,14] [NTf2]	Pyrazine carboxamide	[294,14-461,42]	[0,0125-1,0000]	[**Faria et al.,2015**]
39	[P6,6,6,14] [NTf2]	Commarin	[289,07-341,68]	[0,022-1,0000]	[**Faria et al.,2015**]
40	[P6,6,6,14] [NTf2]	4-Hydroxycoumarin	[304,91-488,3]	[0,0321-1,0000]	[**Faria et al.,2015**]
41	[P6,6,6,14] [NTf2]	Ibuprofène	[326,64-347,7]	[0,0528-1,0000]	[**Faria et al., 2015**]
42	[P6,6,6,14] [NTf2]	Thymquinone	[290,01-316,70]	[0,0230-1,0000]	[**Faria et al.,2015**]
43	[P6,6,6,14] [Cl]	N-acetyl-L-cystéine	[348,78-381,99]	[0,0034-1,0000]	**[Faria e al., 2015]**
44	[P6,6,6,14] [Cl]	Isoniazid	[301,45-445,84]	[0,1356-1,0000]	**[Faria et al.,2015]**
45	[P6,6,6,14] [Cl]	Pyrazine carboxamide	[295,34-461,42]	[0,0195-1,0000]	**[Faria et al.,2015]**
46	[P6,6,6,14] [Cl]	Commarin	[275,12-341,68]	[0,0156-1,0000]	**[Faria, et al.,2015]**
47	[P6,6,6,14] [Cl]	4-Hydroxycoumarin	[289,95-488,3]	[0,0496-1,0000]	**[Faria et al.,2015]**
48	[P6,6,6,14] [Cl]	Ibuprofène	[325,39-347,70]	[0,0827-1,0000]	**[Faria et al., 2015]**
49	[P6,6,6,14] [Cl]	Thym quinone	[292,57-316,70]	[0,0874-1,0000]	**[Faria et al.,2015]**

Les propriétés des médicaments sont obtenues à partir du logiciel *(ChemDraw Professional 15.0).*et les propriétes des liquides ioniques sont calculé de la façon de J. O. Valderrama and R.E. Rojas, IECR (2012), sont mentionné respective dans les tableaux **III.4** et **III.5** ci-après.

Tableau III.4. Propriétés des médicaments

N°	Nom de médicament	Nom chimique	Formule chimique	Tf	Tc	Pc
1	Coumarine	2H-chromen-2-one		298,42 [K]	817,68 [K]	39,71 [Bar]
3	4-Hydroxy-coumarine	4-hydroxy-2H-chromen-2-one		371,76 [K]	840,48 [K]	43,86 [Bar]
4	Ibuprofène	2-(4-isobutyl phényl) propénoïque acide		405,31 [K]	789,46 [K]	23,91 [Bar]
5	Isoniazide	Isonicotinohydrazide		504,31 [K]	894,11 [K]	59,63 [Bar]
6	N-acétyle-L cystéine	Acetyl-L-cystéine		493,88 [K]	893,06 [K]	49,11 [Bar]
7	Pyrazine-Carboxamide	Pyrazine-2-carboxamide		448,3 [K]	844,28 [K]	64,52 [Bar]
8	Thymoquinone	2-isopropyl-5-methylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione		361,58 [K]	768,55 [K]	30,19 [Bar]

La lecture de ce tableau nous permet de faire les remarques suivantes :

- **Les 4-Hydroxycoumarines** sont des dérivées de la coumarine.

- **La thymoquinone** se trouve dans les herbes et les épices.

- **L'ibuprofène** substance active analgésique et antiinflammatoire.

- **La pyrazinamide** et l'isoniacide sont utilisés dans le traitement de la tuberculose.

- **La N-acétylcystéine ou acétylcystéine** est un acide aminé non essentiel,

Tableau III.5 propriétés des liquides ioniques

N°	Cation	Anion	Nom	TCIL	PCIL
1	[C4mim]	[NTf2]	1-Butyl-3-methylimidazolium bis (trifluoro methyl sulfonyl) amide	1269,9	27,6
2	[C4mim]	[OTf]	1-Butyl-3-methylimidazolium trifluoro methane sulfonate	1023,5	29,47
3	[C4mim]	[BF4]	1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoro borate	643,2	20,38
4	[C4mim]	[PF6]	1-Butyl-3-methylimidazolium hexafluoro phosphate	719,4	17,28
5	[C10mim]	[NTf2]	1-Decyl-3-methylimidazolium bis (trifluoro methy lsulfonyl) amide	1345,1	18,7
6	[C10mim]	[OTf]	1-Decyl-3-methylimidazolium trifluoro methane sulfonate	1380,44	22,90
7	[C2mim]	[NTf2]	1-ethyl-3-methylimidazolium bis (trifluoro methyl sulfonyl) amide	1249,3	32,65
8	[C2mim]	[OTf]	1-ethyl-3-methylimidazolium trifluoro methane sulfonate	992,3	35,84
9	[C6mim]	[NTf2]	1-hexyl-3-methyl imidazolium bis (trifluoro methyl sulfonyl) amide	1292,8	23,89
10	[C8mim]	[NTf2]	1-methyl-3-octylimidazolium bis (trifluoro methyl sulfonyl) amide	1317,8	20,98
11	[C8mim]	[OTf]	1-methyl-3-octylimidazolium Trifluoro methane sulfonate	1088,7	21,6
12	[BA]	[NO3]	(Benzyle) dimethyl alkyl ammonium nitrate	1117,51	12,77
13	[DDA]	[NO3]	Didecyl-dimethyl ammonium nitrate	1230,23	9,49
14	[C2]	[NTF2]	Éthyle (2-hydroxyethyl) dimethyl ammonium bis (trifluo methyl sulfonyl) amide	1089,62	28,40
15	[P6,6,6,14]	[NTf2]	Trihexyl (tetradecyl) phosphonium bis [(trifluoro methyl) sulfonyl] amide	1558,01	8,75
16	[P6,6,6,14]	[Cl]	Trihexyl (tetradecyl) phosphonium chloride	1192,35	8,17

Un grand nombre des documents des dernières années nous ont permis d'établir les données et de les mettre dans le contexte de notre étude.

III.2.2.2 Critères statistiques

Notre objectif est d'améliorer la précision de la performance corrélative de la solubilité des médicaments dans les ILs.Pour cela nous avons élaboré une fonction MATALAB pour calculer 15 valeurs statistiques et 3 types d'erreur pour les ensembles d'apprentissage de test et global.

Ces échantillons doivent être représentatifs pour que garantir la qualité du modèle. Les formules et significations de ces critères de validité du modèle sont décrites ci-dessous.

$$\mathrm{EQM} = \frac{1}{\mathrm{N}}\sum_{i-1}^{N}(\mathrm{y_i^{exp}} _ y_i^{cal})^2 \qquad (III.1)$$

$$\mathrm{EAM} = \frac{1}{N}\sum_{i-1}^{N}\left|(\mathrm{y_i^{exp}} _ \mathrm{y_i^{cal}}\right| \qquad (III.2)$$

$$EQMR = \frac{1}{\mathrm{N}}\sum_{i-1}^{N}\left(\frac{\mathrm{y_i^{exp}} - \mathrm{y_i^{cal}}}{\mathrm{y_i^{exp}}}\right)^2 \qquad (III.3)$$

$$ERAM\% = 100 \times \frac{1}{N}\sum_{i-1}^{N}\left|\frac{\mathrm{y_i^{exp}} _ \mathrm{y_i^{cal}}}{\mathrm{y_i^{exp}}}\right| \qquad (III.4)$$

$$ER\% = 100 \times \left|\frac{\mathrm{y_i^{exp}} _ \mathrm{y_i^{cal}}}{\mathrm{y_i^{exp}}}\right| \qquad (III.5)$$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{\mathrm{i-1}}^{\mathrm{N}}\left(\mathrm{y_i^{exp}} - \overline{y_i^{cal}}\right)^2}{\sum_{\mathrm{i-1}}^{\mathrm{N}}\left(\mathrm{y_i^{exp}} - \overline{y^{exp}}\right)^2} \qquad (III.6)$$

$$R = \frac{\sum_{\mathrm{i-1}}^{\mathrm{N}}\left(\mathrm{y_i^{exp}} - \mathrm{y^{exp}}\right) \mathrm{x}\left(\mathrm{y_i^{cal}} - \overline{\mathrm{y^{cal}}}\right)}{\int\sum_{\mathrm{i-1}}^{\mathrm{N}}\left(\mathrm{y_i^{exp}} - \overline{\mathrm{y^{exp}}}\right)^2 \mathrm{x} \int\sum_{\mathrm{i-1}}^{\mathrm{N}}\left(\mathrm{y_i^{cal}} - \mathrm{y^{cal}}\right)^2} \qquad (III.7)$$

$$B_f = 10^{\left(\frac{\sum_{i=1}^{N}\log\frac{y_i^{cal}}{y_i^{exp}}}{N}\right)} \qquad III.8$$

Un accord parfait entre les valeurs observées et les valeurs prédites donnerait un B_f de 1. Une valeur supérieure à 1 indiquerait que, en moyenne, les prédictions étaient plus grandes que les valeurs observées et représenteraient un modèle à sécurité intrinsèque. Une valeur inférieure à 1 indiquerait un modèle à sécurité intrinsèque où, en moyenne, les prévisions étaient plus courtes que celles observées. Le B_f est maintenant largement utilisé comme mesure de la performance du modèle et constitue un critère commun pour la comparaison de différents modèles. Dans le calcul du B_f, les prédictions sur (+) et sous (-) peuvent s'annuler. Ils ne montrent donc pas les erreurs absolues dans le modèle. Ceci peut être réalisé en utilisant le facteur de précision (A_f)

Ceci est basé sur une équation similaire à III.9 mais ignore si la différence entre la valeur prédite et la valeur observée est positive ou négative :

$$A_f = 10^{\left(\frac{\sum_{i=1}^{N}\left|\log\frac{y_i^{cal}}{y_i^{exp}}\right|}{N}\right)} \qquad III.9$$

Toutes les différences étant désormais positives, la valeur de A_f sera toujours égale à (si l'accord est parfait) ou supérieure à 1. Une précision de 1,5 signifie qu'en moyenne, la valeur prédite est différente de 50% (plus petite ou plus grande) de la valeur observée. Où N est le nombre de points de données (paires d'entrée et de sortie), y^{exp} est la valeur des ensembles de données expérimentales au point d'échantillonnage i, y_i^{cal} est la $i^{ème}$ valeur des jeux de données prédites par le modèle et c'est la moyenne des données expérimentales et prédites utilisant le modèle, sont définies respectivement comme suit :

$$\overline{y^{exp}} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} y_i^{exp} \qquad III.10$$

$$\overline{y^{cal}} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} y_i^{cal} \qquad III.11$$

- **Facteur de biais Bf :**

Bon modèle Bf =0.9 – 1.05

Modèle acceptable Bf = 0.7 – 0.9

Utiliser avec précaution Bf = 1.06 – 1.15

Modèle inacceptable Bf< 0.7 et Bf> 1.15

En outre, les critères suggérés par les chercheurs ont été utilisés pour assurer une plus grande validité des modèles développés. Ces critères statistiques sont donnés comme suit :

$$K = \frac{\sum y_i^{exp} y_i^{cal}}{\sum (y_i^{cal})^2} \qquad III.12$$

$$K' = \frac{\sum y_i^{exp} y_i^{cal}}{\sum (y_i^{exp})^2} \qquad III.13$$

Avec : 0.85≤k≤1.15 ; 0.85≤k'≤1.15 comme critères d'acceptabilité.

$$R^2{}_{\circ} = \frac{\sum (y_i^{cal} - K y_i^{cal})^2}{\sum (y_i^{cal} - \overline{y_i^{cal}})^2} \qquad III.14$$

$$R'^2{}_{\circ} = 1 - \frac{\sum (y_i^{exp} - K' y_i^{exp})^2}{\sum (y_i^{exp} - \overline{y^{exp}})^2} \qquad III.15$$

$$M = \frac{R^2 - R_{\circ}{}^2}{R^2} \leq 0.1 \qquad III.16$$

$$N = \frac{R^2 - R'_{\circ}{}^2}{R^2} \leq 0.1 \qquad III.17$$

$$R_m^2 = R^2 \times \left(1 - \sqrt{|R^2 - R^2{}_{\circ}|}\right) \geq 0.5 \qquad III.18$$

Dans ce paragraphe, les métriques Q2 analysées sont brièvement présentées. Les trois Premiers indicateurs (QF12 et QF22 et QF32) sont définis comme suit :

$$Q_{F1}^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{n_{out}} (y_i - \hat{y}_{\underline{i}})^2}{\sum_{i=1}^{n_{out}} (y_i - \bar{y}_{TR})} \qquad III.19$$

$$Q_{F2}^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{n_{out}} (y_i - \hat{y}_{\underline{i}})^2}{\sum_{i=1}^{n_{out}} (y_i - \bar{y}_{out})} \qquad III.20$$

$$Q_{F3}^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{n_{out}} (y_i - \hat{y}_{\underline{i}})^2 / n_{out}}{\frac{\sum_{i=1}^{n_{TR}} (y_i - \bar{y}_{TR})}{n_{TR}}} \qquad III.21$$

- **Le coefficient de corrélation de concordance (CCC) :**

Le coefficient de corrélation de concordance (CCC) a été proposé pour évaluer la concordance de deux essais d'un test ou d'un instrument en termes de validité et de répétabilité de la méthode. Plus tard, le coefficient de corrélation de concordance CCC a été introduit pour évaluer la capacité de prédiction des modèles de régression. En particulier, le coefficient de corrélation de concordance, appelé ici Q_{2ccc}, est défini comme suit :

$$Q_{ccc}^2 = \frac{2.\sum_{i=1}^{n_{out}} (y_i - \overline{y}_{EXP}).(\hat{y}_{i/i} - \overline{y}_{CAL}}{\sum_{i=1}^{n_{OUT}} (y_i - \overline{y}_{EXP})^2 + \sum_{i=1}^{n_{OUT}} (\hat{y}_{\underline{i}} - y_{CAL})^2 + n_{OUT}.(\overline{y}_{EXP} - \overline{y}_{CAL})^2} \qquad III.22$$

En supposant que les réponses expérimentales de l'ensemble externe sont désignées par X et que les réponses prédites par Y, Q_{2ccc} peuvent être exprimées comme suit :

$$Q_{ccc}^2 = \frac{2.S_{XY}}{S_{XX} + S_{YY} + (\overline{x} - \overline{y})^2} \qquad III.23$$

Où S_{XY}, S_{XX} et S_{YY} sont la covariance entre X et Y et leurs variances, respectivement la métrique Rm, appelée ici Q_{2Rm}, a été proposée pour évaluer la capacité prédictive des modèles QSAR par régression. En supposant toujours que les réponses expérimentales et prédites de l'ensemble externe sont respectivement notées X et Y, Q_{2Rm} est défini comme suit **[soleimani et al, 2017]**

$$Q_{Rm}^2 = \frac{1}{2}.[R^2.(1 - \sqrt{R^2 - R_{0.XY}^2})] = R^2.\left[1 - \frac{\sqrt{R_2 - R_{0.XY}^2} + \sqrt{R^2 - R_{0.XY}^2}}{2}\right] \qquad III.24$$

III.3 Résultats et interprétations

III.3.1 Modélisation par RNA

Le choix de l'algorithme d'apprentissage est crucial. Après une recherche bibliographique, nous avons adopté pour l'expérimentation a l'aide de l'algorithme d'apprentissage de retro-propagation de Levenberg-Marquardt (trainlm), l'algorithme de la régularisation Bayisienne (trainbr), et les deux fonctions d'activation (tansig et logsig).

Les données de la littérature précise que l'algorithme de Levenberg-Macquardt (trainlm) réputé à cause de sa rapidité et la précision des résultats, est l'algorithme d'apprentissage le plus rapide pour les réseaux de taille modérée. La Regularisation Bayesienne (trainbr) reduit la difficulté de déterminer l'architecture de réseau optimum. **[Smith et al., 2011]**

III.3.1.1 Développement du modèle

Nous avons élaboré un programme sous MATLAB 2018, et nous avons fait varier la fonction d'activation et l'algorithme d'apprentissage. Ainsi nous avons obtenu 4 combinaisons. L'évaluation du modèle est réalisée à l'aide d'outils statistiques et graphiques. Et on a choisie la combainaion qui a les meilleur résultats les tableaux III.6 et III.7 ci-après résument respectivement le calcul des différents critères statistiques et les différentes erreurs pour la topologie du modèle RNA<<trainbr logsig>>, les resultats des autres trois combainaison se trouve sur l'annexe N°1)

Tableau III.6: Critères statistiques des modèles du RNA optimal

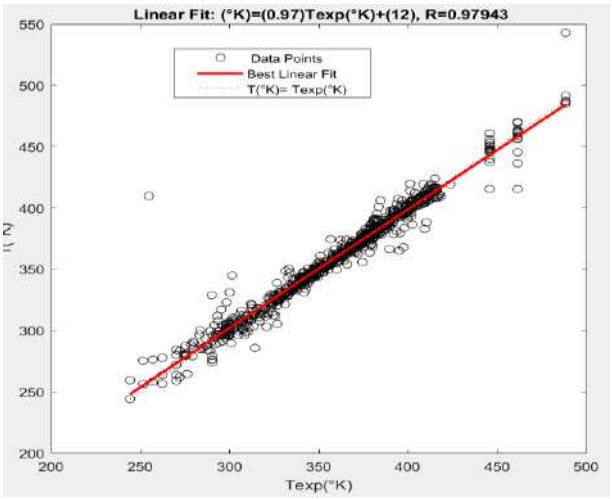
	Algorithme d'apprantissage		Trainbr
	Fonction d'activation		Logsig
	Nombre de neurones cachés		14
Critères statiques	Train	Test	Global
Q2F1	0.9793	0.8423	0.9592
Q2F2	0.9793	0.8420	0.9592
Q2F3	0.9793	0.8459	0.9593
Q2CCC	0.9895	0.9197	0.9793
R2	0.9793	0.8420	0.9592
R	0.9896	0.9213	0.9592
K	1.0000	0.9925	0.9989
Kp	0.9997	1.0053	1.0005
R20	1.0000	0.9959	0.9999
R2Po	1.0000	0.9980	1.0000
M	-0.0212	-0.1828	-0.0425
N	-0.0211	-0.1854	-0.0426
Rm	0.8383	0.5116	0.7655
Af	1.0115	1.0203	1.0128
Bf	1.0002	1.0074	1.0013

Tableau III.7 : Différentes erreurs des modèles de RNA.optimal

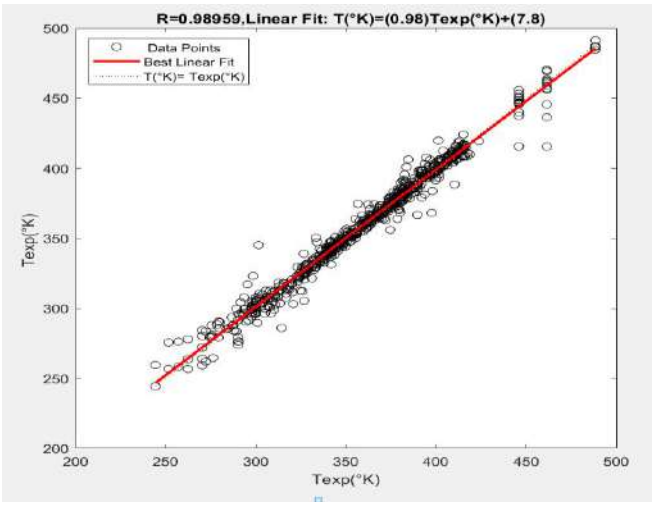
	Algorithme d'apprantissage		Trainbr
	Fonction d'activation		Logsig
	Nombre de neurones cachés		14
Erreurs	Train	Test	Global
ERAM%	1.1431	2.1364	1.2919
REQM	17.1966	6.3046	8.8372
EQM	295.7218	39.7478	78.0960

Nous notons que les critères statistiques vérifient les conditions d'acceptabilité. Nous signalons également que le modèle optimisé en utilisant l'algorithme d'apprentissage (trainbr) et la fonction d'activation (logsig) donne l'égerment les meilleures valeurs des critères statistiques et des erreurs.

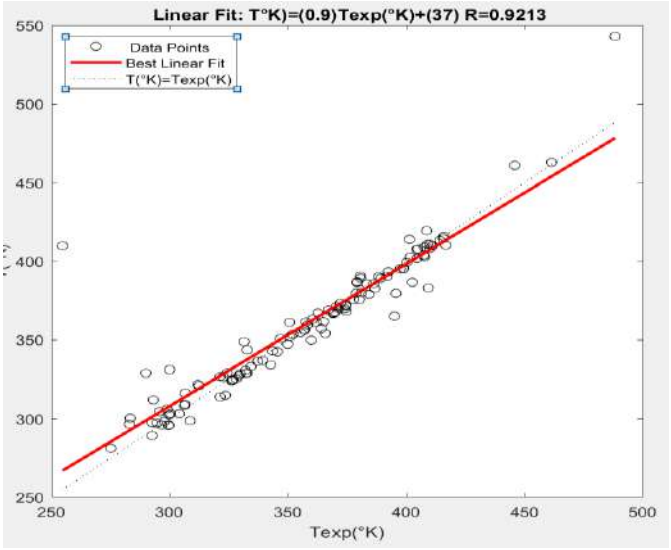
L'évaluation graphique est réalisée à l'aide de diagramme de dispersion (pour les ensembles d'apprentissage, de test, de validation et global), le diagramme de ER% et le diagramme de distribution de ER%, l'analyse de la figures III.1 montre respectivement le diagramme de changement de la température calculée en fonction de la température expérimentale. L'examen de ces diagrammes nous permet d'observer une dispersion serrée des points sur la première bissectrice et calculées, est concentré autour de la première bissectrice. Cette constatation du nuage de points atteste la concordance entre les valeurs calculées et les valeurs expérimentales. Cependant nous signalons la présence de quelques points légèrement éloignés qui seront élucidés par la suite à travers une analyse de diagnostic des points aberrants.



(a)



(b)



(c)

Figure III.1: Diagramme de changement de la température calcule en fonction de la température expérimental : (a) Base globale, (b) Ensemble d'apprentissage, (c) Ensemble du test par le modèle RNA « trainbr, logsig ».

Nous avons pour suivi nos observations par visualisations quantitative de la distribution des erreurs relatives nous avons choisi deux types de diagrammes. Le premier diagramme montre l'erreur relative en fonction de la température et le deuxième montre la distribution de cette erreur. La figure III.2, ainsi que la figure III.3, représent l'erreur relative en fonction de la température. La majorité des points sont situés autour de la ligne zéro. Notre appréciation quantitative de l'ER pour les quelques points aberrant nous a confirmer que la valeur ne dépasse pas 25%.

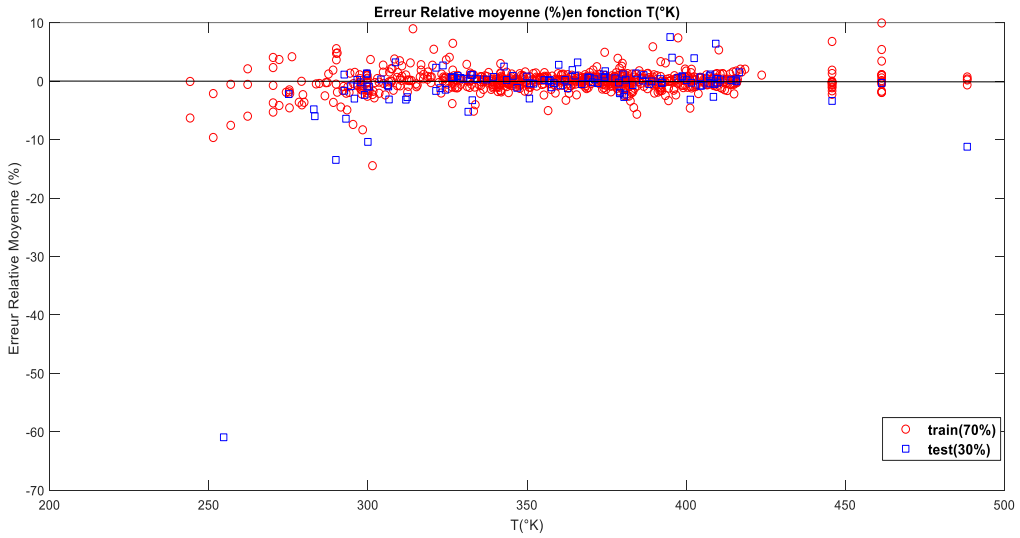


Figure III.2 : L'erreur relative (%) de la température par le modèle de RNA « Trainbr, logsig ».

Ces erreurs relatives sont bien définies dans les diagrammes de distribution d'[ER] % de la figure III.3.

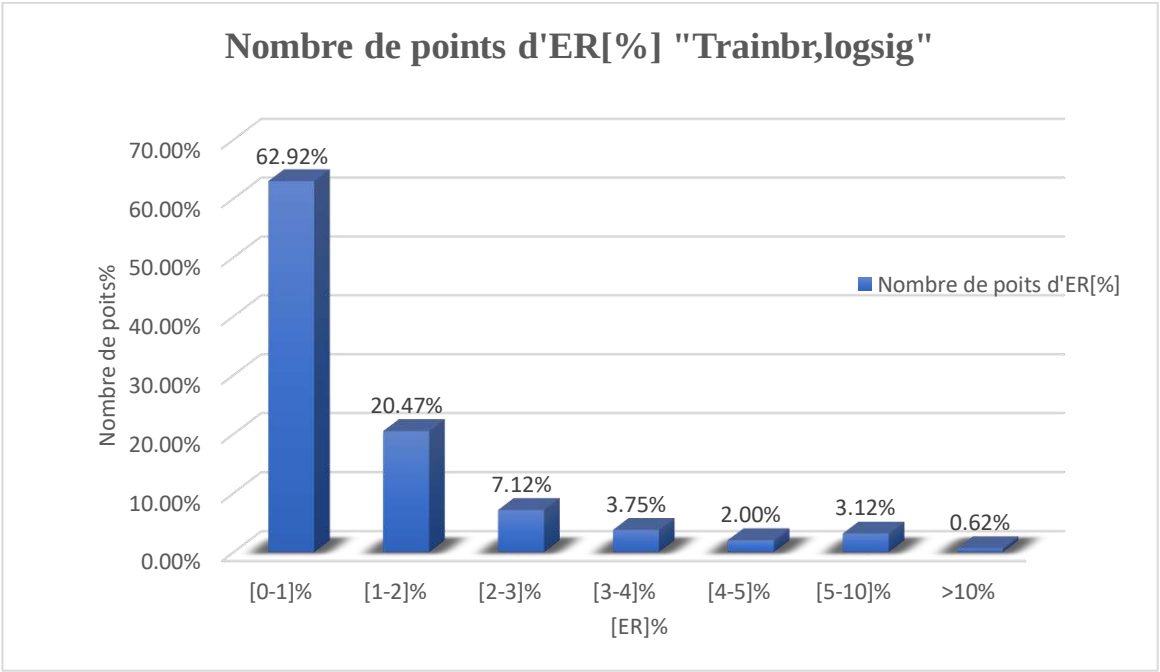


Figure III.3: Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle RNA « trainbr, logsig »

III.3.1.2 Analyse de sensibilité

Puisque notre meilleur résultat est obtenu pour la topologie <<trainbr-logsig>>. Pour déterminer l'importance et la sensibilité des variables d'entré nous adopté deux méthodes qui sont La méthode de poids (Connection Weights) et la méthode de Garson. [**Gevrey et al., 2003**]

Les figures III.4 et III.5 montrent l'importance relative calculée par **la méthode de Garson.** Nous notons l'importance relative des variables les plus significatives sont (la solubilité des médicaments (X1) (la fraction molaire), et la température de fusion des médicaments (TCF) pour le modèle « trainbr, Logsig ». Les calculs par la méthode de Con-weight montre l'importance relative des variables les plus significatifes sont (la solubilité des médicaments (X1) (la fraction molaire), pour le modèle « Trainbr, Logsig ».

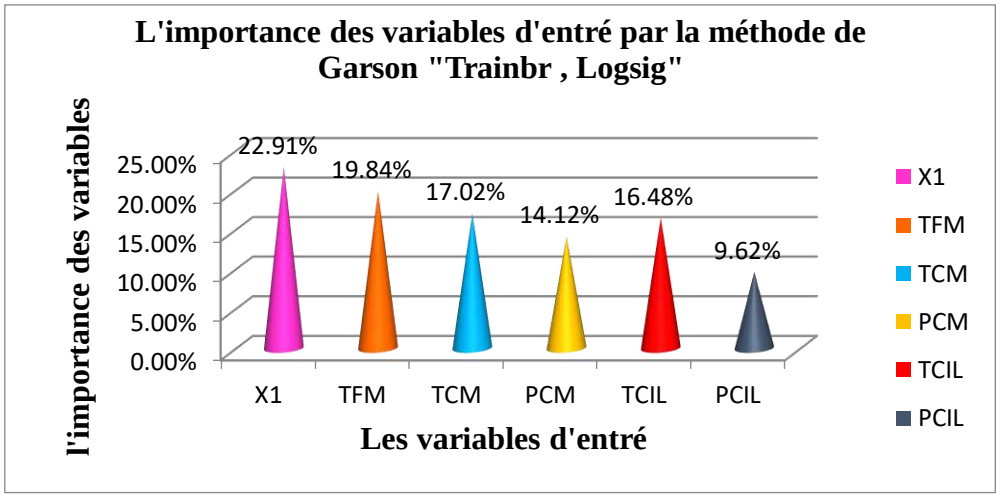


Figure III.4: L'importance relative des variables par la méthode de Garson du modèle RNA « Trainbr, logsig ».

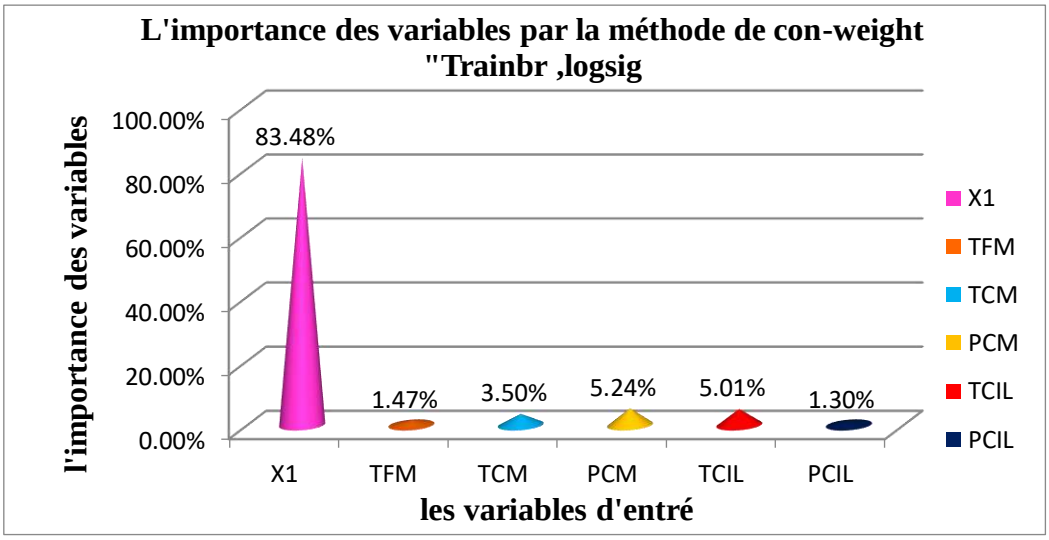


Figure III.5: L'importance relative des variables d'entré par la méthode de con weight du modèle RNA « Trainbr, logsig ».

III.3.2 Modélisation par SVM

Le développement du modèle SVM est réalisé par la fonction noyaux (Gaussian, Polynomial, RBF) de MATLAB, Elle vise à déterminer les valeurs optimales de la constante C **(boxConstraint)**, epsilon et le paramètre de la fonction noyaux (Kernel Scale) du modèle. Nous avons utilisé **SVM régression** de **MATLAB** et **l'algorithme Dragonfly** pour déterminer les paramètres optimaux du modèle SVM.Les paramètres optimisés du modèles SVM sont présentés dans le tableau III.8

III.3.2.1 Développement du modèle

Tableau III.8 : Les paramètres optimisés du modèle SVM

Fonction kernel	C	ε	σ	Nombre de vecteurs
Gaussian	1200	1.4189e+03	1	499
Polynomial	731,74	284.1036	2,76	364
RBF	901.4181	1.1333e+03	1	532

Les tableaux III.9 et III.10 résument respectivement le calcul des différents critères statistiques et les différentes erreurs de modèle SVM optimisé.

Tableau III. 9 : Critères statistiques des modèles du SVM

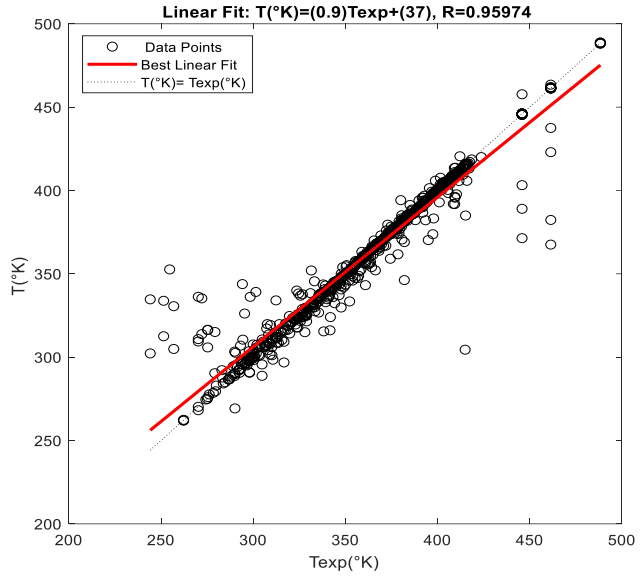
	Gaussian			Polynomial			RBF		
Critères statiques	Train	Test	Global	Train	Test	Global	Train	Test	Global
Q2F1	0.9262	0.9418	0.9307	0.8676	0.8591	0.8651	0.9116	0.9420	0.9205
Q2F2	0.9263	0.9417	0.9307	0.8676	0.8590	0.8651	0.9123	0.9415	0.9205
Q2F3	0.9262	0.9452	0.9319	0.8676	0.8666	0.8673	0.9116	0.9437	0.9212
Q2CCC	0.9607	0.9696	0.9633	0.9280	0.9207	0.9260	0.9525	0.9693	0.9576
R2	0.9262	0.9417	0.9307	0.8676	0.8590	0.8651	0.9116	0.9415	0.9205
R	0.9629	0.9708	0.9651	0.9316	0.9289	0.9305	0.9552	0.9705	0.9571
K	0.9988	0.9973	0.9983	1.0012	0.9959	0.9996	0.9999	1.0001	0.9999
Kp	1.0001	1.0019	1.0007	0,9968	1.0022	0.9984	0.9988	0.9991	0.9989
R20	0.9999	0.9994	0.9998	0.9999	0.9984	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
R2Po	1.0000	0.9998	1.0000	0.9993	0.9997	0.9998	0.9999	0.9999	0.9999
M	-0.0795	-0.0613	-0.0742	-0.1525	-0.1623	-0.1559	-0.0969	-0.0621	-0.0864
N	-0.0797	-0.0616	-0.0744	-0.1518	-0.1637	-0.1557	-0.0968	-0.0621	-0.0863
Rm	0.6748	0.7155	0.6860	0.5520	0.5383	0.5474	0.6406	0.7183	0.6609
Af	1.0130	1.0100	1.0121	1.0287	1.0292	1.0288	1.0131	1.0108	1.0124
Bf	1.0027	1.0073	1.0030	1.0003	1.0066	1.0022	1.0017	1.0000	1.0015

Tableau III.10 : Différentes erreurs du modèles SVM

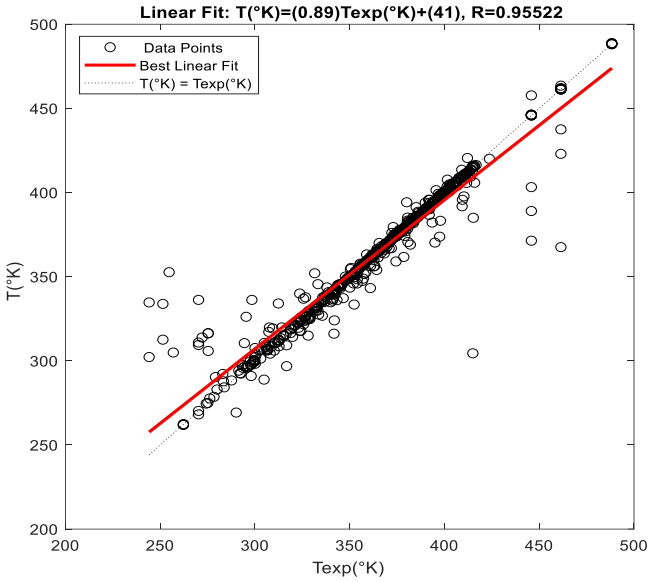
	Gaussian			Polynomial			RBF		
Erreur	Train	Test	Global	Train	Test	Global	Train	Test	Global
ERAM%	1.3271	1.0502	1.2441	2.8664	2.9577	2.8938	1.3330	1.1023	1.2638
REQM	11.9832	10.3298	11.5127	16.0402	16.1010	16.0585	13.0625	10.4253	12.3316
EQM	143.5970	106.7046	12.5431	257.2894	259.2411	257.8742	170.6287	108.6863	152.0692

Les figures III.6 et III.7 montrent les diagrammes de changement de la température calculés en fonction de la température expérimentale.

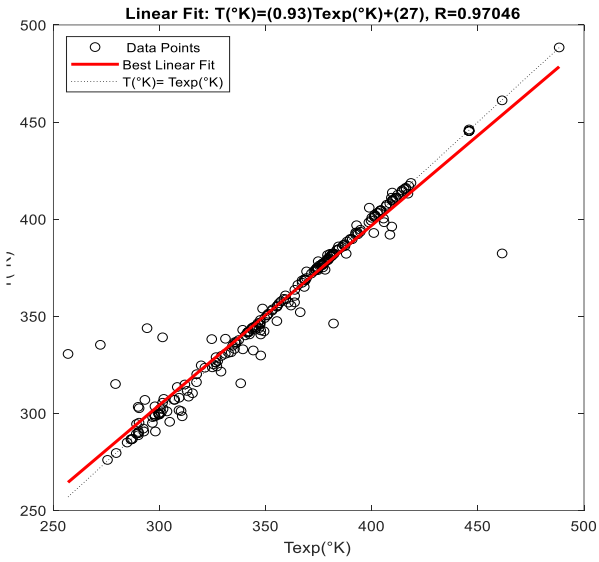
L'examen de ces diagrammes nous montrent d'une façon évidente la concordance entre les valeurs calculées et les valeurs expérimentales à travers une dispersion serrée des points sur la première bissectrice. Nous constatons aussi l'existence de quelques points éloignés qui peuvent être attribués à l'existence de points aberrants et la qualité de généralisation du modèle.



(a)

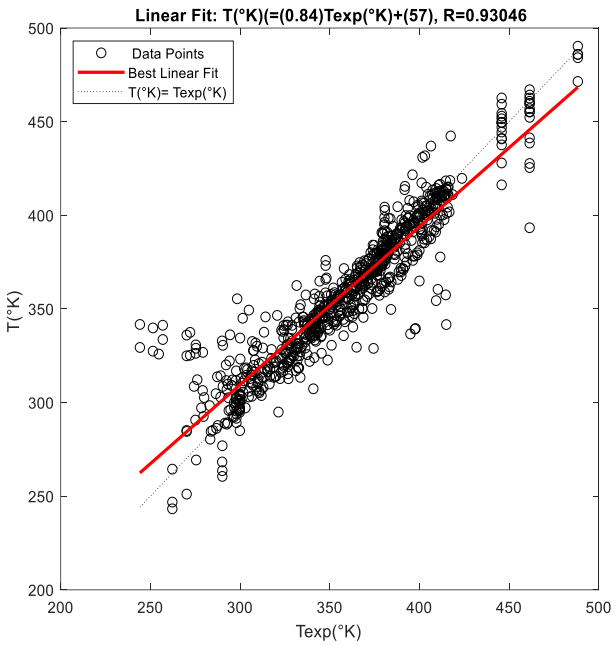


(b)

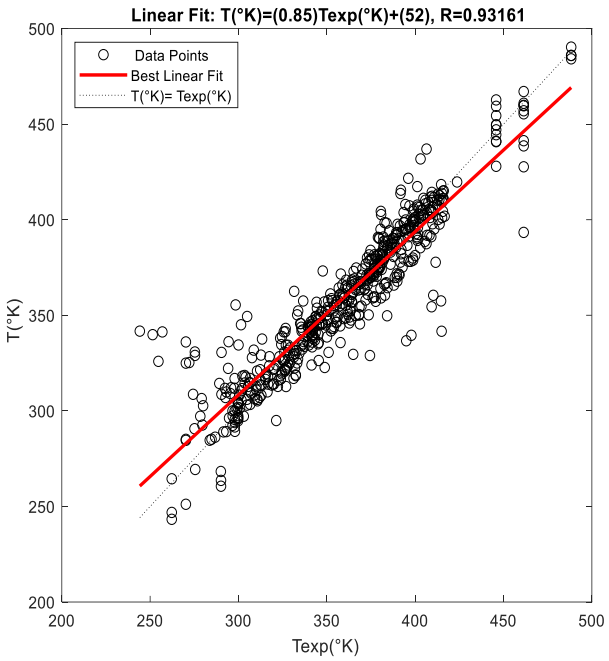


(c)

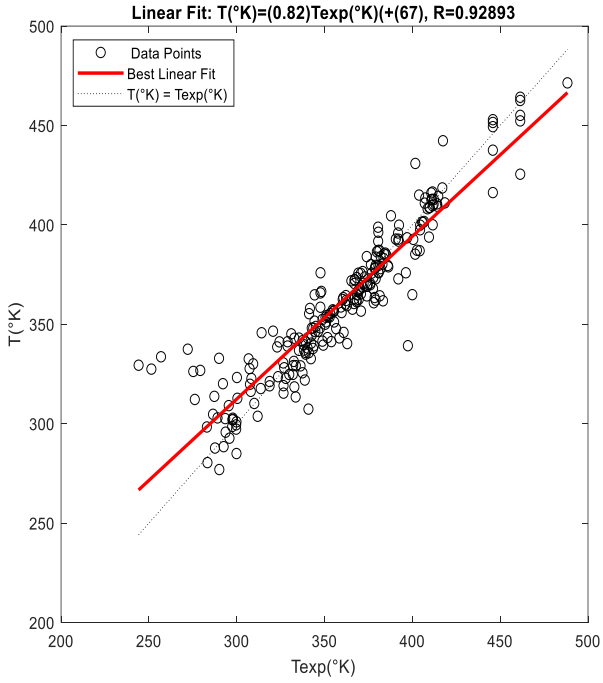
Figure III.6 : Diagramme de changement de la température calcule en fonction de la température expérimental : (a) Base globale, (b)Ensemble d'apprentissage, (c)Ensemble du test par le modèle SVM (RBF)



(a)



(b)



(c)

Figure III.7: Diagramme de changement de la température calcule en fonction de la température expérimental : (a) Base globale, (b) Ensemble d'apprentissage, (c) Ensemble du test par le modèle SVM(Polynomial)

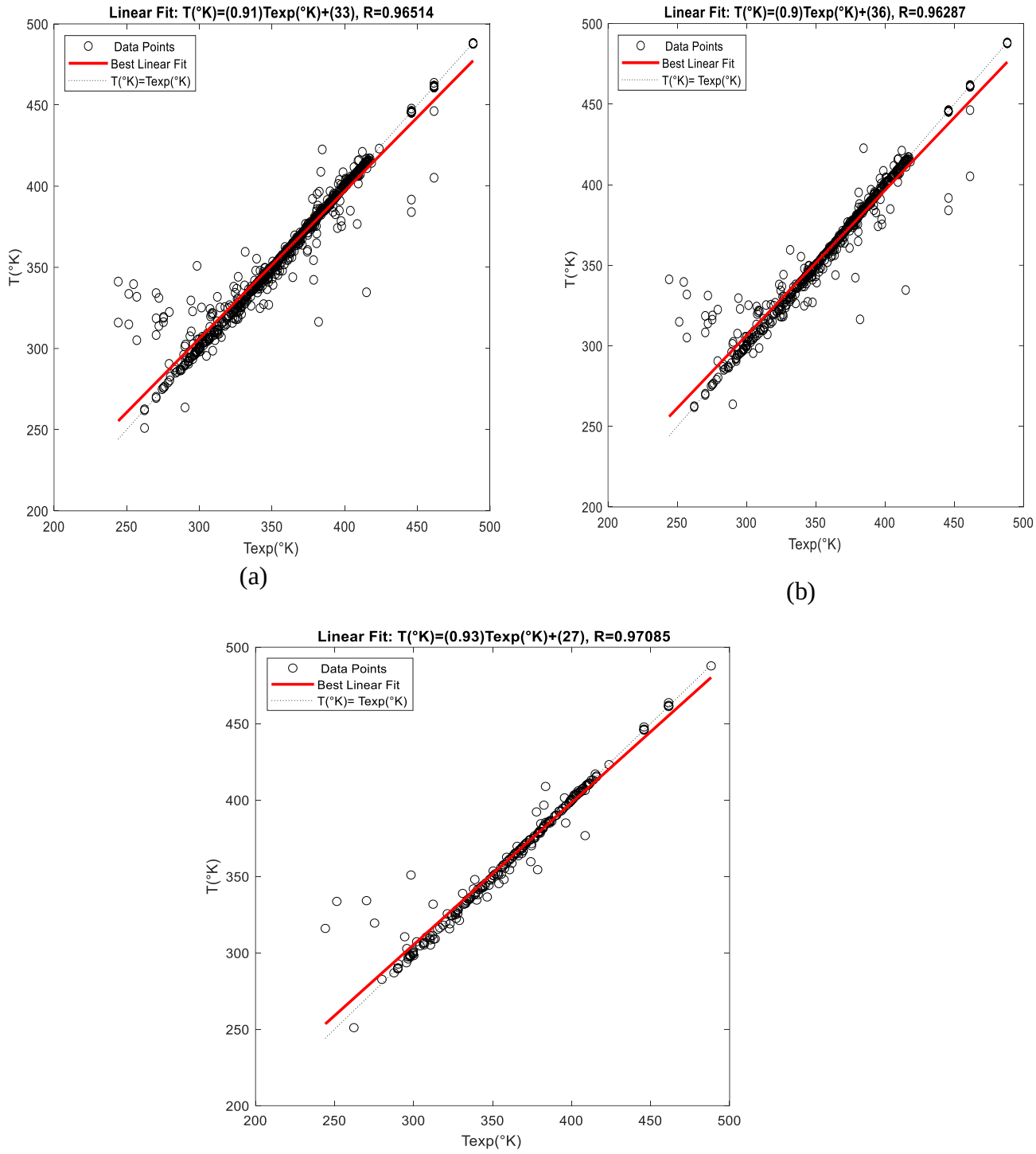


Figure III.8: Diagramme de changement de la température calcule en fonction de la température expérimental : (a) Base globale, (b)Ensemble d'apprentissage, (c)Ensemble du test par le modèle SVM(Gaussian)

Afin de visualiser quantitativement la distribution des erreurs relatives nous avons adoptés deux types de diagrammes. Le premier montre l'erreur relative en fonction de la température et le deuxième montre la distribution de cette erreur. Les figures III.9, III.10, et III.11 représentent

l'erreur relative en fonction de température. Les figures allant du n°III.12 au n°III.14 représentent la distribution des erreurs relatives.

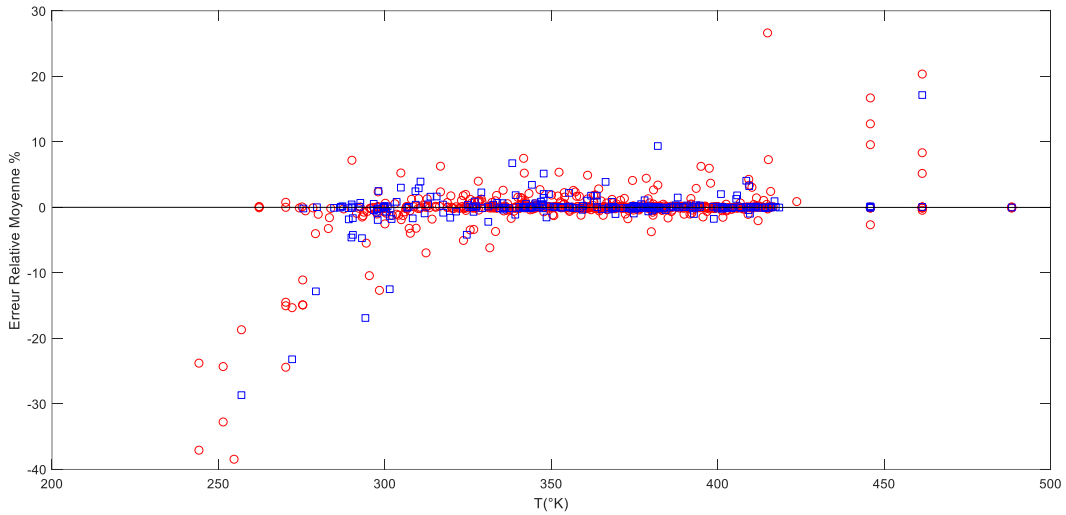


Figure III.9: L'erreur relative (%) de la température par le modèle de SVM. (RBF)

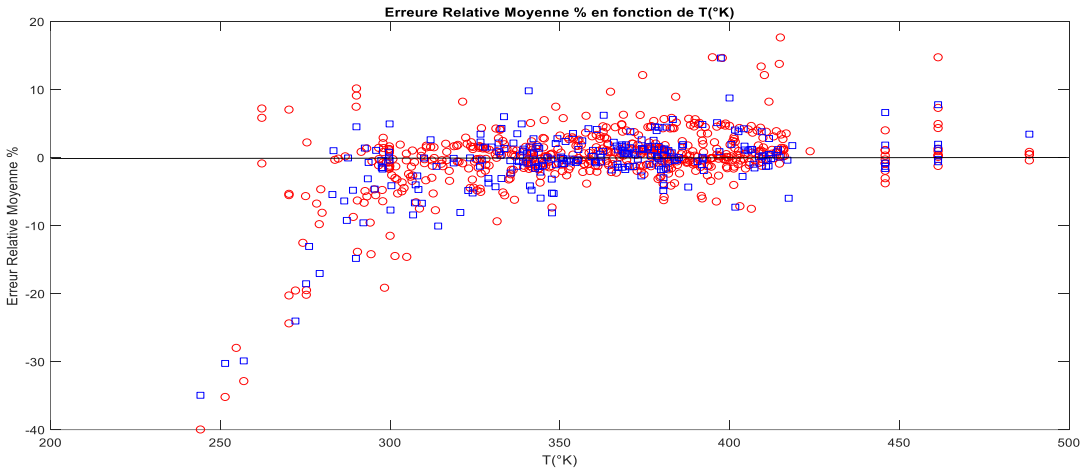


Figure III.10: L'erreur relative (%) de la température par le modèle de SVM. (Polynomial)

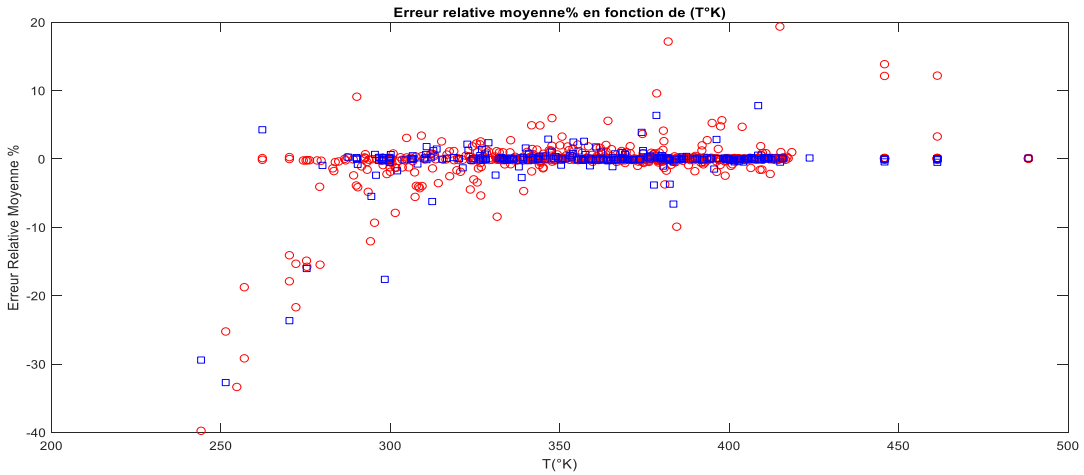


Figure III.11: L'erreur relative (%) de la température par le modèle de SVM. (Gaussian)

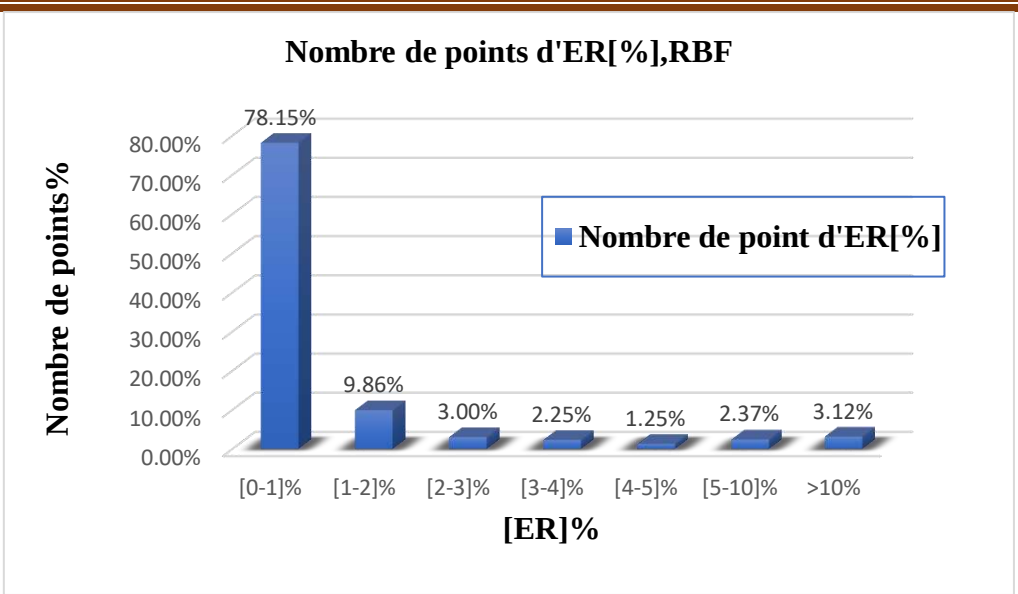


Figure III.12: Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle SVM(RBF).

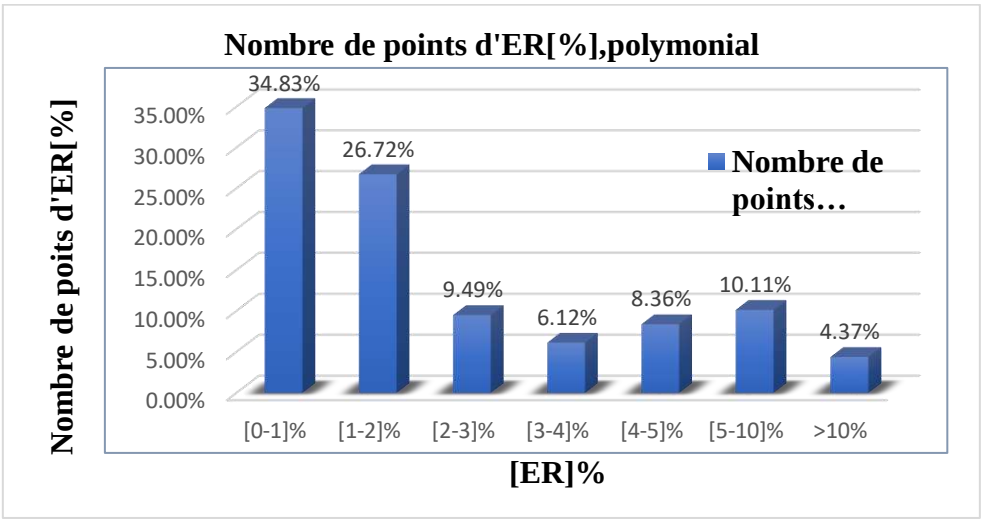


Figure III.13: Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle SVM(Polynomial).

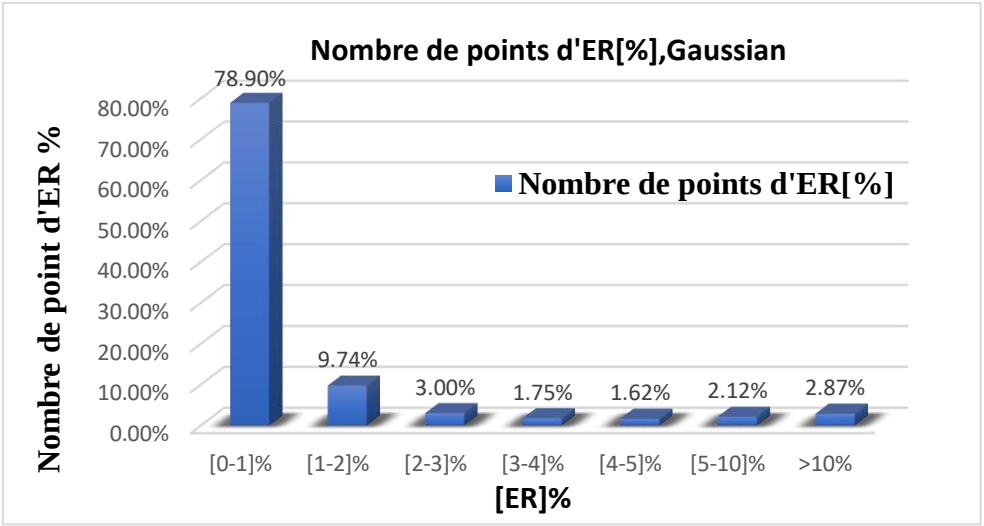


Figure III.14 : Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle SVM(Gaussian).

III.3.2.2 Analyse de sensibilité

Puisque notre meilleur résultat est obtenu pour les deux fonctions<<Gaussian et RBF>>, Donc pour calculer l'importance % et la sensibilité des variables d'entrés, L'entrée la plus pertinente peut être reconnue par le facteur de pertinence qui se situe dans la gamme de -1 à +1. Le facteur de pertinence(r) a été appliqué pour évaluer le degré d'influence de chaque paramètre. Les valeurs ont été calculées à l'aide de la formule suivante indiquée par l'équation suivante **[Olden et al., 2004] [Benimam et al., 2019]**

$$r_k = \frac{\sum_{i=1}^{n}(X_{K,i}-\bar{X}_K)(y_i-\bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n}(X_{k,i}-\bar{X}_K)^2 \sum_{i}^{n}(y_i-\bar{y})}} \quad k = 1,\ldots.,6 \qquad III.25$$

Où $X_{k,i}$ est l'i^{ème} valeur de l'entrée k, y_i est l'i^{ème} valeur de sortie, $\bar{X}_k$ est la valeur moyenne de l'entrée k, $\bar{y}$ est la valeur moyenne du paramètre de sortie, La valeur absolue de r_k a une relation directe sur la sortie comme on peut les voir sur les figures III.15 et III.16

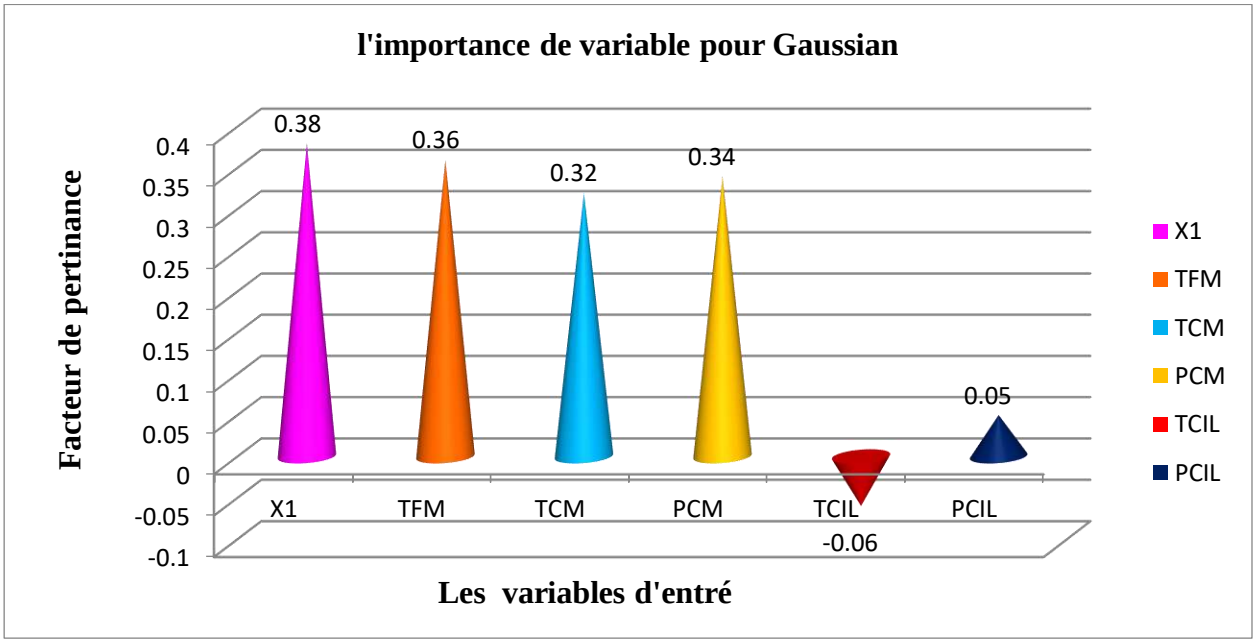


Figure III.15: L'importance relative des variables d'entré par la méthode de facteur de pertinence du modèle SVM (Gaussian)

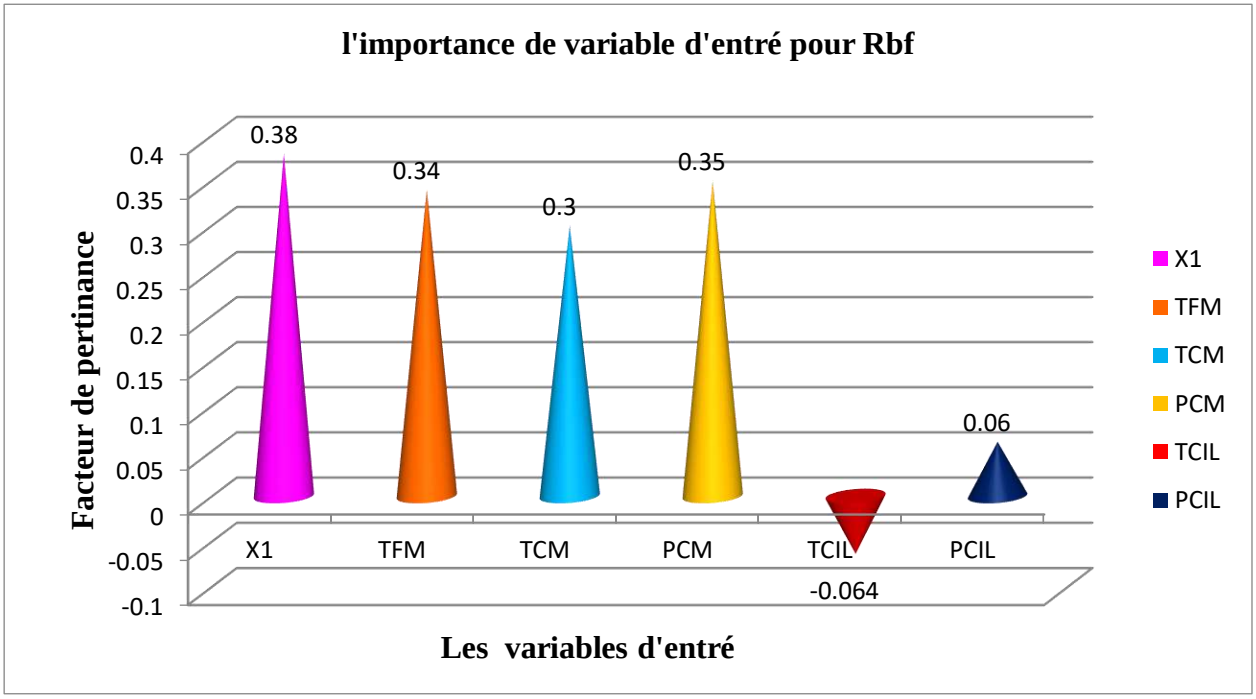


Figure III.16: L'importance relative des variables d'entré par la méthode de facteur de pertinence du modèle SVM (RBF)

L'analyse des figures III.15 et III.16 nous permet de constater que la température calculée montre une dépendance directe des variables (X1, TFM, TCM, PCM, PCIL) et une dépendance opposée de la variable (TCIL). De plus, **X1 est la variable d'entrées la plus pertinente avec un facteur de pertinence de 0.38** et **la variable PCIL est la moins pertinente avec un facteur de pertinence de 0.06.**

III.3.3 Modélisation par ANFIS

Dans cette étude, le système Takagi-Sugeno FIS est développé par une méthode de partitionnement sur grille. La fonction genfis a été choisie comme FIS initial pour l'apprentissage dans le programme MATLAB les fonctions d'appartenance (Membership Functions MF) linear **de type psigmf, trimf, pimf, trapmf, dsigmf, gbellmf et gaussmf** ont été utilisées dans la modélisation, les meilleurs résultats sont obtenus pour la **fonction gaussmf** Il est essentiel de former le FIS initial pour obtenir de meilleures performances. Dans cette étude, le FIS initial a été formée selon une méthode prédéfinie dans la boîte à outils de la logique floue MATLAB, appelée méthode hybride. Le tableau III.11 présente les paramètres détaillés pour l'entraînement du FIS principal (les resultats des autres fonctions se trouve sur annexe N°2).

III.3.3.1 Développement du modèle

Tableau III.11 : Détails des paramètres d'apprentissage du système d'inférence floue

Paramètre	**Description/Valeur**
Structure Flou	Type Sugeno
Nom	ANFIS
FIS initial pour l'apprentissage	Genfis
Fonctions d'appartenance des entrées	Gaussian curve membership function. (gaussmf,)
Fonctions d'appartenance de sortie	Linear
Nombre de Fonctions d'appartenance associées avec chaque sortie	2
Nombre d'entrées	6
Nombre de sorties	1
Méthode d'optimisation	Hybride (Moindre carrés et back propagation)
Nombre maximum d'époques d'apprentissage	50
Taille du pas initial	0.01
Taux de diminution de la taille des pas	0.9
Taux d'augmentation de taille de pas	1.1
Nombre de règles	64

(ANFIS)

L'évaluation du modèle est réalisée à l'aide d'outils statistiques et graphiques MATLAB. Les tableaux III.12 et III.13 résument respectivement le calcul des différents critères et les différentes erreurs du modèle ANFIS. Il est clair que tous les critères statistiques vérifient les conditions d'acceptabilité

Tableau III.12 : Critères statistiques du modèle ANFIS

	Gaussmf		
Critères statiques	Train	Test	Global
Q2F1	0.9651	0.8233	0.9285
Q2F2	0.9651	0.8233	0.9285
Q2F3	0.9651	0.8565	0.9325
Q2CCC	0.9822	0.9102	0.9636
R2	0.9651	0.8233	0.9285
R	0.9824	0.9104	0.9638
K	1.0000	1.0006	1.0002
Kp	0.9995	0.9972	0.9988
R20	1.0000	1.0000	1.0000
R2Po	1.0000	0.9994	0.9999
M	-0.0362	-0.2146	-0.0770
N	-0.0362	-0.2139	-0.0769
Rm	0.7848	0.4772	0.6803
Af	1.0154	1.0222	1.0174
Bf	1.0004	0.9989	0.9999

Tableau III.13 : Différentes erreurs par le modèle ANFIS

	Gaussmf		
Erreur	Train	Test	Global
ERAM%	1.5347	2.1698	1.7250
REQM	8.4102	17.0530	11.6906
EQM	70.7314	290.8040	136.6707

La figures III.17 montre le diagramme de changement de la température calculés en fonction de la température expérimentale. L'examen de ces diagrammes nous montrent d'une façon évidente la concordance entre les valeurs calculées et les valeurs expérimentales à travers une dispersion serrée des points sur la première bissectrice. Nous constatons aussi l'existence de peu de points éloignés qui peuvent être attribués à l'existence des points aberrants et la qualité de généralisation du modèle. Ces points seront élucidés par la suite à travers une analyse de diagnostic des points aberrants.

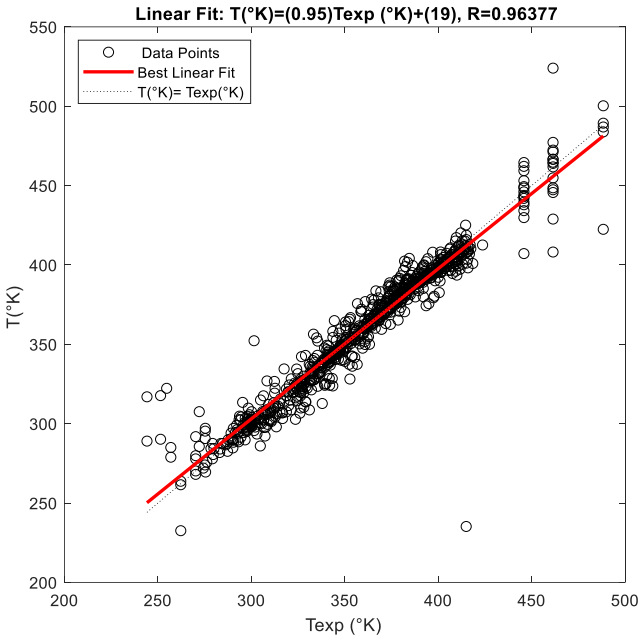


Figure III.17: Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimentale pour l'ensemble d'apprentissage, par le modèle ANFIS. (Gaussmf)

Afin de visualiser quantitativement la distribution des erreurs relatives nous avons adoptés deux types de diagrammes, le premier montre l'erreur relative en fonction de la température et le deuxième montre la distribution de cette erreur. La figure III.18 représent l'erreur relative en fonction de température. La figure III.19 montre la distribution de ces erreurs relatives.

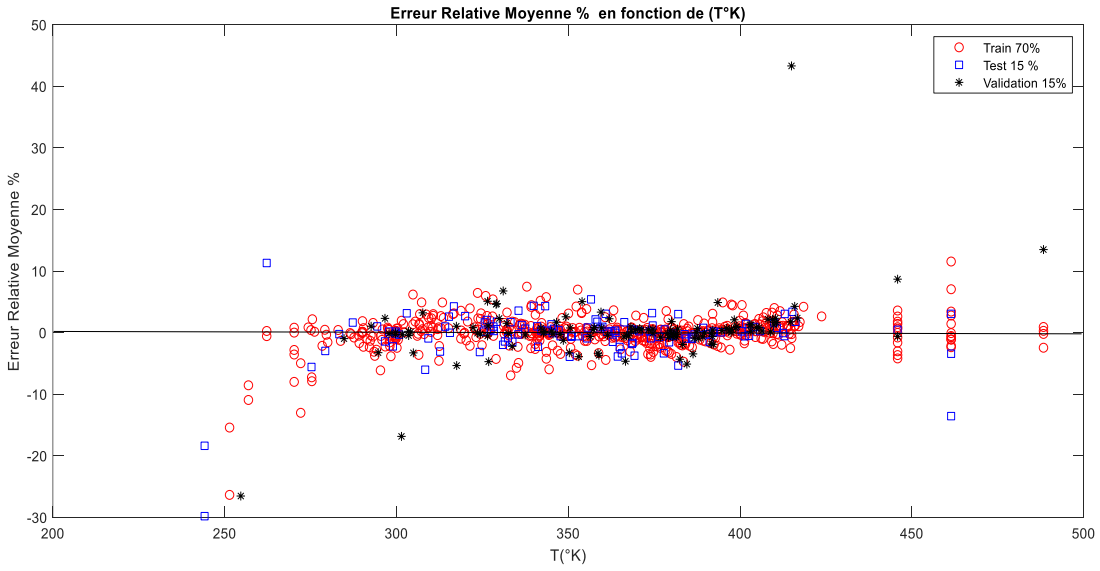


Figure III. 18: L'erreur relative (%) de la température par le modèle ANFIS. (Gaussmf)

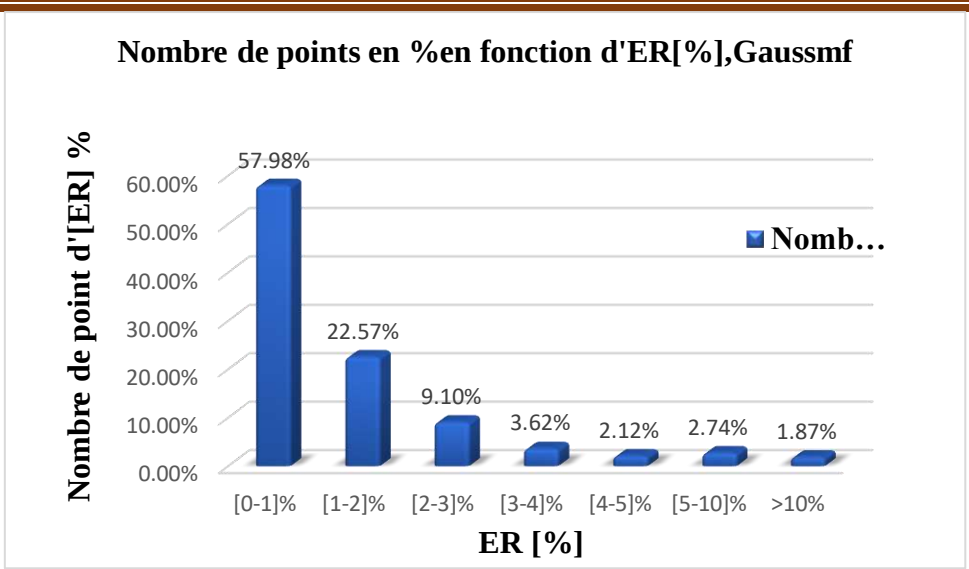


Figure III.19: Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle ANFIS (gaussmf).

III.3.3.2 Analyse de sensibilité

Puisque notre meilleure résltat est obtenu pour la fonction gaussmf donc on calcule le facteur de pertinance pour cette fonction

$$r_k = \frac{\sum_{i=1}^{n}(X_{K,i}-\bar{X}_K)(y_i-\bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n}(X_{k,i}-\bar{X}_K)^2 \sum_{i}^{n}(y_i-\bar{y})}} \quad k = 1,\ldots.,6$$

La figure III.20 montre les résultats de sensibilité pour Gaussmf. Nous signalons l'importance relative de variable la plus importante : la fraction molaire de médicament (solubilité de médicaments X1)

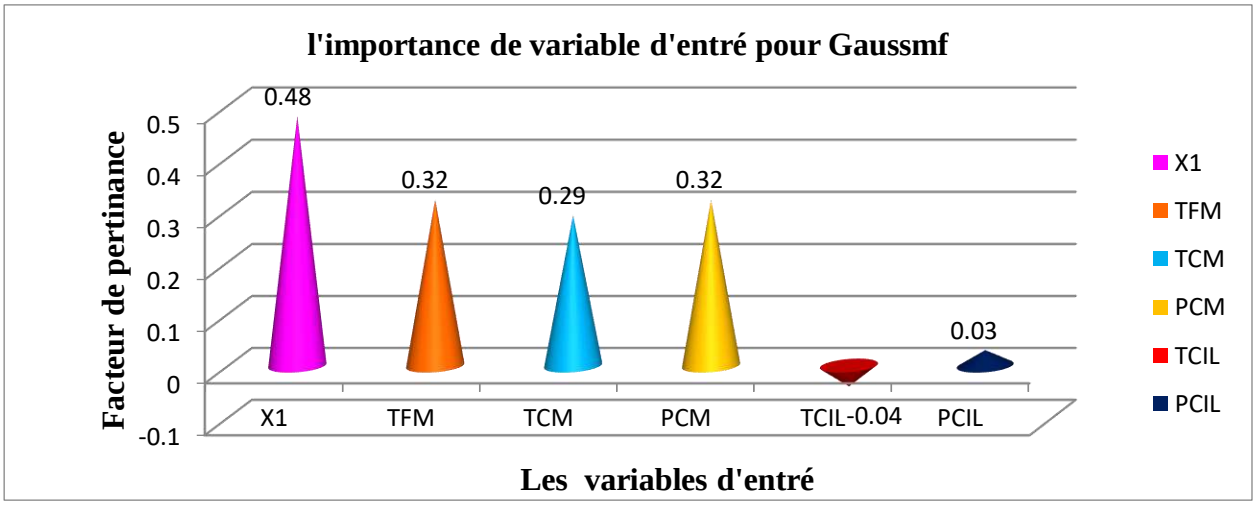


Figure III.20: L'importance relative des variables d'entré par la méthode de facteur de pertinence du modèle ANFIS (Gaussmf)

Comme on peut le voir sur la figure III.20 la température calculée montre une dépendance directe des variables (X1, TFM, TCM, PCM, PCIL) et une dépendance opposée de (TCIL). De

plus, **X1 la variable d'entrées la plus pertinente avec un facteur de pertinence de 0.48** et **PCIL et la moins pertinente avec un facteur de pertinence de 0.03.**

III.4 Domaine d'applicabilité

Les figures précédentes attestent qu'il y a des points de données relativement éloignés de la ligne bissectrice. Cette observation nous conduit à réaliser un diagnostic des données potentiellement suspectes. Les points de données éloignés de la tendance générale de la majorité des points de données sont appelés valeurs aberrantes. Dans cette étude, la technique du levier mathématique est utilisée pour détecter les valeurs aberrantes, où les valeurs résiduelles et une matrice **Hat** sont utilisées. Mohammadi et al [**Benimam et al., 2020]** ont donné un chemin détaillé pour la création des valeurs Hat et les principales étapes sont les suivants :

$$H = X(X^t X)^{-1} X^T \qquad (III.26)$$

où X désigne la matrice d'observation expérimentale d'entrée(m × n), m est le nombre d'observations et n est le nombre des paramètres d'entrée du modèle. Les valeurs Hat sont déduites directement à partir de la diagonale de la matrice H créée par l'équation :

$$Hat = Diagonal\ de(H) \qquad (III.27)$$

Le diagramme de William qui représente les résidus normalisés en fonction du''Leverage''levier (Hat) peut détecter graphiquement les valeurs aberrantes. Dans ce travaille modèle SVM(Gaussian), ayant une meilleure capacité prédictive que les systèmes ANFIS, RNA et a été choisi pour l'analyse de détection des valeurs potentiellement suspectes. La figure III.21 montre le graphique de William établit à partir des résultats du modèle de SVM(Gaussian).Dans ce graphique, le levier critique (H*) (seuil) est généralement fixé à la valeur donnée par l'équation suivante:

$$H^* = \frac{3(n+1)}{m} = \frac{3(6+1)}{801} = 0.0262 \qquad III.28$$

Ou m et n représentent respectivement le nombre d'échantillons et les paramètres (variables d'entrée) du modèle.

Les résidus normalisés sont calculés à partir des données de la température expérimentale et celle calculée par la modèle

$$(R_Norm)_i = \frac{(T^{exp} - T)}{\sqrt{var(T^{exp} - T)}} \qquad III.29$$

Le résidu normalisé égal à trois est normalement considéré comme une valeur ''seuil''pour accepter les points de données dans les écarts types compris sur une plage de ± 3 par rapport à la

moyenne (pour couvrir 99% des données normalement distribuées). Si la majorité des points de données se situent dans les plages de $0 \leq Hat \leq H^*$ et de $-3 \leq R_Norm \leq 3$, cela indique que le développement du modèle et ses prédictions sont effectués dans le domaine d'applicabilité, ce qui conduit à un modèle statistiquement valide. Ainsi on peut affirmer qu'il existe des points ''Good High Leverage'' dans le domaine de $0 \leq Hat \leq H^*$ et $-3 \leq R_Norm \leq 3$. Les points situés dans la plage de $R_Norm < -3$ ou $R_Norm > 3$ (qu'ils soient plus grands ou plus petits que la valeur H^*) sont désignés comme points aberrants du modèle ou comme points ''Bad High Leverage'' **[Benimam et al., 2019]**

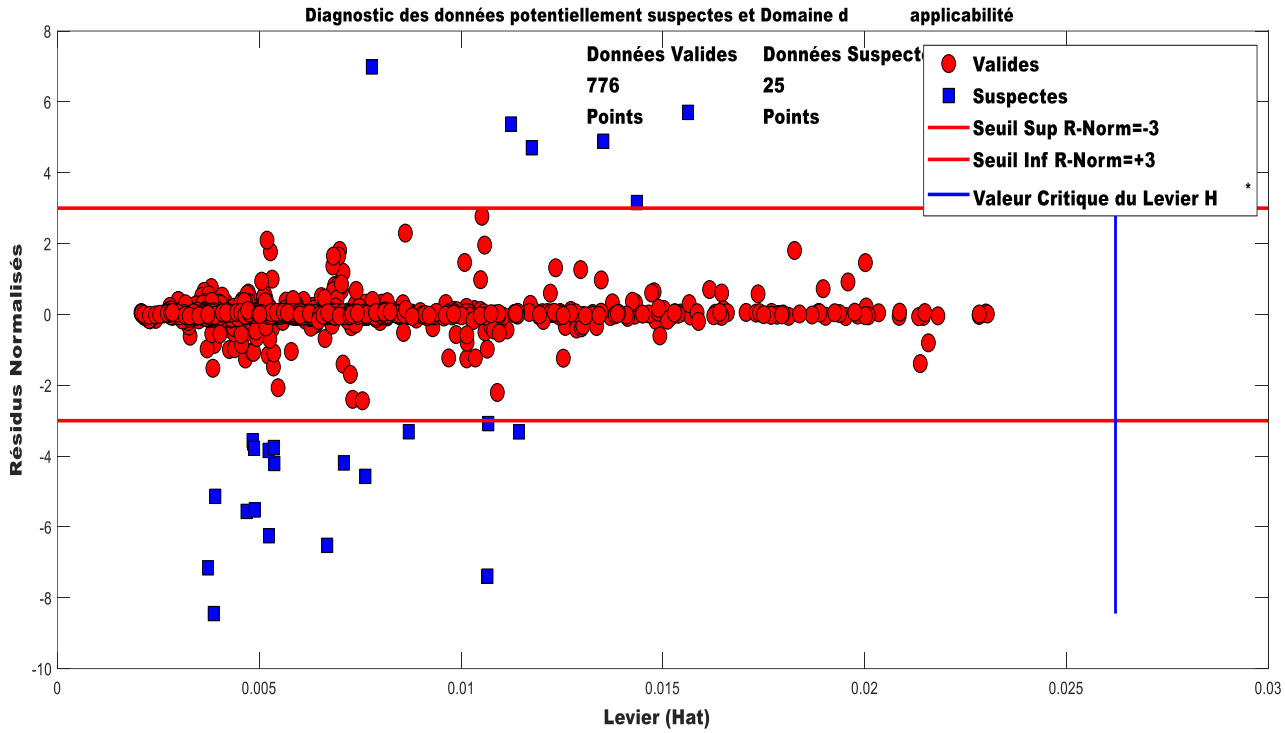


Figure III.21 : Diagnostic des données potentiellement suspectes et domaine d'applicabilité du modèle.

Comme le montre la figure III.21, on remarque l'existence de 25 points aberrants sur les 801 points de la base de données. Ceci confirme donc les constatations faites lors des interprétations des diagrammes de dispersion et les diagrammes de l'erreur relative.

III.4.1 Comparaison des résultats des modèles optimisés

Afin de visualiser les résultats de modélisation par les méthodes d'intelligence computationnelle, considérées toutes comme acceptables, on termine ce chapitre par un récapitulatif de comparaison. La figure III.22 montre une comparaison de l'ERAM% obtenue par les différents modèles.

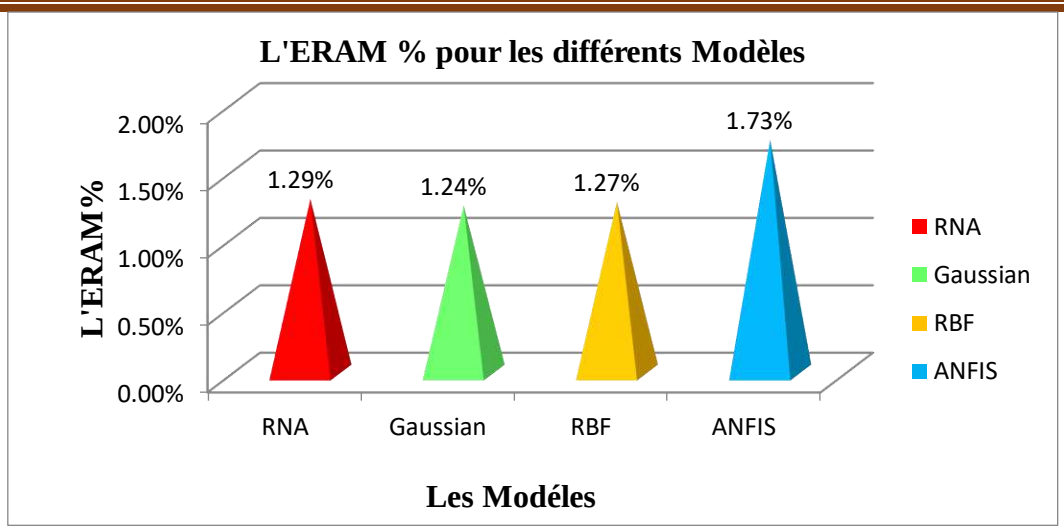


Figure III.22 : Comparaison des ERAM% globales.

La comparaison de la capacité de généralisation et la tendance de sur-apprentissage des différents modèles sont illustrées par les figures de distribution de l'ER des ensembles d'apprentissage, de test et de train sur les figures allant du numéro III.23 au numéro III.25 Ces figures montrent que le modèle ANFIS possède la capacité de généralisation la plus faible et la tendance de sur-apprentissage la plus élevé. Alors que le modèle de SVM (Gaussian) possède la capacité de généralisation la plus élevée. Ces remarques sont confirmées par le tableau de comparaison des ERAM% des ensembles d'apprentissage et de test (tableau III.14). Les modèles de SVM présentent les écarts les plus faibles par rapports aux autres méthodes, par conséquent des capacités de généralisation plus élevées.

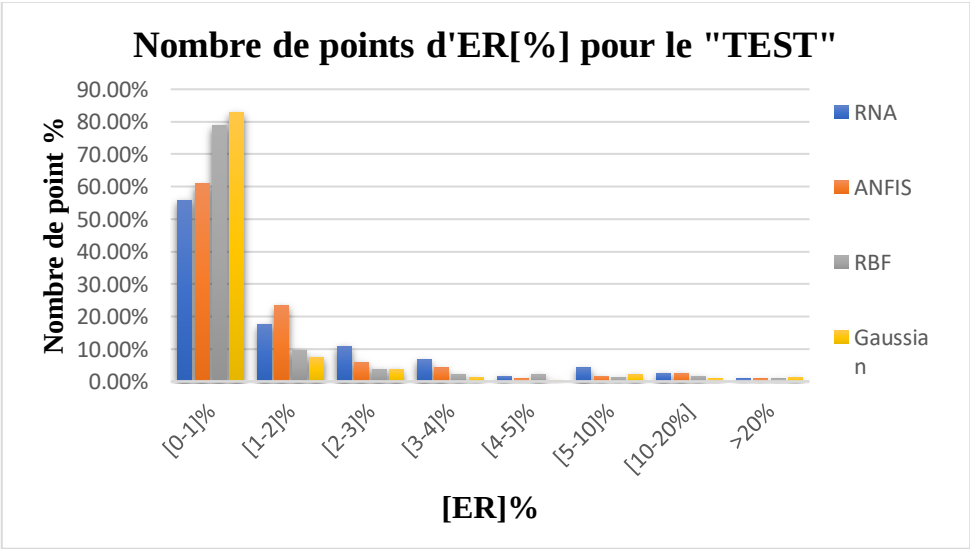


Figure III.23 : Figure de distribution de l'ER des ensembles de test

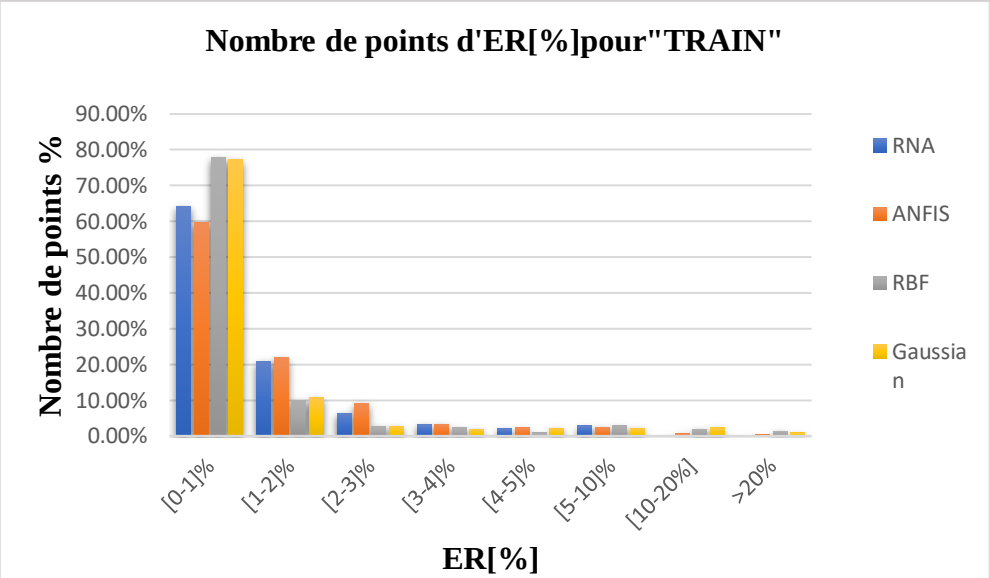


Figure III.24: Figure de distribution de l'ER des ensembles Train

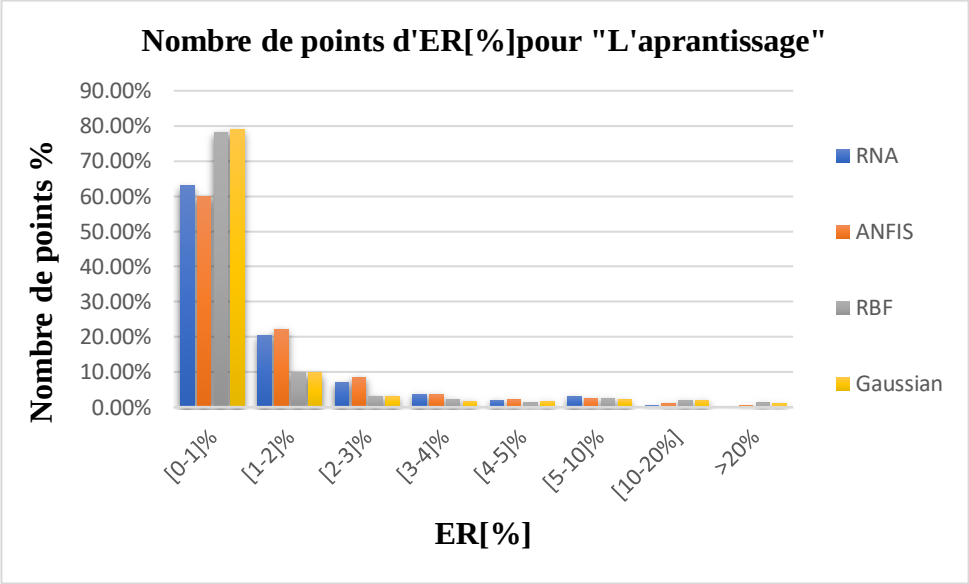


Figure III.25: Figure de distribution de l'ER des ensembles d'apprentissage

Tableau III.14: Comparaison des écarts entre l'ERAM% de l'ensemble de test et de l'ensemble d'apprentissage pour les différents modèles développés.

	Train	Test	Ecart (test-train)
RNA (trainbr-logsig)	1.1431	2.1364	0.9933
ANFIS (gaussmf)	1.5347	2.1698	0.6351
SVM(Gaussian)	1.3271	1.0502	0.2769
SVM (RBF)	1.3330	1.1023	0.2307

III.5 Conclusion

Dans cette étude on a utilisé la température calculée comme une valeur de sortie. Des essais préliminaires nous ont permis de choisir la solubilité de médicaments comme valeur de sortie, elle nous a donné des valeurs supérieures à 1 et inférieur à 0. Cette constatation nous a orientés pour le choix de la solubilité de médicaments comme une variable d'entrée. Ce facteur s'est avéré pertinent parce qu'il a la plus grande influence sur la variable de sortie sélectionnée.

En effet lors cette étude de la solubilité de médicaments dans les liquides ioniques par les méthodes d'intelligence computationnelle cette variable nous a permis d'avoir des résultats très satisfaisants. Les modèles développés par les méthodes de RNA, ANFIS, et SVM sont tous statistiquement valides avec une ERAM globale comprise entre 1,20 % et 1.74%. Cependant, les modèles obtenus par la méthode de SVM ont des performances de corrélation plus précises et des capacités de généralisation et d'interpolation nettement meilleures. Bien que les techniques ANFIS, et RNA aient à peu près le même niveau de précision pour l'ensemble des données des tests. L'analyse des données a révélé l'existence d'un certain nombre de données suspectes. Cette observation nous a permis de définir le domaine d'applicabilité des modèles développés. En résumé, l'élaboration réussie de modèles pour la corrélation de la solubilité des médicaments dans ILs dans la présente étude nous permet d'envisager ces méthodes pour d'autres propriétés physicochimiques des mélanges d'ILs.dans le cadre d'études futures.

Conclusion générale

Conclusion générale

L'objectif principal de ce travail est la modélisation de la solubilité des produits pharmaceutiques dans les liquides ioniques. Depuis une dizaine d'années, l'intelligence computationnelle a développée de nombreuses applications dans des secteurs très variés. Les outils de la modélisation se développent de plus en chimie, en écologie, en biologie, médecine et en pharmacie. Ce développement des technologies informatiques aboutit ensuite à plusieurs avancées dans la perception, la compréhension d'une situation et la prise de décision, la production et l'organisation des données massives.

Nous avons exposé les outils et les méthodes de trois outils (RNA, SVM, ANFIS) de la modélisation. En effet, au cours d'une recherche bibliographiques. Les données obtenues nous ont permis d'élaborer une base de données sur la question de la solubilité de produits pharmaceutiques dans les liquides ioniques. C'est au cours du deuxième volet théorique de notre travail que nous avons étudié les propriétés physico-chimiques et nous avons présenté les principales applications des liquides ioniques notamment celles qui concernent le secteur de l'industrie pharmaceutique. Les liquides ioniques sont généralement considérés comme des alternatives vertes aux solvants volatils organiques traditionnels en raison de leurs propriétés physicochimiques uniques, telles que les pressions de vapeur négligeable, les points de fusion bas, les viscosités variables et leurs capacités de dissoudre et de rendre solubles des produits toxiques solides. En plus des solutions apportées aux problèmes des déchets et de la toxicité de l'environnement. Les liquides ioniques seraient un outil intéressant pour la recherche et développement en industrie pharmaceutique. Les promédicaments sont l'une des stratégies les plus récentes et les plus prometteuses pour améliorer la solubilité et la biodisponibilité des médicaments. Un promédicament est un médicament chimiquement modifié, à partir du quel la substance active est libérée dans l'organisme. Un bon promédicament possède une activité négligeable, mais une solubilité et une stabilité élevées dans l'eau, il pénètre efficacement à travers les membranes cellulaires, ne subit pas d'hydrolyse pendant l'absorption et libère facilement la partie active au lieu d'action, et pour conclure nous évoquons le contexte économique concurrentiel de l'industrie pharmaceutique. Les liquides ioniques pourraient être un élément du management stratégique face à une concurrence de plus en plus féroce.

Des travaux récents ont cherché à comprendre la nature des interactions de ces liquides ioniques dans des solutions aqueuses. Il existe différentes méthodes de solubilisation pour augmenter la solubilité des médicaments peu solubles, y compris l'ajout de cosolvants

autorisés, d'agents de surface, de composés complexants, la modification du pH de la solution pour les solutés avec des groupes fonctionnels acides / basiques ou la formation de sel, la préparation de promédicaments solubles, et, plus récemment, en utilisant des liquides ioniques.

Le manque de travaux sur ce thème nous a motivé pour pour suivre notre travail. Nous avons tenté d'étudier dans notre partie pratique la solubilité de quelques médicaments dans les liquides ioniques par la modélisation computationnelle. En effet, au cours de notre partie expérimentale nous avons étudié la solubilité des quelques médicaments dans les liquides ioniques, les outils de la modélisation nous ont permis d'élaborer une méthodologie de traitenent de nos données. Nous avons appliqué les outils informatiques de traitement ainsi que les critères statistiques nécessaires pour traitement des résultats obtenus. Après l'interprétation des résultats, nous avons défini le domaine d'applicabilité et de sensibilité dans nos résultats obtenus dans nos conditions opératoires.

Les résultats de sensibilité nous ont révélé l'importance relative de la variable " fraction molaire » (solubilité X1). Nos résultats ont révélé que la solubilité est la variable la plus pertinente.

Nous signalons que la comparaison des trois méthodes heuristiques RNA, ANFIS, et SVM nous a indiqué que du modèle de SVM a des performances de corrélation plus précises et des capacités de généralisation et d'interpolation nettement meilleures tandis que ANFIS possède la capacité de généralisation la plus faible et la tendance de sur-apprentissage la plus élevé. Selon nos conditions opératoires les méthodes ANFIS, et RNA ont presque les même resultas.

Le travail effectué lors de cette étude ouvre de nouvelles perspectives pour l'écologie, la recherche pharmacologique et l'industrie pharmaceutique. Nous notons que l'usage industriel reste toutefois limité pour des raisons de financement mais aussi par un manque de connaissances fondamentales lié à une importante diversité de liquides ioniques.

Enfin, cette étude nous ouvre des perspectives d'avenir dans de nombreux domaines. En ce qui concerne la modélisation de la solubilité des médicaments dans les liquides ioniques, il aurait été intéressant de modéliser toutes propriétés physico-chimiques. Il serait également intéressant de surveiller la littérature pour construire progressivement des bases de données suffisantes pour mener d'autres travaux qui pourrait apporter des solutions aux problèmes de l'environnement, de la recherche pharmacologique et de l'industrie pharmaceutique.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Ananikov V. P., Characterization of Molecular Systems and Monitoring of Chemical Reactions in Ionic Liquids by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy., Chem. Rev. 2011, 111, 418−454.

Azevedo A. M., Fonseca L. P., Prazeres D. M. F., Stability and stabilisation of penicillin acylase, Journal of Chemical Technology&Biotechnology, International Research in Process, Environmental& Clean Technology 1999, 74 (11), 1110-1116.

Baghban A., Jalali A., Shafiee M., Ahmadi M. H., Chau K.-w., Developing an ANFIS-based swarm concept model for estimating the relative viscosity of nanofluids, Engineering Applications of Computational Fluid Mechanics 2019, 13 (1), 26-39**.**

Bankmann D., Giernoth R., Magnetic Resonance Spectroscopy in Ionic Liquids, Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 2007, 51, 63−90. (169).

Benabadji I., Optimisation d'une Base de Règles Floues, Application à la commande d'un drone. Université des sciences et de la technologie d'Oran Mohamed Boudiaf (2011)

Bendaoud A., Kehrbusch R., Baranov A., Duchemin B., Maigret J E., Falourd X., Staiger MP., Cathala B., Lourdin D., Leroy E., (2017) Nanostructured cellulose-xyloglucanblends via ionic liquid/water processing. CarbohydrPolym 168 ,163–172.

Benimam H., Si Moussa C., Hentabli M., Hanini S., Laidi M., Dragonfly-Support Vector Machine for Regression Modeling of the Activity Coefficient at Infinite Dilution of Solutes in Imidazolium Ionic Liquids Using σ-Profile Descriptors, J., Chem. Eng ,2020

Benimam H., Si-Moussa C., Laidi M., Hanini S., Modeling the activity coefficient at infinite dilution of water in ionic liquid susin gartificial neural networks and support vector machines, Neural Computing and Applications 2019, 1-19.

Bianchi F., Dugheri S., Musci M., Bonacchi A., Salvadori E., Arcangeli G., Cupelli V., Lanciotti M., Masieri L., Serni S., et al., Fully Automated Solid-Phase Micro extraction-Fast Gas Chromatography- Mass Spectrometry Method Using a New Ionic Liquid Columnfor High-Through put Analysis of Sarcosine and N-Ethylglycine in Human Urine and Urinary Sediments, Anal. Chim. Acta 2011, 707, 197−203.

Blayo F., Verleysen M., Les réseaux de neurones artificiels. 1996**.**

Blunier B., et Miraoui A., 20 Questions sur la pile à combustible, Editions TECHNIP, 2009.

Bornscheuer U T., Kazlauskas R J., Hydrolases in organic synthesis, regio-and stereo selective biotransformations. John Wiley& Sons ,2006.

Bouchardy L., Elaboration de liquides ioniques (chiraux) réversibles et applications en catalyse organique et en glycochimie, Carbènes N-hétérocycliques chiraux, synthèse et application dans la réaction d'addition conjuguée, Thèse Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2016.

Bourret P., Reggia, J., Samuelides M., Réseaux neuronaux (une approche connexionniste de l'intelligence artificielle). 1991.

Brivet F., Diagnostic et classification des acidoses métaboliques, Réanimation Urgences Volume 8., Issue 6, October 1999, Pages 441-450.

Bubalo M.C., Radošević K., Redovniković I.R., Slivac I., Srček V.G., Toxicity mechanisms of ionic liquids, Arch. Ind. Hyg. Toxicol. 68 (2017) 171–179.

Cherif AH., Classifieurs SVM et Réseaux de Neurones. 2011 universités de Telmcen.

Cinzia Chiappe., Les liquides ioniques. Un monde à découvrir au-delà des propriétés des « solvants verts », en chimie industrie, nº 9, Chemical Society italienne, Novembre 2006, p. 52-55.

Daniel Joseph Tempel., Philip Bruce Henderson., and Jeffrey Richard Brzozowski., Reactive liquid based gasstorage and delivery systems, February 6 2007. US Patent 7, 172,646.

Davis J. H., Forrester K. J., Merrigan T., Novel Organic Ionic Liquids (OILs) Incorporating Cations Derived from the Antifungal Drug Miconazole. Tetra hedronLett. 1998, 39, 8955−8958.

Dean P.M., Turanjanin J., Yoshizawa-Fujita M., MacFarlane D.R., and **Scott J.L.,** (2009) Exploring an anti-crystal engineering approach to the preparation.

Deng S., Jia Cheng J., Guo X Jiang L., Zhang J., Fiber Spinning of Polyacrylo nitrile Grafted Soy Protein in an Ionic Liquid/DMSO Mixture Solvent, Journal of Polymers and the Environment volume 22, pages17–26(2014).

Diana C. V., Belchior., Iola F., Duarte and Mara G. Freire., Ionic Liquids in Bio separation Processes. Adv Biochem Eng Biotechnol (2019) 168, 1–30

Djeriri Y., Boudjema, Z., Commande robuste par la logique floue et les réseaux de neurones artificiels de la GADA, étude comparative. Revue des Energies Renouvelables 2017, 20 (1), 147-160**.**

Djokhrab AE., Planification et Optimisation de Trajectoire d'un Robot Manipulateur à 6 DDL par des Techniques Neuro-Floues, Université Mohamed Khider-Biskra, 2015.)

Dobrynin A. V., Rubinstein M., Theory of polyel ectrolytes in solutions and at surfaces Prog. Polym. Sci., 2005, 30, 1049.

Dominguez de Maríá P., Ionic Liquids in Bio transformations and Organo catalysis, Solvent sand Beyond, Ed, John Wiley& Sons, Inc, Hoboken, NJ, 2012.

Dos Santos A. D., Morais A. R., Melo C., Bogel-Łukasik R., Bogel-Łukasik E., Solubility of pharmaceutical compounds in ionic liquids, Fluid Phase Equilibria 2013, 356, 18-29.

DREW (P.J.)., MONSON (J.R.T.)., 2000, Artificial neural networks, Surgery 127, 3-11.

Édit., Bidyut K., Paul Satya P., MoulikXue Qin An Jun Shen., Micro émulsions liquides ioniques et applications, Chapitre 182015

Egorova K. S., Ananikov V. P., Toxicity of Ionic Liquids , Eco (cyto) activity as Complicated, but Unavoidable Parameter for Task-Specific Optimization. ChemSus Chem 2014, 7, 336−360.

Egorova KS., Gordeev EG., Ananikov VP (2017)., Biological activity of ionic Liquids and their application in pharmaceutics and medicine. ChemRev

Faber K., Bio transformations in organic chemistry. Springer, 1992, Vol. 4.

Faria R. A., Bogel-Łukasik E., Solubilities of pharmaceutical and bioactive compounds in trihexyl (tetradecyl) phosphonium chloride ionic liquid. Fluid Phase Equilibria 2015, 397, 18-25**.**

Faria R. A., da Ponte M. N., Bogel-Łukasik E., Solubility studies on the system of trihexyl (tetradecyl) phosphonium bis [(trifluoromethyl) sulfonyl] amide) ionic liquid and pharmaceutical and bioactive compounds, Fluid Phase Equilibria 2015, 385, 1-9**.**

Faria R. A., Vieira T. F., Melo C. I., Bogel-Łukasik E., Solubility data as a response for a challenge for formulation chemists, imidazolium-based ionic liquids and anti tubercular antibiotic medicines, Journal of Chemical & Engineering Data 2016, 61 (9), 3116-3126**.**

Fernández-Navarro J. J., García-Álvarez-Coque M. C., Ruiz- Ángel M. J., The Role of the Dual Nature of Ionic Liquids in the Reversed-Phase Liquid Chromatographic Separation of Basic Drugs. J. Chromatogr. A 2011, 1218, 398−407.

Fernández-Navarro J. J., Torres-Lapasió J. R., Ruiz-Ángel M. J., García-Álvarez-Coque M. C., Hexyl-3-methyl Imidazolium Tetra fluoroborate, an Efficient Column Enhancer for the Separation of Basic Drugs by Reversed-Phase Liquid Chromatography. J. Chromatogr. A2012, 1258, 168−174.

Ferraz R., Branco L. C., Prudêncio C., Noronha J. P., Petrovski., Ž. Ionic Liquids as Active Pharmaceutical Ingredients. ChemMedChem 2011, 6, 975−985. (224)

Forte A., Melo C. I., Bogel-Łukasik R., Bogel-Łukasik E., A favourable solubility of isoniazid, an antitubercular antibiotic drug, in alternative solvents. Fluid Phase Equilibria 2012, 318, 89-95

Freire M. G., Claudio A. F., Araujo J. M., Coutinho J. A., Marrucho I. M., Canongia Lopes J. N., Rebelo L. P., Aqueous Biphasic Systems, a Boost Brought about by Using Ionic Liquids. Chem. Soc. Rev. 2012, 41, 4966−4995.

Fujita K., MacFarlane D.R., Forsyth M., Yoshizawa-Fujita M., Murata K., Nakamura N., and Ohno, H. (2007) Solubility and stability of cytochromec in hydrated ionic liquids : effect of oxo acid residues and kosmo tropicity. Biomacro molecules, 8, 2080–2086.

Garcia H., Ferreira R., Petkovic M., Ferguson J. L., Leitão M.C., Gunaratne H. Q. N., Seddon K. R., Rebelo L. P. N., Silva Pereira., C. Dissolution of Cork Biopolymers in Biocompatible Ionic Liquids. GreenChem. 2010, 12, 367−369.

Gayet F., Agrégats moléculaires en liquides ioniques et réactivité dans ces milieux. These Chimie Supra moléculaire et Macro moléculaire. Université Toulouse III Paul Sabatier 2008.

Gevrey M., Dimopoulos I., Lek S., Review and comparison of methods to study the contribution of variables in artificial neural network models, Ecological modelling 2003, 160 (3), 249-264.

Giernoth R., Bankmann D., Schlörer, N. High Performance NMR in Ionic Liquids, Green Chem. 2005, 7, 279−282.

Grilo A. L., Raquel Aires-Barros M., Azevedo A. M., Partitioning in aqueous two-phase systems, fundamentals, applications and trends. Separation& Purification Reviews 2016, 45 (1), 68-80**.**

Gutel T., Les liquides ioniques, leur utilisation et leur rôle comme solvants de réaction catalytique. Thèse Université Claude Bernard - Lyon 1 Ecole doctorale de chimie, procédés, environnement. 2002.

Hanna M., Étude physico-chimique de liquides ioniques protoniques pour piles à combustible PEMFCs. Thèse, Institut Polytechnique de Grenoble, 2008

Hardacre C., Holbrey J. D., McCormac P. B., McMath S. E. J., Nieuwenhuyzen M., Seddon K. R., J. Mat. Chem. 2001, 11, 346. Chan, B. K. M., Chang, N.-H.

Hélene Olivier-Bourbigou L., Magna and D Morvan., Ionic liquids and catalysis, Recent progress from know ledge to applications. AppliedCatalysis A, General, 373(1) ,1–56, 2010

Hilfiker R.Ed., Wiley-VCH VerlagGmbH& Co. KGaA., Polymorphism in the Pharmaceutical Industry.Weinheim, Germany, 2006.

Hiroyuki Ohno and YukinobuFukaya., Task specific ionic liquids for cellulose technology, Chemistry Letters, 38(1) ,2–7, 2009.

Holbrey J. D., Seddon K. R., Ionic Liquids. Clean Technol.Environ. Policy 1999, 1, 223−236.

Hosseinzadeh M., Hemmati-Sarapardeh A., Toward a predictive model for estimating viscosity of ternary mixtures containing ionic liquids. Journal of Molecular Liquids 2014, 200, 340-348**.**

Hough W. L., Rogers R. D., Ionic Liquids Then and Now, FromSolvents to Materials to Active Pharmaceutical Ingredients., Bull. Chem. Soc. Jpn. 2007, 80, 2262−2269.

Hough W. L., Smiglak M., Rodríguez H., Swatloski R. P., Spear S. K., Daly D. T., Pernak J., Grisel J. E., Carliss, R. D., Soutullo, M. D., et al. The Third Evolution of Ionic Liquids, Active Pharmaceutical Ingredients. New J. Chem. 2007, 31, 1429−1436.117 ,7132–7189.

Hufendiek A., Trouillet V., Meier Michael A. R., Barner-Kowollik C., Temperature Responsive Cellulose-graft-Copolymers via Cellulose Function alization in an Ionic Liquid and RAFT Polymerization. Biomacro molecules 2014, 15, 7, 2563–2572 Publication Date, May 15, 2014

Jacqueline Resende., d'Azevedo. Etude de la cristallisation d'une nouvelle molécule à efficacité cardiotonique dans un mélange liquide ionique - eau. Génie des procédés. Ecole des Mines d'Albi-Carmaux, 2014.

Jean-Christophe Plaquevent., « Qu'attendre des liquides ioniques en chimie organique ? », Histoire de la recherche contemporaine, Tome I-N°2 | 2012, 126-133.

Jodouin J.-F., Les réseaux de neurones, principes et définitions. Hermes, 1994.

Jogunola O., Eta V., Hedenström M., Sundman O., Salmi T *(4)*., Mikkola JP., - *Ionic Liquid* Mediated Technology for Synthesis of Cellulose Acetates Using Different Co-Solvents.Carbohydr Polym. 2016 Jan 1 ,135 ,341-8

John D., Holbrey Ann E., Visser and Robin D., Rogers., Solubility and Solvation in Ionic Liquids. Ionic Liquids in Synthesis in. Eds P. Wasserscheid and T. Welton .1999.

Kenneth R., Seddon., Annegret Stark, and María-José Torres. Influence of chloride, water, and organic solvents on the physical properties of ionic liquids. Pure and Applied Chemistry, 72(12) ,275–2287, 2000.

Khaouane L., etude et modelisation de la biosynthese des antibiotiques à partir de differentes souches productrices - cas de pleuromutiline Thèse de Doctorat Universite de Medea (2013).

Khokhlova E.A., Kachala V.V., Ananikov V. P., The First Molecular Level Monitoring of Carbohydrate Conversion to 5- Hydroxymethyl furfural in Ionic Liquids. B2O3 - an Efficient Dual-Function Metal-Free Promoter for Environmentally Benign Applications. Chem Sus Chem 2012, 5, 783−789.

Koel M., Ionic Liquids in Chemical Analysis. Crit. Rev. Anal. Chem. 2005, 35, 177−192.

Korchagina K., Etude par dynamique moléculaire des propriétés structurales, dynamiques et thermodynamiques d'agrégats moléculaires. 2016.

Lan Mai N., Koo., YM., Whole-Cell Biocatalysis in Ionic Liquids., Adv Biochem Eng Biotechnol (2019) 168.

Lee SH., Miyauchi M., Dordick JS., Linhardt RJ., (2010) Preparation of biopolymer-based material susing ionic liquids for the biomedical applications. In, Malhotra SV (ed) Ionic liquids application, pharmaceutical, therapeutics, and biotechnology. ACS symposium series, vol1038. American Chemical Society, Washington, DC, pp 115–134.

Leslie Brown., Martyn J., Earle., Manuela A., Gîlea., Natalia V. Plechkovaand Kenneth R. Seddon., Ionic Liquid–Liquid Chromatography, A New General Purpose Separation Methodology Top Curr Chem (Z) 2017, 2018 ,74 (10, August 2017).

Li Chen., Genevieve E., Mullen., Myriam Le Roch, Cody G., Cassity., Nicolas Gouault., Henry Y., Fadamiro., Robert E., Barletta., Richard A., O'Brien., Richard E., Sykora., Alexandra C., Stenson., Kevin N., West., Howard E., Horne., Jeffrey M., Hendrich., Kang Rui Xiang,. and James H., Davis. On the formation of a proticionicliquid in nature. Angewandte Chemie, 126(44) ,11956–11959, 2014.

Li Y. L., Gross M. L., Ionic-Liquid Matrices for Quantitative Analysis by MALDI-TOF Mass Spectrometry. J. Am. Soc. Mass Spectrom.2004, 15, 1833−1837.

Lide D. R. (dir)., CRC Handbook of Chemistry and Physics, Boca Raton, FL, CRC Press, 2007, 88e éd., 2640 p.

Lopes J., Padua AAH., 2006. Nanostructuralorganization in ionicliquids. J. Phys. Chem. B 110 ,3330–35.

Lourenço C., Melo C. I., Bogel-Łukasik R., Bogel-Łukasik E., Solubility advantage of pyrazine-2-carboxamide, application of alternative solvents on the way to the future pharmaceutical development. Journal of Chemical & Engineering Data 2012, 57 (5), 1525-1533.

Maciej Galiński., Andrzej Lewandowski., and Izabela Stępniak., Ionic liquids as electrolytes. Electrochimica Acta, 51(26) ,5567–5580, 2006.

Marrucho IM., Branco LC., and Rebelo., L.P.N. Ionic Liquids in Pharmaceutical Applications. Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng. 2014. 5 ,527–46.

Martins V.L., Torresi R.M., Ionic liquids in electrochemical energy storage, Curr. Opin.Electrochem. 9 (2018) 26–32.

Mavroudi M. C., Kapnissi-Christodoulou, C. P. Combined Use of L-Alanine TertButyl Ester Lactate and Trimethyl-beta-cyclodextrin for the Enantiomeric Separations of 2Arylpropionic Acids Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Electrophoresis 2015, 36, 2442−2450.

Meftah A., Application des réseaux de neurones dans le domaine de l'électronique de puissance. Mémoire. Trois-Rivières, (1997) Université du Québec à Trois-Rivières, 138 p.

Melo C. I., Bogel-Łukasik R., da Ponte M. N., Bogel-Łukasik E., Ammonium ionic liquids as green solvents for drugs. Fluid Phase Equilibria 2013, 338, 209-216.

Moniruzzaman M., Goto M., Ionic Liquids, Future Solvents and Reagents for Pharmaceuticals. J. Chem. Eng. Jpn. 2011, 44, 370−381.

Montalbán M.G., Hidalgo J., MCollado-González., M., DíazBaños F.G., VílloraG., Assessing chemical toxicity of ionicliquids on Vibrio fischeri, Correlationwith structure and composition, Chemosphere. 155 (2016) 405–414.

Muhammad Moniruzzaman., YoshiroTahara., MikiTamura., NorihoKamiya., and Masahiro Goto., Ionic liquid-assisted transdermal delivery of sparingly soluble drugs. Chemical Communications, 46(9) ,1452–1454, 2010.]

Nemmour H., application des machins à vecteurs de support pour la reconnaissance des chiffres manuscrits, thèse de doctorat, université des sciences et de la technologie houri Boumediene, Alger 2010.

Olden J. D., Joy M. K., Death R. G., An accurate comparison of methods for quantifying variable importance in artificial neural networks usingsimulated data. Ecologicalmodelling 2004, 178 (3-4), 389-397**.**

Padró J. M., Marsón M. E., Mastrantonio G. E., Altcheh J., García-Bournissen F.,eta, M. Development of an Ionic Liquid-Based Dispersive Liquid-Liquid Microextraction Method for the Determination of Nifurtimox and Benznidazole in Human Plasma. Talanta 2013, 107, 95−102.

Peng S., Meng H., Quyang Y., Chang J., (2014) Nano porous magnetic cellulose chitosan composite microspheres, preparation, characterization, and application for Cu (II) adsorption. Ind Eng ChemRes 53 ,2106–2113.

Peter Wasserscheid and Tom Weltonb " Ionic Liquids in Synthesis" 2008 WILEY-VCHVerlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

Poole C. F., Poole, S. K., Extraction of Organic Compounds with Room Temperature Ionic Liquids. J. Chromatogr. A 2010, 1217, 2268− 2286.

Qin W., Li S. F., An Ionic Liquid Coating for Determination of Sildenafil and UK-103,320 in Human Serum by Capillary Zone Electrophoresis-Ion Trap Mass Spectrometry. Electrophoresis 2002, 23, 4110−4116.

Rogers R. D., Daly D. T., Swatloski R. P., Hough W. L., Davis J. H. J., Smiglak M., Pernak J., Spear S. K., Multi-Functional Ionic Liquid Compositions for Overcoming Polymorphism and Imparting Improved Properties for Active Pharmaceutical, Biological, Nutritional, and Energetic Ingredients. US8232265, CA2625004, US8802596, 2012.

Rozema E., van Dam AD., Sips HCM., Verpoorte R., Meijer OC., Kooijman S., Choi YH., Extending pharmacological dose-responsecurves for salsalate with natural d'epeutectic solvents. RSC Adv. 5 ,61398–61401 (2015).

Savjani K. T., Gajjar A. K., Savjani J. K., Drug Solubility, Importance and Enhancement Techniques. ISRN Pharm., 2012, 195727.

Schmitt A., Le Blanc B., Corsini M.-M., Lafond C., et Bruzek J., « Les réseaux de neurones artificiels », Bulletins et mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris [En ligne], 13 (1-2) | 2001.

Seitkalieva M. M., Kachala V. V., Egorova K. S., Ananikov V. P., Molecular Extraction of Peptides in Ionic Liquid Systems. ACS Sustainable Chem. Eng. 2015, 3, 357−364.

Shamshina J. L., Kelley S. P., Gurau G., Rogers R. D., Develop Ionic Liquid Drugs. Nature 2015, 528, 188−189.

Sheldon R. A., (2007). "The E Factor, Fifteenyears on". Green Chemistry. 9 (12), 1273. Doi ,10.1039/B713736M.

Shi X., Qiao L., Xu G., Recent Development of Ionic Liquid Stationary Phases for Liquid Chromatography. J. Chromatogr. A 2015, 1420, 1−15.

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

Singhal D., Curatolo W., Drug Polymorphism and Dosage Form Design, à Practical Perspective. Adv. Drug Delivery Rev. 2004, 56,335−347.

Siodmiak T., Marszall M. P., Proszowska A., Ionic Liquids, A New Strategy in Pharmaceutical Synthesis. Mini-Rev. Org. Chem. 2012, 9, 203−208.

Smiglak M., Pringle J. M., Lu X., Han L., Zhang S., Gao H., MacFarlane D. R., Rogers R. D., Ionic Liquids for Energy, Materials, and Medicine. Chem. Commun. 2014, 50, 9228−9250.

Smith EL., Abbott AP., Ryder KS., (2014) D'epeutectic solvents (DESs) and their applications. Chem. Rev. 114 ,11060–11082.

Smith KB., Bridson R. H., Leeke G. A., Solubilities of Pharmaceutical Compounds in Ionic Liquids, J. Chem. Eng. Data 2011, 56, 5, 2039–2043 (2011).

Solimani R., Dehaghani A.H., Shoushtani N.A., Gaghoubil., et Bahadori A., Towardan inteligent approach for predicting surface tension of binarry mixtues contaning ionic liquids, Korean j.chem.eng.2017.

Soukup-Hein RJ., Warnke MM., Armstrong DW., 2009. Ionic liquids in analytical chemistry. Annu. Rev. Anal. Chem. 2 ,145–68.

Stoimenovski J., and MacFarlane D.R., Enhanced membrane transport Of pharmaceutically active protic ionic liquids. Chem. Commun.2011 47, 11429–11431.

Stoimenovski J., MacFarlane D. R., Bica K., Rogers R. D., Crystalline vs. Ionic Liquid Salt Forms of Active Pharmaceutical Ingredients, a Position Paper. Pharm. Res. 2010, 27, 521−526.

Sun P., Armstrong D. W., Ionic Liquids in Analytical Chemistry.Anal. Chim. Acta 2010, 661, 1−16.

Sut S., Faggian M., Baldan V., Poloniato G., Castagliuolo I., Grabnar I., Perissutti B., Brun P., Maggi F., Voinovich D., Peron G., Dall'Acqua S .,(2017) Natural d'epeutectic solvents (NADES)to enhance berberine absorption , an in vivo pharmaco kinetic study. Molecules 22 ,1921

Takeshita T., Kitagawa A., Yokosu F., Matsumoto R., Nokami Toshiki and Itoh T., Design of Acyl Donor for Environmentally Benign Acylation of Cellulose Using an Ionic Liquid. Australian Journal of Chemistry2018.

Tholey A., Heinzle E., Ionic (Liquid) Matrices for Matrix- Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry-Applications and Perspectives. Anal. Bioanal. Chem. 2006, 386, 24−37.

Thuy Pham T.P., Cho C.-W., Yun Y.-S., Environmental fate and toxicity of ionic liquids, A review, Water Res. 44 (2010) 352–372.

Tietze A. A., Heimer P., Stark A., Imhof D., Ionic Liquid Applications in Peptide Chemistry, Synthesis, Purification and Analytical Characterization Processes. Molecules 2012, 17, 4158−4185.

Tom Welton., Solvents and sustainable chemistry. In Proceedings of the Royal Society A, volume 471, page 20150502. The Royal Society, 2015.

Valderrama J.O, Forero L.A., and. Rojas R. E., "Critical Properties and Normal Boiling Temperature of Ionic Liquids. Update and a New Consistency Test", Ind. Eng. Chem. Res. 51, 7838−7844 (2012)

Walden P., 'Molecular weights and electrical conductivity of several fused salts'. Bull. Acad. Imper. Sci. (St. Petersbourg). 1914.

Wang H., Gurau G., Shamshina J., Cojocaru O.A., Janikowski J., MacFarlane D.R., Davis J.H. Jr., and Rogers R.D., (2014) Simultaneous membrane Transport of two active pharmaceutical ingredients by charge assisted Hydrogen bond complex formation. Chem. Sci., 5, 3449–3456.

Wang J., Wei L., Ma Y., Li K., Li M., Yu Y., Wang L., Qiu H., (2013) Collagen/cellulose hydrogel beads reconstituted from ionic liquid solution for Cu (II) adsorption. CarbohydrPolym 98 ,736–743.

Wasserscheid P., Welton T., Ionic Liquids in Synthesis. 2008, Weinheim, Wiley-VCH.

Waterman K. C., Adami R. C., Alsante K. M., Antipas A. S., Arenson D. R., Carrier R., Hong J., Landis M. S., Lombardo F., Shah J. C., et al. Hydrolysis in Pharmaceutical Formulations. Pharm. Dev. Technol. 2002, 7, 113−146.

Wendler F., Persin Z., Stana-Kleinschek K., Reischl M., Ribitsch V., Bohn A., Fink H., Meister F., (2011) Morphology of poly-saccharide blend fibers shaped from NaOH, N-methylmorpholine- N-oxide and 1-ethyl-3-methylimidazolium acetate. Cellulose 18 ,1165–1178.

Wier T.P., Hurley F., 'The electro deposition of aluminium from non aqueous solutions at room temperature'. J. Electrochem. Soc. 1951, 98.

Wilkes M. J., Zaworotko, Chem. Commun., 1992, 965-967.

Wong C.-H., Enzymes in synthetic organic chemistry. Elsevier, 1994, Vol. 12.

Yu J., Zuo L., Liu H., Zhang L., Guo X., Synthesis and Application of a Chiral Ionic Liquid Functionalized Beta-Cyclodextrin as a Chiral Selector in Capillary Electrophoresis. Biomed. Chromatogr. 2013, 27, 1027−1033.

Zhang Q., Du Y., Du S., Zhang J., Feng Z., Zhang Y., Li X., Tetra-methyl ammonium-Lactobionate, A Novel Ionic Liquid Chiral Selector Based on Saccharides in Capillary Electrophoresis. Electrophoresis 2015, 36, 1216−1223.

Zhang Q., Vigier KDO., Royer S., Jérôme F., (2012) D'epeutectic solvents, syntheses, properties and applications. Chem Soc Rev 41 ,7108–7146.

Zhang S.J., et al., Physical properties of ionic liquids, Data base and valuation. Journal of Physical and Chemical Reference Data, 2006. 35(4), p. 1475-1517.

Documents annexes

Documents annexes

Annexe N°1 : Réseaux des neurones artificiels

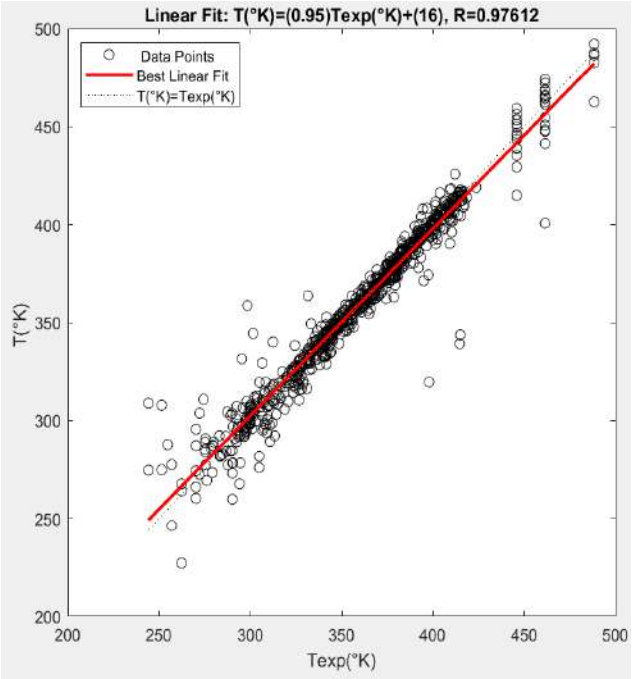
Tableau 1 : Critère statique de modèle RNA optimal

	Algorithme d'aprantissage		Trainlm	Algorithme d'aprantissage		Trainlm	Algorithme d'aprantissage		Trainbr
	Fonction d'activation		Logsig	Fonction d'activation		Tansig	Fonction d'activation		Tansig
	Nombre de neurones cachés		14	Nombre de neurones cachés		13	Nombre de neurones cachés		14
Critères statiques	Test	Train	Test	Train	Global	Global	Test	Train	Global
Q2F1	0.7003	0.9679	0.8908	0.9745	0.9626	0.9192	0.9435	0.9660	0.9528
Q2F2	0.7002	0.9679	0.8908	0.9745	0.9626	0.9192	0.9434	0.9660	0.9528
Q2F3	0.6553	0.9679	0.8908	0.9745	0.9629	0.9177	0.9507	0.9660	0.9593
Q2CCC	0.8709	0.9836	0.9446	0.9871	0.9810	0.9602	0.9714	0.9827	0.9795
R2	0.7002	0.9679	0.8908	0.9745	0.9626	0.9192	0.9434	0.9660	0.9528
R	0.8794	0.9838	0.9448	0.9871	0.9811	0.9603	0.9715	0.9828	0.9761
K	0.9948	0.9998	1.0010	1.0000	1.0002	0.9992	0.9983	1.0005	1.0005
Kp	1.0003	0.9998	0.9975	0.9996	0.9993	0.9996	1.0010	0.9990	0.9988
R20	0.9987	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000	1.0000	0.9998	1.0000	1.0000
R2Po	1.0000	1.0000	0 .9996	1.0000	1.0000	1.0000	0.9999	0.9999	0.9999
M	-0.4263	-0.0332	-0.1225	-0.0262	-0.0389	-0.0878	-0.0597	-0.0352	-0.0495
N	-0.4281	-0.0332	-0.1221	-0.0262	-0.0389	-0.0879	-0.0599	-0.0352	-0.0494
Rm	0.3177	0.7944	0.5965	0.8187	0.7763	0.6580	0.7195	0.7878	0.7458
Af	1.0408	1.0127	1.0181	1.0126	1.0135	1.0173	1.0157	1.0136	1.0151
Bf	0.9893	1.0006	0.9986	1.0003	1.0000	0.9985	1.0016	0.9998	0.9998

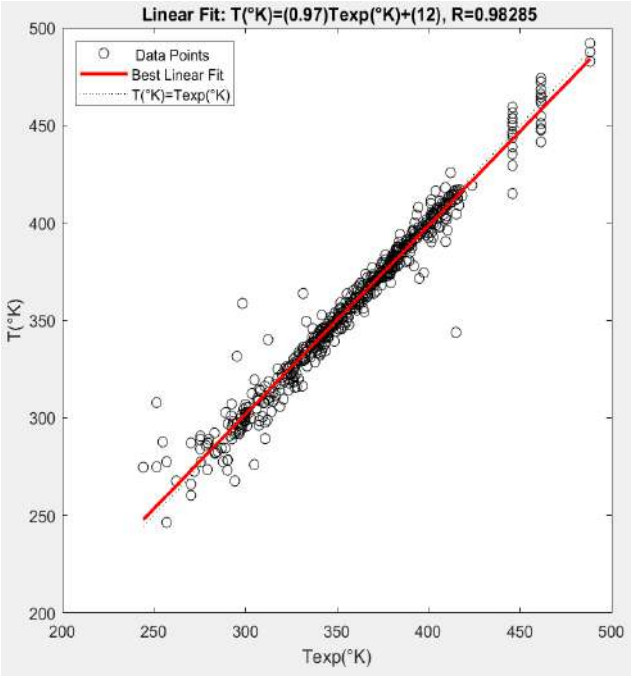
Tableau 2 : Différentes erreurs par le modèle RNA optimals

	Algorithme d'aprantissage	Trainlm	Algorithme d'aprantissage	Trainlm	Algorithme d'aprantissage	Trainbr
	Fonction d'activation	Logsig	Fonction d'activation	Tansig	Fonction d'activation	Tansig
	Nombre de neurones cachés	14	Nombre de neurones cachés	13	Nombre de neurones cachés	14

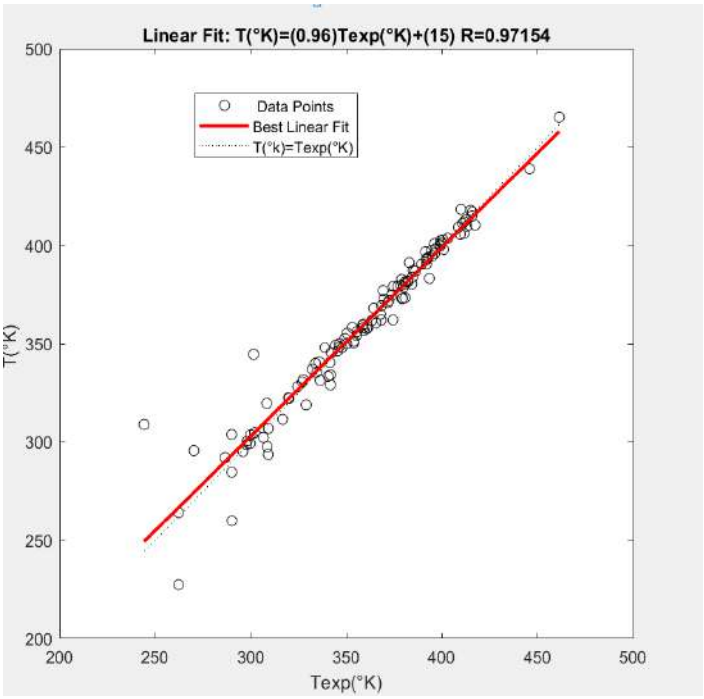
Erreurs	Train	Test	Global	Train	Test	Global	Train	Test	Global
ERAM%	1.2623	1.7477	1.3350	1.2682	3.0866	1.5847	1.3547	1.5803	1.4985
REQM	7.0195	14.0820	8.4617	7.7617	25.4273	12.4276	8.1210	9.7705	9.5019
EQM	49.2735	198.3024	71.5999	60.2445	646.5475	154.4461	65.9501	95.4627	90.2871



(a)

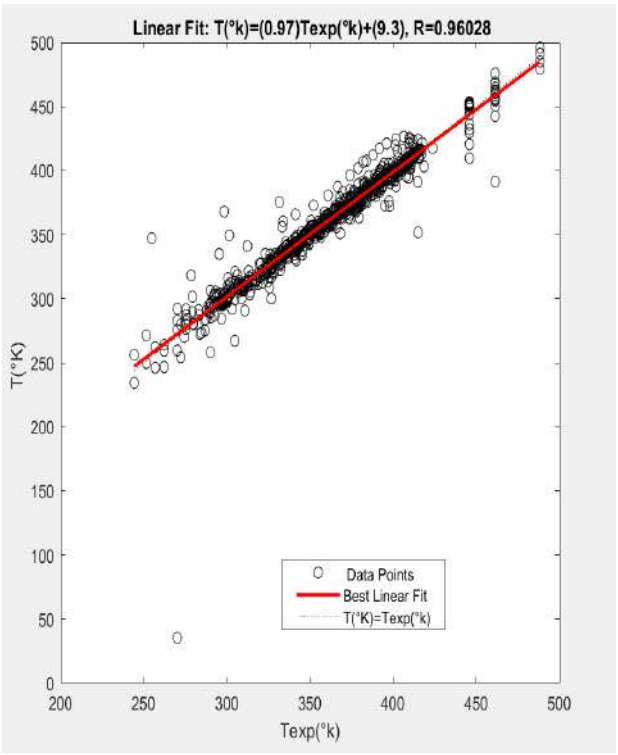


(b)

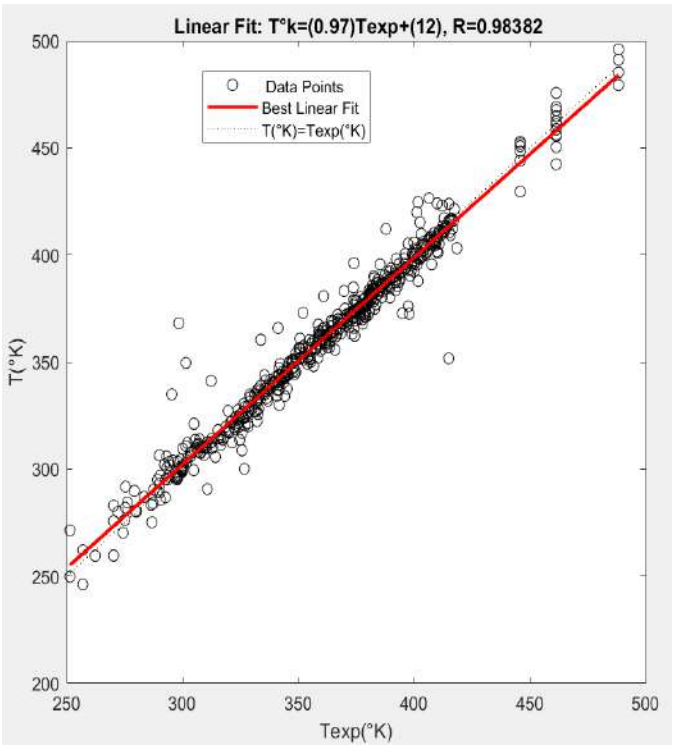


(c)

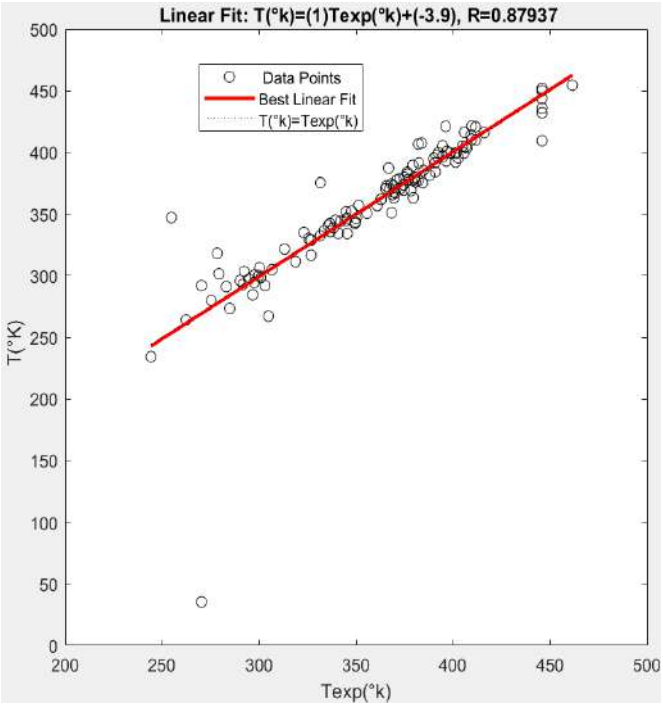
Figure 1 : Diagramme de changement de la température calcule en fonction de la température expérimental : (a) Base globale, (b) Ensemble d'apprentissage, (c) Ensemble du test par le modèle RNA « trainlm, tansig ».



(a)

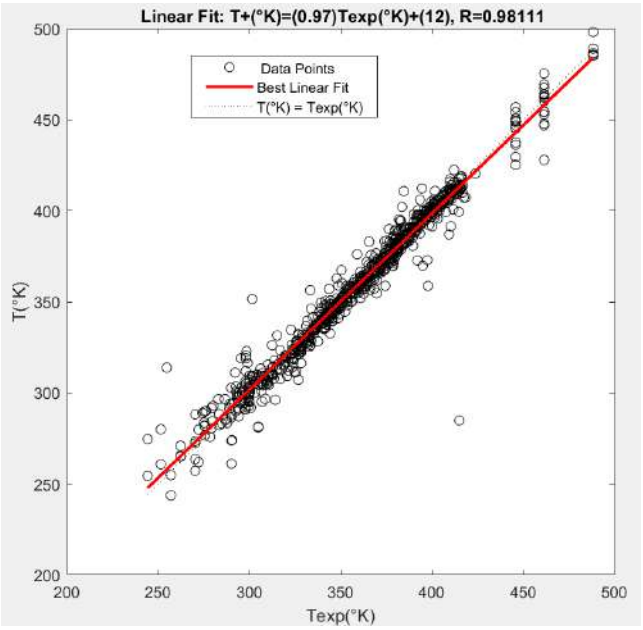


(b)

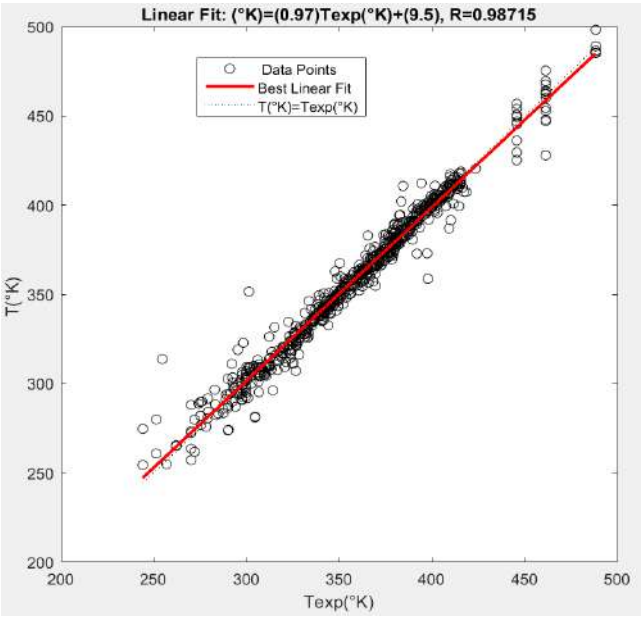


(c)

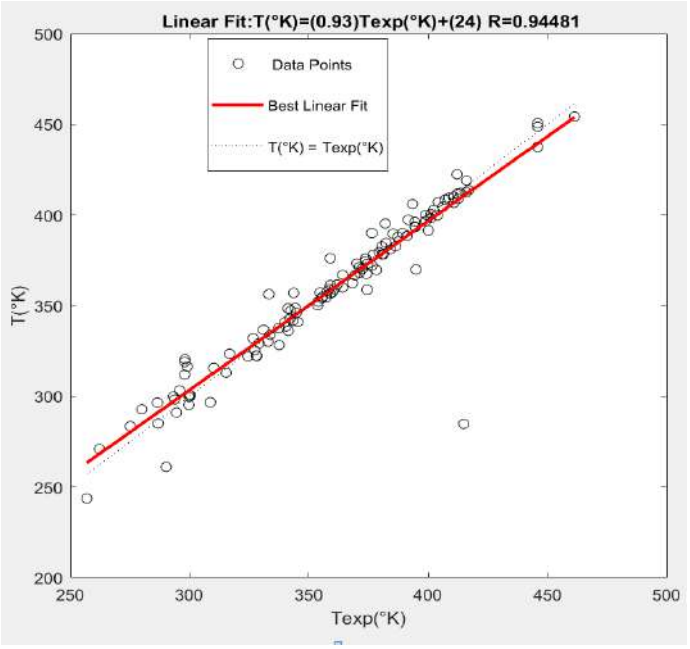
Figure 2 : Diagramme de changement de la température calcule en fonction de la température expérimental : (a) Base globale, (b) Ensemble d'apprentissage, (c) Ensemble du test par le modèle RNA « trainlm, logsig ».



(a)



(b)



(c)

Figure 3 : Diagramme de changement de la température calcule en fonction de la température expérimental : (a) Base globale, (b) Ensemble d'apprentissage, (c) Ensemble du test par le modèle RNA « trainbr, tansig ».

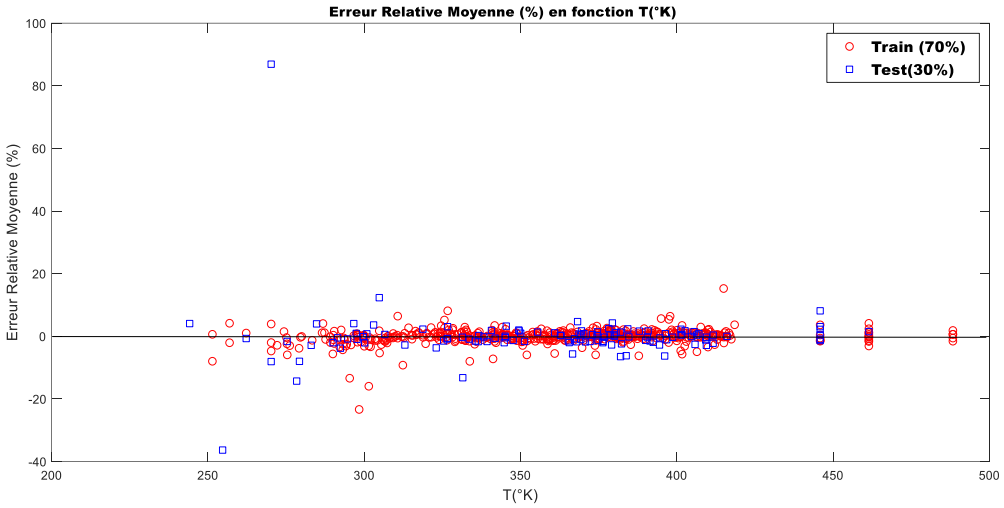


Figure 4 : L'erreur relative (%) de la température par le modèle de RNA «Trainlm, tansig

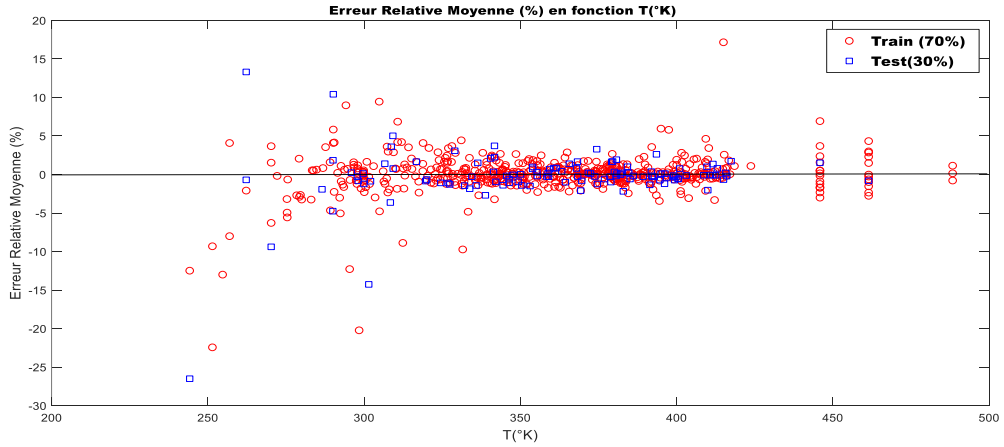


Figure 5 : L'erreur relative (%) de la température par le modèle de RNA «Trainlm, logsig

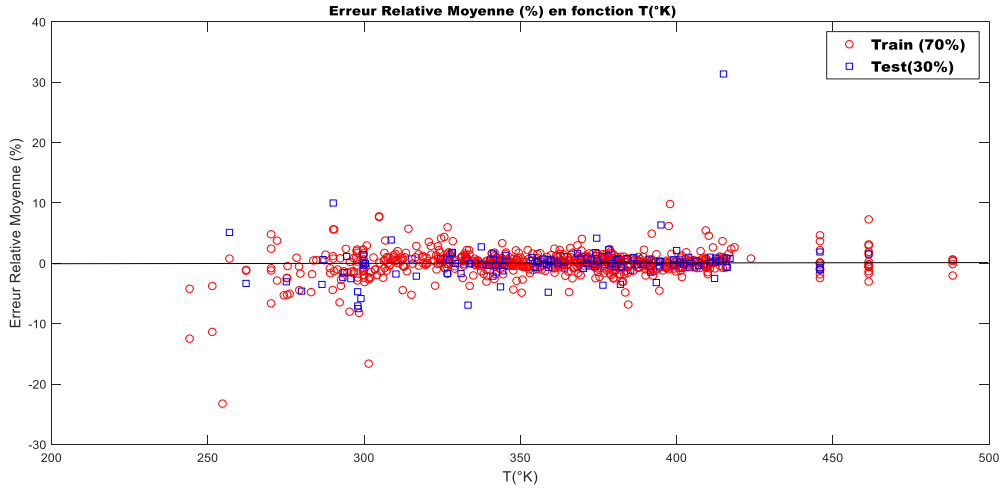


Figure 6 : L'erreur relative (%) de la température par le modèle de RNA « trainbr, tansig ».

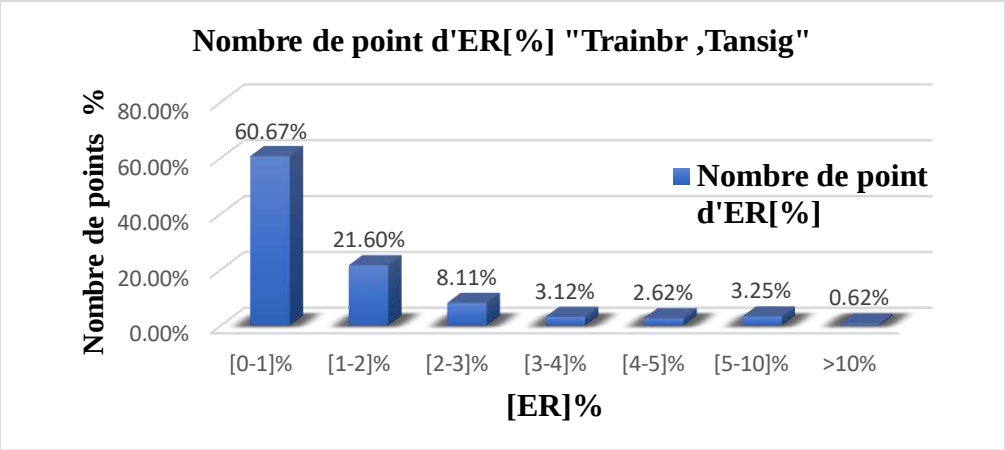


Figure 7 : Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle RNA « trainbr, Tansig »

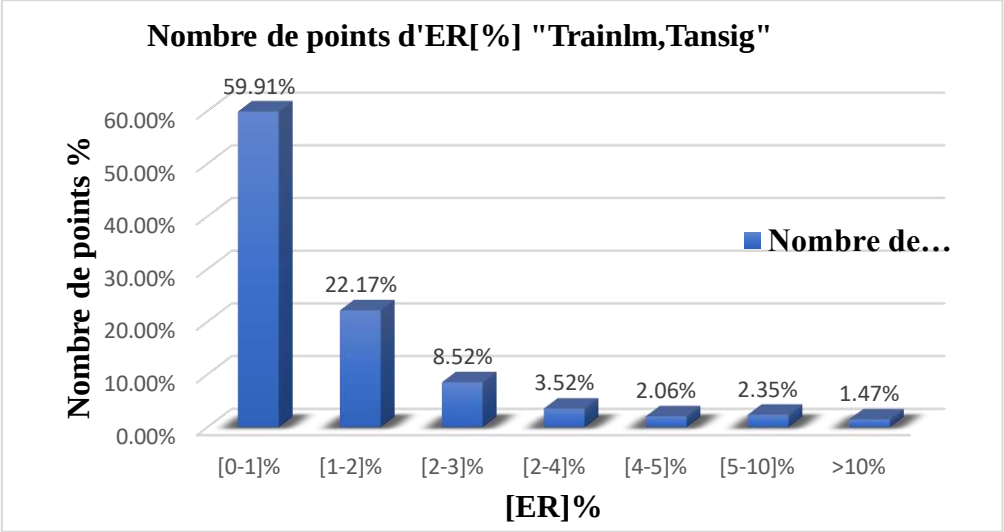


Figure 8 : Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle RNA « trainlm, tansig »

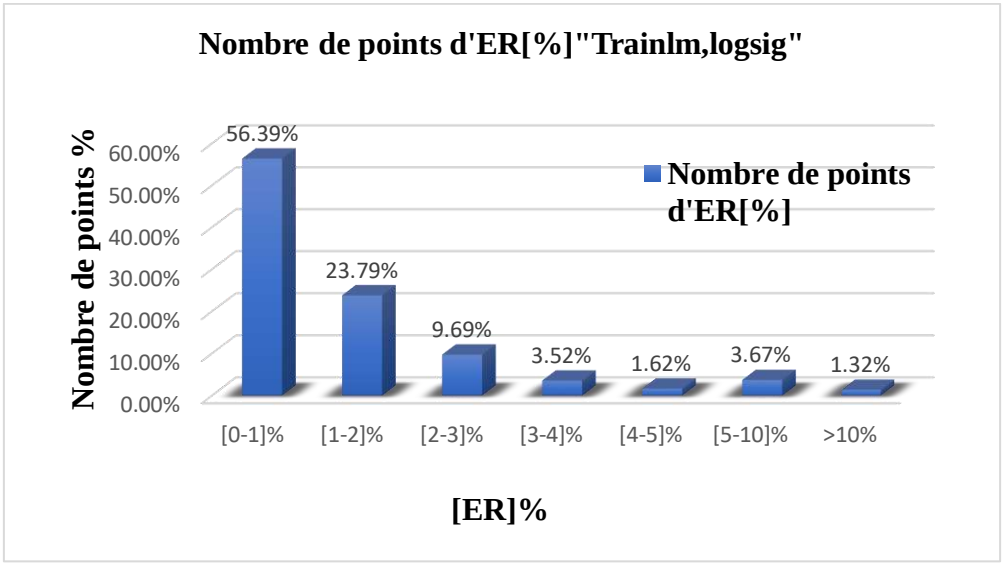


Figure 9 : Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle RNA « trainlm, logsig »

Annexe N°2 : Système adaptif à inférence neuro-flou

Tableau 3 : Critère statique de modèle ANFIS

	Dsigmf			Gbellmf			Pimf		
Critères statiques	Train	Test	Global	Train	Test	Global	Train	Test	Global
Q2F1	0.9487	0.8170	0.9091	0.9549	0.8816	0.9333	0.9450	0.9084	0.9333
Q2F2	0.9489	0.8162	0.9090	0.9549	0.8816	0.9333	0.9456	0.9074	0.9332
Q2F3	0.9487	0.8159	0.9089	0.9549	0.8839	0.9337	0.9450	0.8988	0.9312
Q2CCC	0.9737	0.9010	0.9526	0.9769	0.9375	0.9655	0.9717	0.9545	0.9661
R2	0.9487	0.8162	0.9090	0.9549	0.8816	0.9333	0.9450	0.9074	0.9332
R	0.9740	0.9042	0.9535	0.9772	0.9392	0.9661	0.9721	0.9546	0.9662
K	1.0000	0.9959	0.9988	1.0000	1.0022	1.0007	1.0000	0.9997	0.9999
Kp	0.9993	1.0014	0.9999	0.9993	0.9961	0.9983	0.9992	0.9989	0.9991
R20	1.0000	0.9987	0.9999	1.0000	0.9996	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
R2Po	1.0000	0.9999	1.0000	1.0000	0.9989	0.9998	1.0000	0.9999	0.9999
M	-0.0541	-0.2236	-0.0999	-0.0472	-0.1338	-0.0715	-0.0582	-0.1020	-0.0716
N	-0.0540	-0.2251	-0.1001	-0.0472	-0.1330	-0.0713	-0.581	-0.1019	-0.0715
Rm	0.7338	0.4675	0.6350	0.7522	0.5788	0.6923	0.7235	0.6314	0.6920
Af	1.0179	1.0289	1.0212	1.0161	1.0233	1.0183	1.0155	1.0229	1.0177
Bf	1.0006	1.0052	1.0019	1.0004	0.9986	0.9999	1.0005	0.9992	1.0001
	Psigmf			Trapmf			Trimf		
Critères statiques	Train	Test	Global	Train	Test	Global	Train	Test	Global
Q2F1	0.9334	0.8906	0.9215	0.9500	0.8909	0.9339	0.9470	0.8766	0.9251
Q2F2	0.9337	0.8902	0.9215	0.9500	0.8909	0.9339	0.9471	0.8765	0.9251
Q2F3	0.9334	0.9015	0.9238	0.9500	0.9048	0.9365	0.9470	0.8695	0.9238
Q2CCC	0.9655	0.9442	0.9596	0.9743	0.9436	0.9660	0.9727	0.9370	0.9616
R2	0.9334	0.8902	0.9215	0.9500	0.8909	0.9339	0.9470	0.8765	0.9251
R	0.9661	0.9444	0.96000	0.9747	0.9448	0.9665	0.9732	0.9381	0.9620
K	1.0000	0.9976	0.9993	0.9999	1.0040	1.0011	1.0000	0.9943	0.9983
Kp	0.9990	1.0010	0.9996	0.9993	0.9946	0.9979	0.9992	1.0039	1.0006
R20	1.0000	0.9995	1.0000	1.0000	0.9987	0.9999	1.0000	0.9977	0.9998
R2pO	0.9999	0.9999	1.0000	1.0000	0.9978	0.9997	1.0000	0.9990	1.0000
M	-0.0713	-0.1229	-0.0852	-0.0526	-0.1210	-0.0706	-0.0559	-0.1383	-0.0808
N	-0.0713	-0.1233	-0.0852	-0.0526	-0.1200	-0.0704	-0.0559	-0.1398	-0.0810
Rm	0.6925	0.5958	0.6633	0.7376	0.5984	0.6941	0.7291	0.5713	0.6722
Af	1.0197	1.0264	1.0217	1.0171	1.0227	1.0187	1.0178	1.0247	1.0198
Bf	1.0007	1.0025	1.0013	1.0006	0.9960	0.9992	1.0005	1.0058	1.0021

Tableau 4 : Différentes erreurs par le modèle ANFIS

	Dsigmf			Gbellmf			Pimf		
Erreur	Train	Test	Global	Train	Test	Global	Train	Test	Global
ERAM%	1.7923	2.9221	2.1308	1.6187	2.319	1.8294	1.5528	2.2650	1.7662
REQM	9.8978	18.7496	13.1889	9.3106	14.9406	11.2959	10.1014	13.7025	11.3014
EQM	97.9671	351.5493	173.9468	86.6872	223.2218	127.5965	102.0378	187.7584	127.7218
	Psigmf			Trapmf			Trimf		
Erreur	Train	Test	Global	Train	Test	Global	Train	Test	Global
ERAM%	1.9777	2.6429	2.1770	1.7060	2.2147	1.8584	1.7809	2.4787	1.9900
REQM	11.4578	13.9360	12.2530	9.9686	13.7569	11.2385	9.9789	15.6635	11.9680
EQM	131.2809	194.2113	150.1364	99.3733	189.2528	126.3035	99.5775	245.3438	143.2528

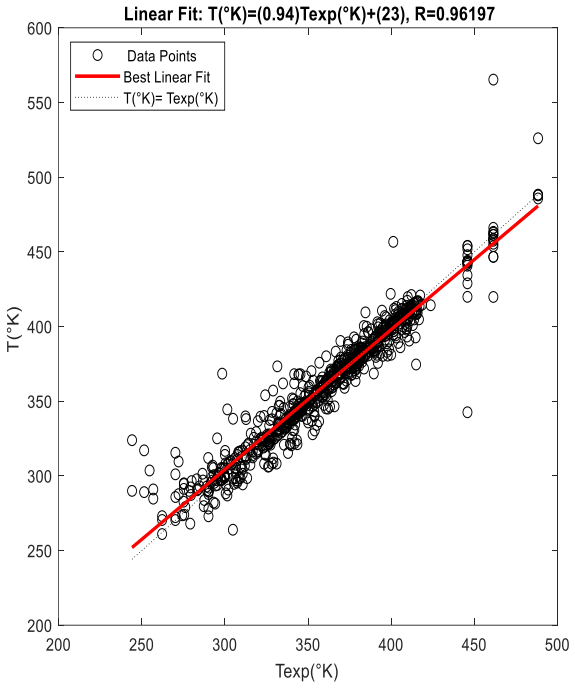


Figure 10 : Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimentale pour l'ensemble d'apprentissage, par le modèle ANFIS. (Trimf)

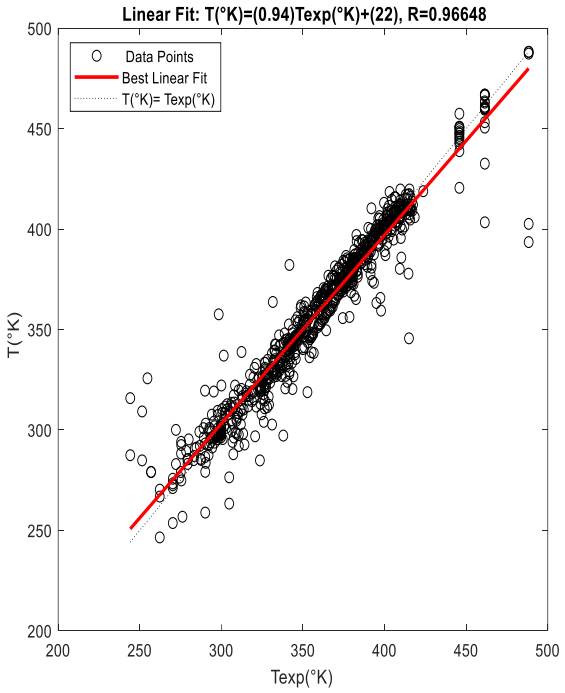


Figure 11: Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimentale pour l'ensemble d'apprentissage, par le modèle ANFIS. (Trapmf)

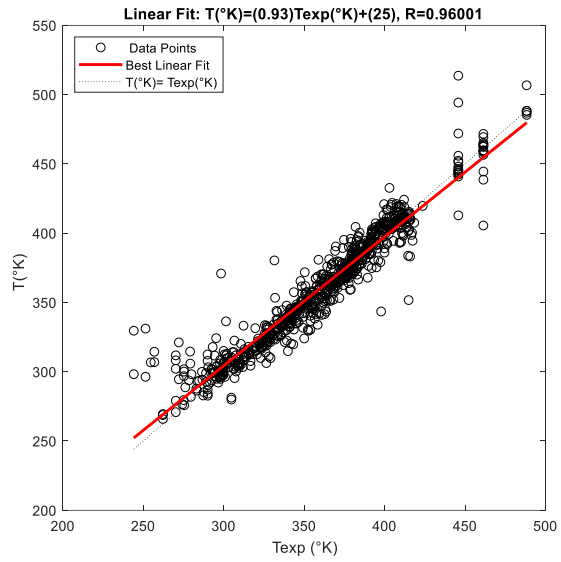


Figure 12 : Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimentale pour l'ensemble d'apprentissage, par le modèle ANFIS. (Psigmf)

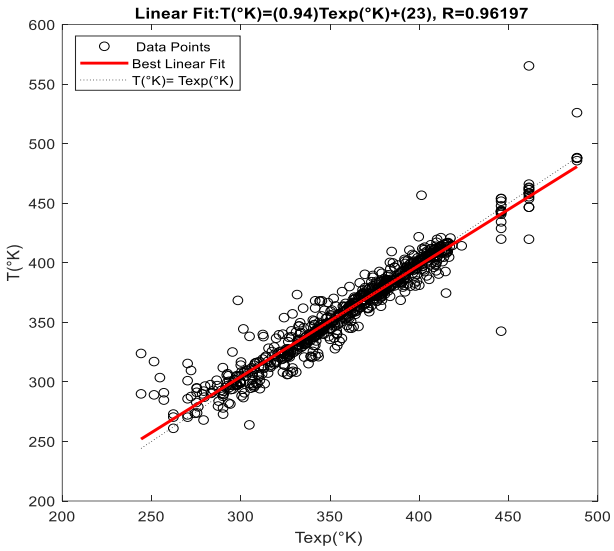


Figure 13 : Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimentale pour l'ensemble d'apprentissage, par le modèle ANFIS. (Pimf)

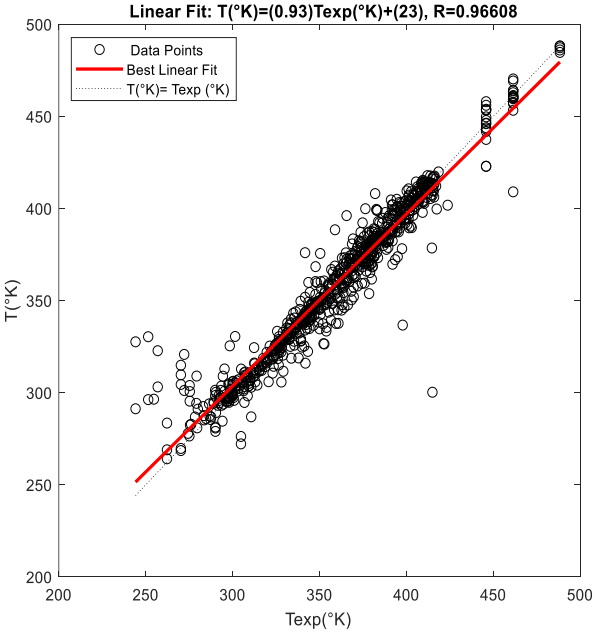


Figure 14 : Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimentale pour l'ensemble d'apprentissage, par le modèle ANFIS. (Gblmf)

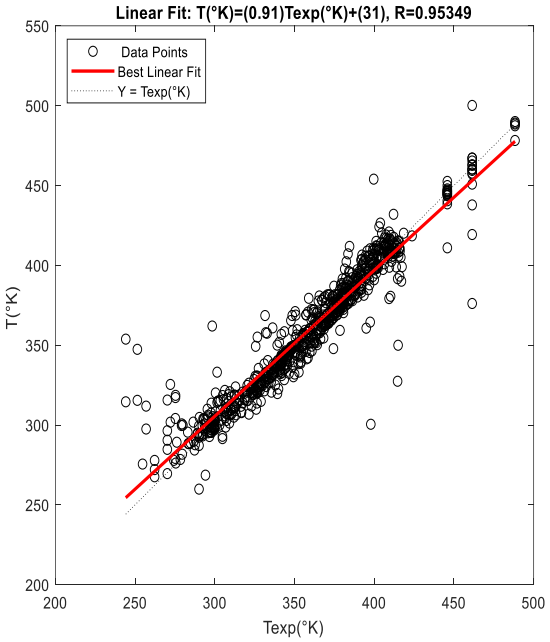


Figure 15: Diagramme de changement de la température calculé en fonction de la température expérimentale pour l'ensemble d'apprentissage, par le modèle ANFIS. (Dsigmf)

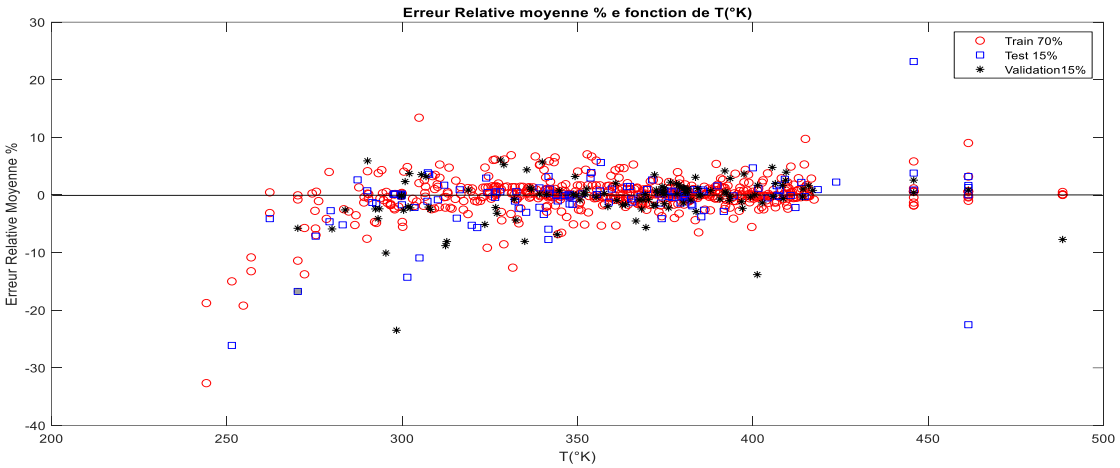


Figure 16 : L'erreur relative (%) de la température superficielle par le modèle ANFIS. (Trimf)

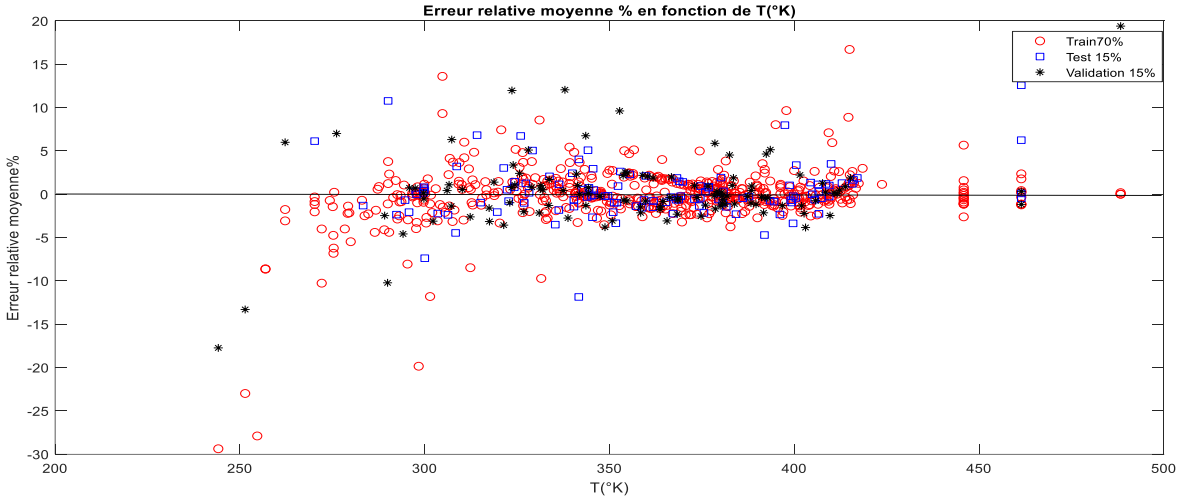


Figure 17 : L'erreur relative (%) de la température par le modèle ANFIS. (Trapmf)

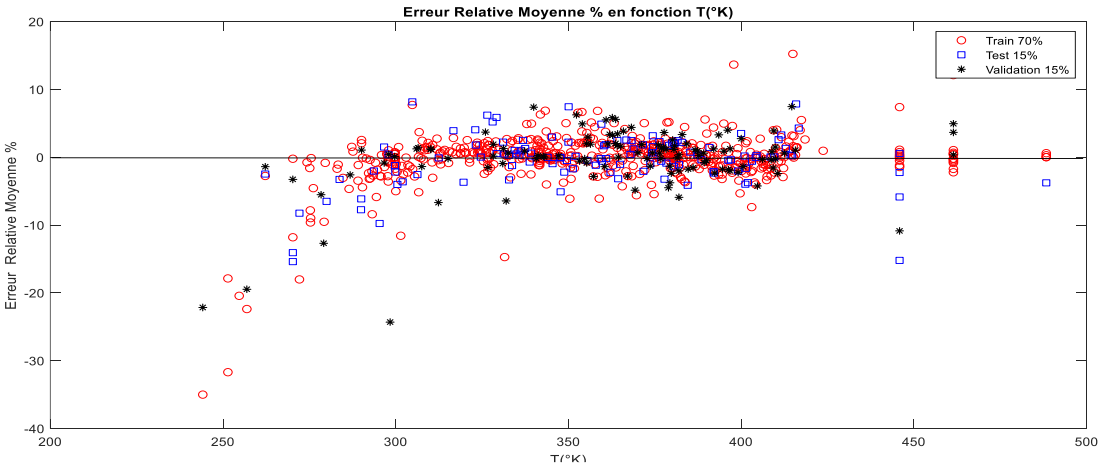


Figure 18: L'erreur relative (%) de la température par le modèle ANFIS. (Psigmf)

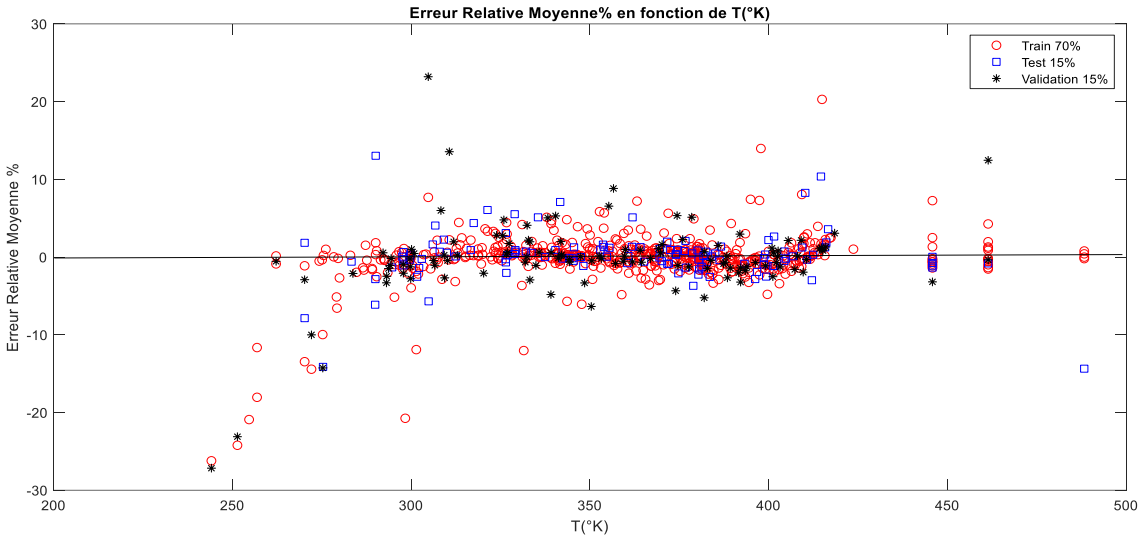


Figure 19 : L'erreur relative (%) de la température par le modèle ANFIS. (Pimf)

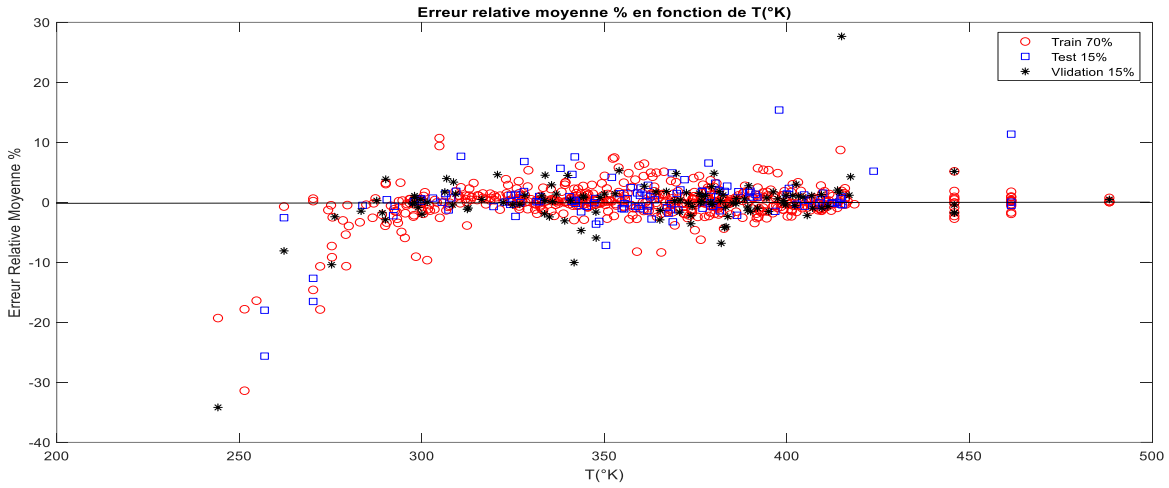


Figure 20 : L'erreur relative (%) de la température par le modèle ANFIS. (Gblmf)

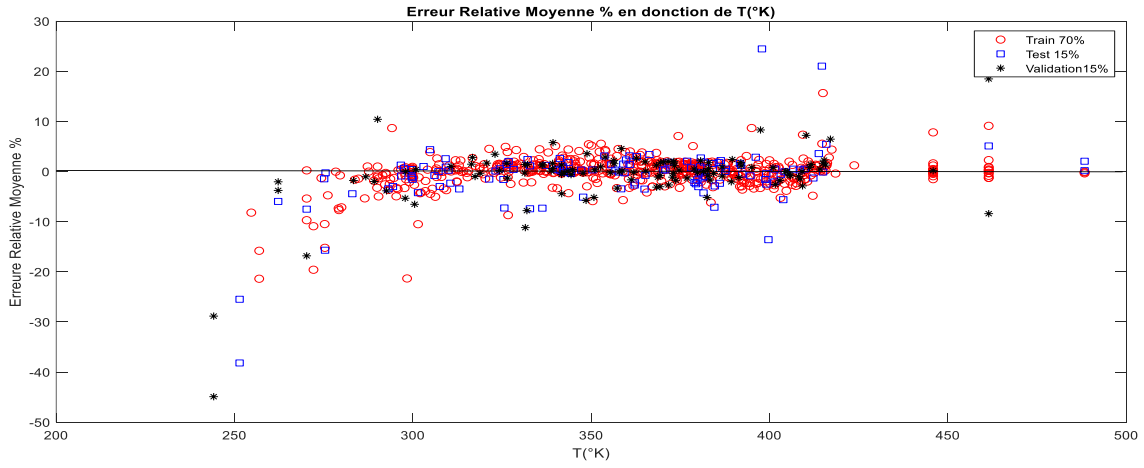


Figure 21 : L'erreur relative (%) de la température par le modèle ANFIS. (Dsigmf)

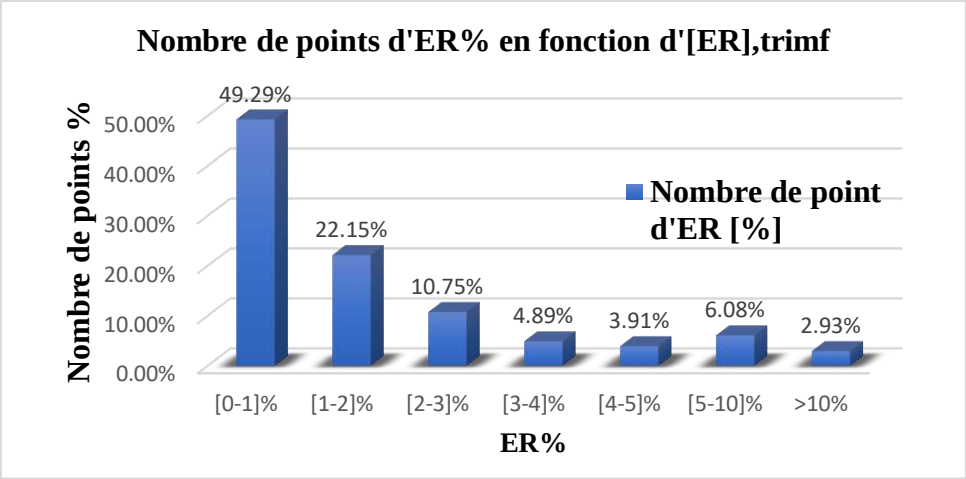


Figure 22 : Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle ANFIS (trimf).

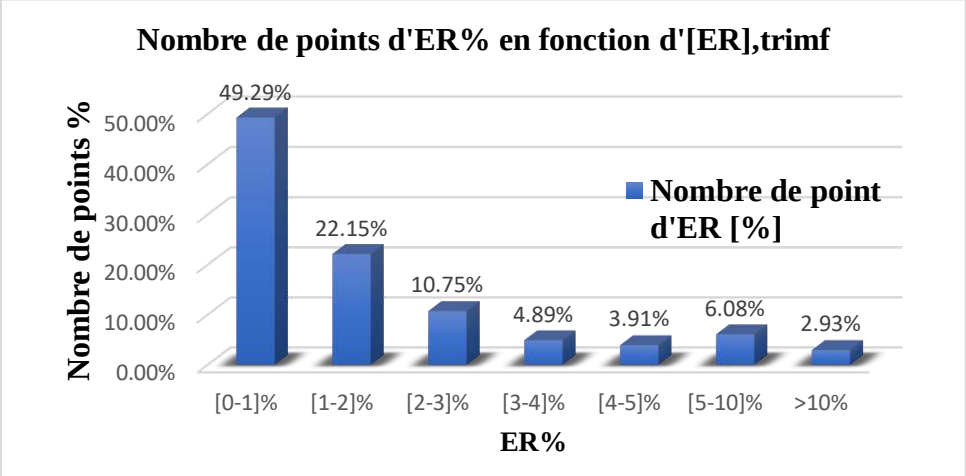


Figure 23 : Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle ANFIS(Trapmf).

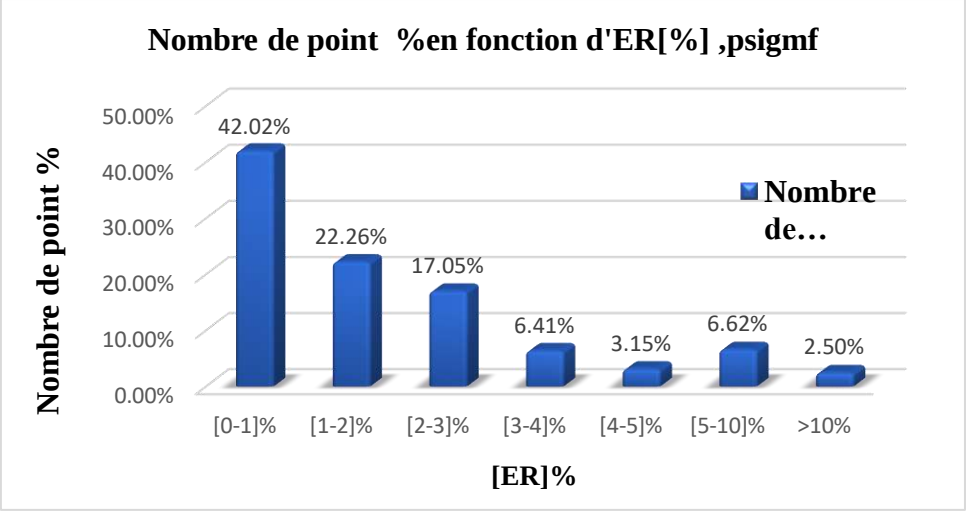


Figure 24 : Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle ANFIS(Psigmf).

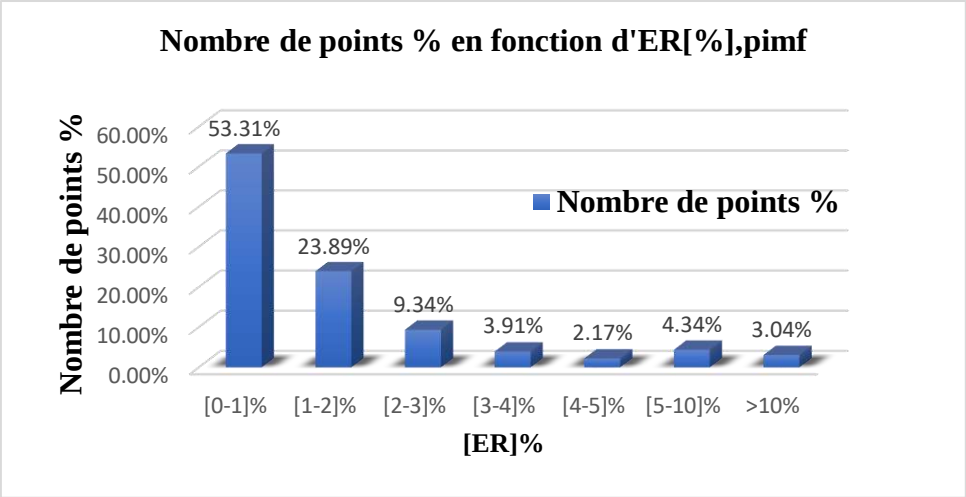


Figure 25 : Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle ANFIS(Pimf).

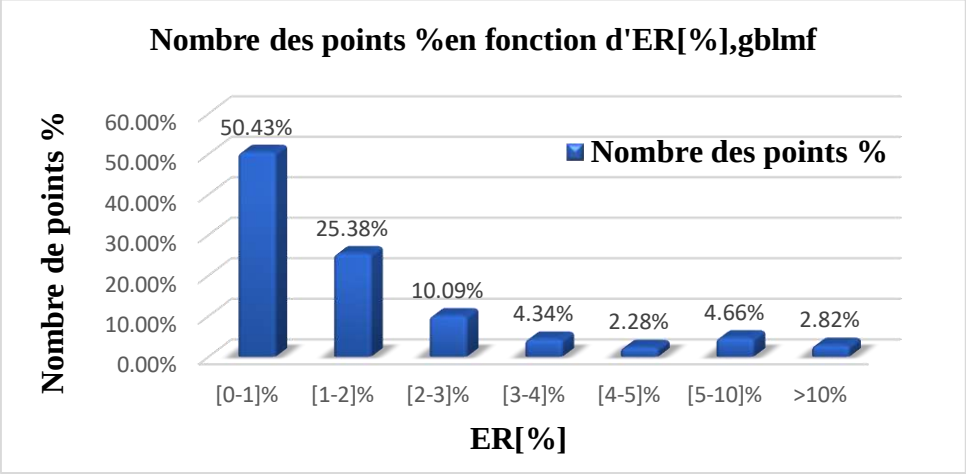


Figure 26: Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle ANFIS (gblmf).

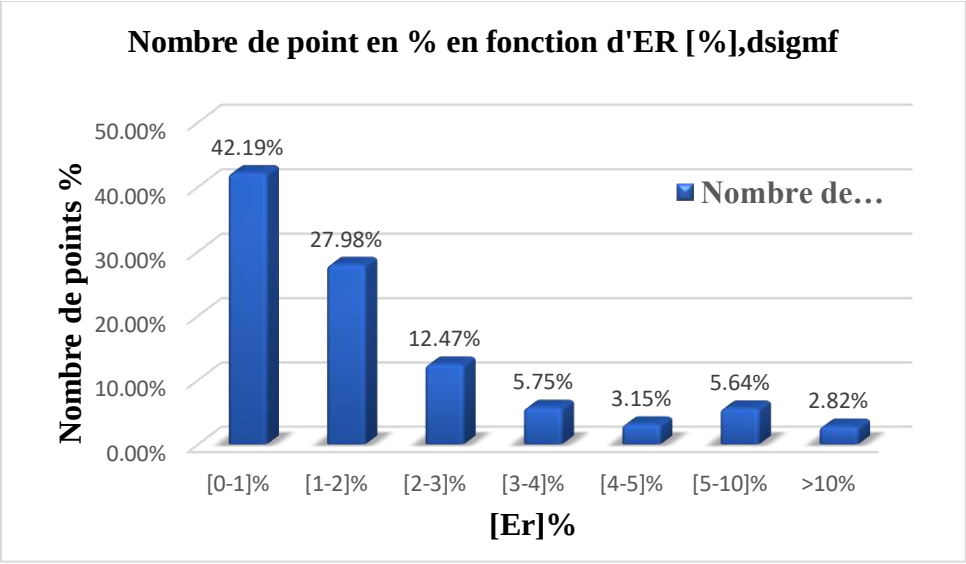


Figure 27: Diagrammes de distribution d'ER [%] du modèle ANFIS (dsigmf).

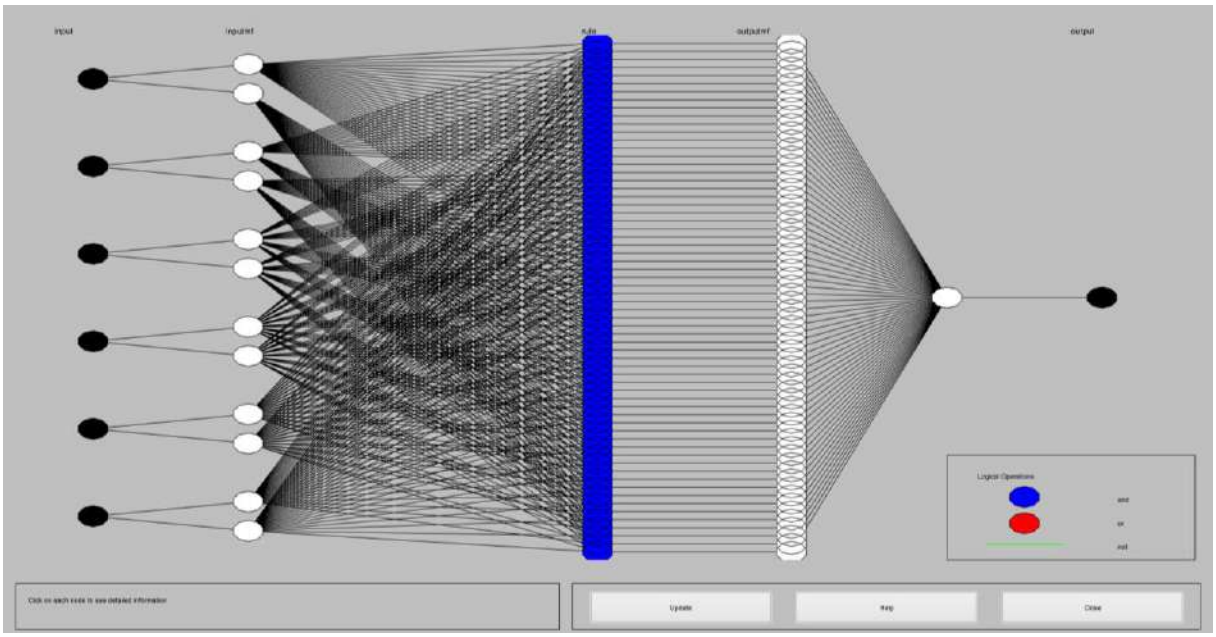


Figure 28: Détails des paramètres d'apprentissage du système d'inférence floue (FIS)